

## بررسی رابطه بین اندازه استخوان بینی جنین در سونوگرافی سه

### ماهه اول و دوم بارداری با وقوع سندرم داون

دکتر نسیم احمدی<sup>۱</sup>، دکتر بهناز سوییزی<sup>۲</sup>، دکتر محبوبه نعمت‌شاهی<sup>۳</sup>، مریم سادات نقیبی نسب<sup>۴</sup>،

معصومه شریف‌زاده<sup>۵</sup>، دکتر میترا افتخاری یزدی<sup>۶\*</sup>

۱. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۲. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۳. استادیار گروه پزشکی جامعه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۴. کارشناس مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۵. کارشناس ارشد مشاوره در مامایی، معاونت درمان، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۶. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۰۸

#### خلاصه

**مقدمه:** طول استخوان بینی جهت تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی برای هر نژاد قومی متفاوت می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی احتمال وقوع داون در موارد عدم رؤیت استخوان بینی جنین (NB) در سونوگرافی سه ماهه اول و هیپوپلازی استخوان بینی جنین در سه ماهه دوم بارداری انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه مقطعی بین سال‌های ۹۹-۱۳۹۵ بر روی ۲۶۵ خانم باردار مراجعه کننده به کلینیک پریناتولوژی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار انجام شد. عدم رؤیت قطعی استخوان بینی جنین در سونوگرافی سه ماهه اول و یا هیپوپلازی استخوان بینی جنین (کوتاه‌تر از ۵ میلی‌متر یا زیر صدک ۵) در سونوگرافی سه ماهه دوم بارداری، معیار ورود به مطالعه بود. اطلاعات این افراد از پرونده استخراج و در چک‌لیست وارد شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Stata (نسخه ۱۶) و آزمون کای دو، پیرسون و تست دقیق فیشر انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در سونوگرافی سه ماهه اول ۸۳ نفر (۳۱/۳٪) عدم رؤیت استخوان بینی گزارش شد که ۵۹ نفر (۷۱/۱٪) دارای ژنتیک طبیعی، ۱۶ مورد (۱۹/۳٪) سندرم داون و بقیه موارد سایر ناهنجاری‌ها را داشتند. ۱۸۲ نفر (۶۸/۷٪) دارای هیپوپلازی استخوان بینی در سه ماهه دوم بودند. از این تعداد، ۱۷۸ نفر (۹۷/۸٪) از نظر کاریوتایپ طبیعی بودند و ۴ نفر (۲٪) ناهنجاری‌های ژنتیک شامل سندرم داون، ادوارد، کلاین فیلتر و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی را داشتند. بین وضعیت استخوان بینی جنین در سونوگرافی سه ماهه اول و ناهنجاری‌های ژنتیک ارتباط معناداری وجود داشت (p<۰/۰۰۱). ارتباط بین هیپوپلازی استخوان بینی جنین در سونوگرافی سه ماهه دوم و نتایج ژنتیک از نظر آماری معنادار نبود (p=۰/۱۰).

**نتیجه‌گیری:** عدم رؤیت استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه اول بارداری، شاخص مهمی در تشخیص ناهنجاری‌های ژنتیک می‌باشد، اما در بررسی‌های سه ماهه دوم نمی‌توان فقط به NB کمتر از ۵ به‌تنهایی اکتفا نمود.

**کلمات کلیدی:** سونوگرافی، طول استخوان بینی جنین، غربالگری جنین، هیپوپلازی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر میترا افتخاری یزدی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران. تلفن: ۰۵۱-۴۴۰۱۱۳۰۰؛ پست الکترونیک: m\_eftkhari1144@yahoo.com

## مقدمه

تریزومی ۲۱ ( داون)، شایع‌ترین اختلال کروموزومی با بروز ۱ مورد در هر ۸۰۰ تولد زنده است. در ایران بروز آن ۱ از هر ۸۱۴ تولد زنده می‌باشد (۱). تشخیص زودهنگام داون برای ارزیابی بهتر جنین، مهم و قابل توجه است. تشخیص می‌تواند با شناسایی پارامترهای مختلف از تصاویر سونوگرافی ثبت شده در طی سه ماهه اول (۱۴-۱۱ هفته) و سه ماهه دوم (۱۵-۲۲ هفته) دوره حاملگی انجام شود (۲).

از زمان گزارش سیسرو و همکاران (۲۰۰۱) مبنی بر ارتباط عدم وجود استخوان بینی در جنین و سندرم داون، بسیاری از مطالعات، شواهدی را در تأیید این یافته و اینکه عدم وجود یا هیپوپلازی استخوان بینی نشانگر سونوگرافی آنالوئیدی جنین است، ارائه دادند. با این حال، بیشتر این مطالعات در جمعیت‌های پرخطر انجام شده و فقط تعداد کمی در نمونه‌هایی از جمعیت عمومی بوده است. از آنجایی که عدم رؤیت استخوان بینی جنین، یکی از قوی‌ترین مارکرهای فرعی در سونوگرافی غربالگری سه ماهه دوم است (۶-۳)، بنابراین در صورت عدم رؤیت استخوان بینی به همراه نشانگرهای سونوگرافی آنالوئیدی جنینی یا ناهنجاری ساختاری در سونوگرافی، استفاده از روش‌های تشخیص قبل از تولد با تست ژنتیک جهت رد کاریوتیپ غیرطبیعی توصیه می‌شود (۷).

از طرفی وضعیت استخوان بینی (NB) جنین، در جنین‌های طبیعی در سه ماهه اول مادران با ریشه‌های قومی مختلف به‌طور قابل توجهی متفاوت است. میانگین طول NB برای جنین‌های ایرانی ۱۴-۱۱ هفته سن حاملگی  $3/6 \pm 0/69$  میلی‌متر بوده است (۸). در مطالعه گاستر و همکاران (۲۰۱۷) در آفریقا، ارتباط خطی معنی‌داری بین طول استخوان بینی جنین و سن بارداری گزارش شد. طبق این مطالعه صدک ۵۰ برای طول استخوان بینی از ۵ به ۷ میلی‌متر از هفته ۲۰ تا ۲۴ بارداری افزایش یافته است. استخوان بینی در  $8/6\%$  از جنین‌های یوپلوئید و در  $69/2\%$  از جنین‌های تریزومی ۲۱ وجود نداشته و یا هیپوپلاستیک بوده است

(۹). در مطالعه دسدیسی اگلو و همکاران (۲۰۱۹) در ترکیه، طول استخوان بینی جنین‌ها از هفته ۲۴-۱۸ حاملگی از  $6/25 \pm 0/84$  متغیر بود و با سن بارداری همبستگی داشت (۱۰). در همین حال، محدوده استاندارد طول NB برای جنین‌های ۱۴-۱۱ هفته سن حاملگی به ترتیب ۱ و  $3/7$  میلی‌متر در صدک  $2/5\%$  در تهران گزارش شده است (۱۱). بنابراین، ارزیابی تغییرات قومی در رؤیت NB جنین در سه ماهه اول بارداری قبل از معرفی این نشانگر در برنامه‌های معمول غربالگری برای آنالوئیدی، مهم است. همچنین فقدان استخوان بینی یا هیپوپلازی استخوان بینی، یکی از مهم‌ترین سافت‌مارکرها در سونوگرافی سه ماهه دوم است که جهت تشخیص سندرم داون به‌طور رایج مورد استفاده قرار می‌گیرد. اندازه‌گیری استخوان بینی در سه ماهه دوم نسبت به سه ماهه اول بارداری آسان‌تر است. در بسیاری از مناطق چین، اندازه‌گیری استخوان بینی به‌عنوان غربالگری‌های سه ماهه دوم بارداری جهت ناهنجاری‌های جنین به‌صورت روتین انجام می‌شود (۷). بنابراین مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین اندازه استخوان بینی جنین در سونوگرافی سه ماهه اول با دوم بارداری و وقوع داون در نمونه‌ای از جمعیت ایرانی انجام شد.

## روش کار

این مطالعه به‌صورت توصیفی - تحلیلی و از نوع مقطعی بر روی ۲۶۵ نفر از تمام مادران باردار مراجعه کننده به کلینیک پریناتولوژی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار در سال‌های ۹۹-۱۳۹۵ انجام شد. کلینیک پریناتولوژی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، تنها مرکز پریناتولوژی در سبزوار، محیط پژوهشی طرح بود.

نمونه‌گیری به‌صورت سرشماری انجام شد. تمام مادران باردار مراجعه کننده به کلینیک پریناتولوژی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار در صورت عدم رؤیت استخوان بینی جنین در سونوگرافی سه ماهه اول (۱۳-۱۱ هفته) و یا هیپوپلازی استخوان بینی جنین (کوتاه‌تر از ۵ میلی‌متر یا زیر صدک ۵) (۱۲) در سونوگرافی سه ماهه دوم بارداری (۱۹-۱۷ هفته سونوگرافی آنومالی

<sup>1</sup> Nasal Bone

CVS یا آمنیوسنتز با توجه به سن بارداری و تمایل مادر جهت بررسی به روش (Rapid Test (MLPA، FISH و QF-PCR)، کاریوتایپ و یا Array CGH به آزمایشگاه مورد نظر ارسال شد. در انتها نتیجه بررسی آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج به دست آمده در پرونده‌ها ثبت گردید.

کمک پژوهشگر با حضور در محل کلینیک ویژه، اطلاعات مورد نیاز از جمله اطلاعات دموگرافیک، سن حاملگی، وضعیت NB در سونوگرافی سه ماهه اول و دوم بارداری، نوع نمونه برداری جنین و نتیجه بررسی تست‌های تشخیصی را از پرونده‌ها استخراج و در چک لیست‌های طراحی شده ثبت کرد.

همچنین بعد از زایمان با تماس تلفنی و بررسی دفاتر موجود در بیمارستان، اطلاعات نوزاد مجدد کنترل شد تا ناهنجاری‌های احتمالی شناسایی گردد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار Stata (نسخه ۱۶) انجام شد. برای توصیف داده‌های کیفی از فراوانی و درصد و برای داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. برای مشاهده روابط توصیفی بین متغیرهای طبقه‌ای با یکدیگر از آزمون کای دو و در صورت برقرار نبودن فرضیات آن از آزمون پیرسون و تست دقیق فیشر استفاده گردید. همچنین برای بررسی تک‌متغیره در متغیرهای پیوسته پس از بررسی شروط نرمالیتی به علت توزیع غیرنرمال از آزمون کروسکال والیس استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میانگین سن افراد شرکت کننده در مطالعه  $30/65 \pm 7/04$  سال بود و اکثر افراد شرکت کننده در مطالعه یعنی ۲۰۴ نفر (۷۷٪) خانه‌دار بودند. ۱۰ نفر (۳/۱۸٪) از شرکت‌کنندگان بی‌سواد، ۲۰ نفر (۷/۵٪) تحصیلات ابتدایی، ۱۶۵ نفر (۶۲/۳٪) تحصیلات متوسطه و دیپلم و ۷۰ نفر (۲۶/۴٪) تحصیلات دانشگاهی داشتند. ۱۱۱ نفر (۴۱/۹٪) از شرکت‌کنندگان روستایی و ۱۵۴ نفر (۵۸/۱٪) شهری بودند.

اسکن) طی دوره تحقیق (سال ۹۹-۱۳۹۵) نمونه مطالعه را تشکیل می‌دادند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: تمام زنان باردار که در سونوگرافی سه ماهه اول عدم رؤیت NB و در سه ماهه دوم بارداری آنها هیپوپلازی عنوان شده بود، وجود اطلاعات کامل در پرونده، مراجعه جهت انجام تست تشخیصی در این مرکز و عدم وجود اختلالات عمده و سایر ناهنجاری‌ها بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم تمایل به همکاری، عدم امکان پیگیری و مراجعه به سایر مراکز جهت ادامه درمان بود.

اطلاعات مورد نیاز شامل: سن مادر، سابقه بیماری‌های ژنتیکی و داون در خانواده یا فامیل، تعداد بارداری، زایمان و سقط، نسبت فامیلی، گروه خونی، سن جنین در زمان غربالگری و آزمایش ژنتیک، نتایج سونوگرافی NT و آنومالی اسکن و آزمایش‌های غربالگری از طریق پرونده موجود در کلینیک و دفتر ثبت مراجعین جمع‌آوری شد.

پرسشنامه با استفاده از پرونده بیمار تکمیل شد که تمام مدارک و اطلاعات توسط تیم درمان کلینیک تأیید شده بود.

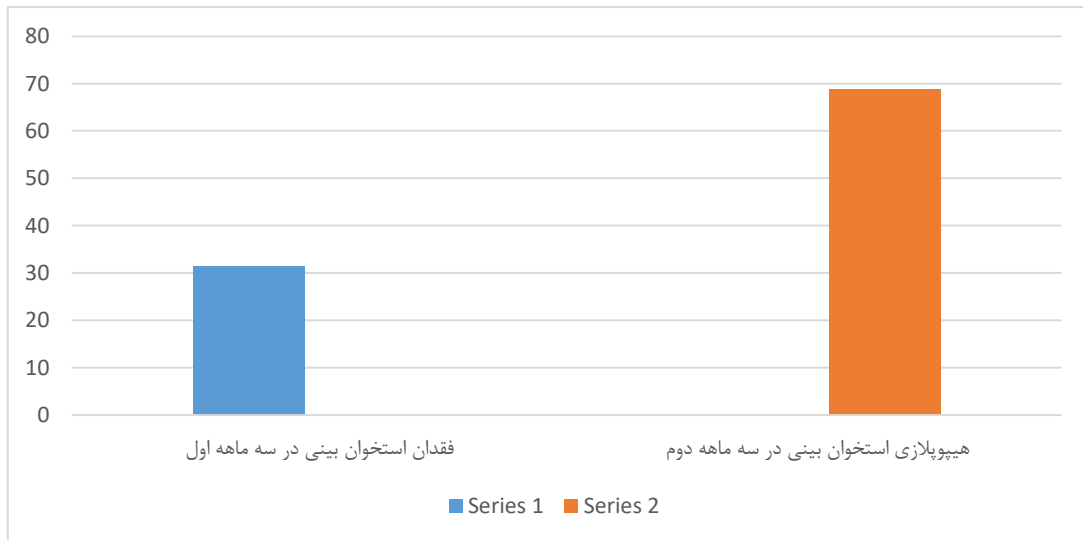
در تمام نمونه‌های مورد پژوهش، عدم رؤیت NB در سه ماهه اول و یا هیپوپلازی NB در سه ماهه دوم بارداری توسط پریناتولوژیست مجدداً بررسی شده بود. پس از بررسی و ویزیت پریناتولوژیست و رؤیت سایر مستندات از جمله آزمایشات غربالگری و سونوگرافی NT در صورت نیاز به اقدامات تشخیصی، مشاوره با والدین در مورد شرایط نمونه برداری، عوارض و روش‌های بررسی آزمایشگاهی و هزینه‌ها توسط کارشناس مامایی آموزش دیده انجام و در صورت رضایت، نمونه برداری انجام شده بود. تست‌های تشخیصی شامل CVS و آمنیوسنتز بود. CVS نمونه برداری از پرزهای کوریونی است که در ۱۳-۱۱ هفته و ۶ روز بارداری قابل انجام می‌باشد. آمنیوسنتز، نمونه برداری از مایع آمنیون بوده و از ۲۰-۱۵ هفته بارداری قابل انجام است. نمونه تهیه شده به وسیله

نداشتند. ۷ نفر (۲/۶٪) سقط قانونی، ۲ نفر (۰/۸٪) مرگ داخل رحمی و ۱ نفر (۰/۴٪) مرگ نوزاد در این بارداری داشتند.

### فقدان استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه اول بارداری و هیپوپلازی بینی در سونوگرافی سه ماهه دوم

بر اساس نتایج نمودار ۱، در سونوگرافی سه ماهه اول بارداری، در ۸۳ نفر (۳۱/۳٪) از کل ۲۶۵ نفر، استخوان بینی رؤیت نشد. در ۱۸۲ نفر (۶۸/۷٪) در سه ماهه اول استخوان بینی رؤیت شده بود، اما در سه ماهه دوم هیپوپلازی استخوان بینی داشتند.

میانگین تعداد بارداری  $2/61 \pm 1/42$ ، زایمان  $1/19 \pm 1/05$ ، سقط  $0/39 \pm 0/72$ ، مرده‌زایی  $0/06 \pm 0/27$ ، نوزاد زنده  $1/13 \pm 0/98$  و حاملگی خارج از رحم  $0/02 \pm 0/17$  بود. ۲۰۳ نفر (۷۶/۶٪) کمتر از ۳ بارداری، ۲۳۴ نفر (۸۸/۳٪) تعداد زایمان ۲ یا کمتر و ۲۴۳ نفر (۹۱/۷٪) یک سقط یا کمتر داشتند. ۲۵۰ نفر (۹۴/۳٪) بدون مرده‌زایی بودند. ۲۳۹ نفر (۹۰/۲٪) دارای ۲ فرزند زنده یا کمتر بودند و ۲۶۰ نفر (۹۸/۱٪) سابقه‌ای از حاملگی خارج از رحم نداشتند. ۲۶۲ نفر (۹۸/۹٪) سابقه سقط قانونی، ۲۶۴ نفر (۹۹/۶٪) سابقه قبلی سندرم داون، ۲۶۰ نفر (۹۸/۱٪) سابقه ناهنجاری و ۲۵۶ نفر (۹۶/۶٪) سابقه بیماری‌های ژنتیکی نداشتند. ۲۵۵ نفر (۹۶/۲٪) مشکلی در بارداری



نمودار ۱- وضعیت استخوان بینی در سونوگرافی‌های بارداری

بر اساس نتایج جدول ۱ در بررسی توزیع و پراکندگی اندازه استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه دوم بارداری در افراد شرکت کننده در مطالعه، ۵۰٪ داده‌ها بین  $3/8$  تا  $4/6$  میلی‌متر و ۲۵٪ داده‌ها کمتر از  $3/8$  میلی‌متر بودند.

جدول ۱- توزیع و پراکندگی اندازه استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه دوم بارداری در افراد شرکت کننده در مطالعه

| اندازه استخوان بینی         | صدک ۲۵ | صدک ۵۰ | صدک ۷۵ |
|-----------------------------|--------|--------|--------|
| طول استخوان بینی (میلی‌متر) | ۳/۸    | ۴/۳    | ۴/۶    |

(۸۹/۴٪) نرمال بودند. ۱۷ مورد (۶/۴٪) تریزومی ۲۱، ۱ نفر (۰/۴٪) تریزومی ۱۳، ۴ نفر (۱/۵٪) تریزومی ۱۸، ۱

از مجموع ۲۶۵ نفر مورد بررسی که تحت نمونه‌گیری جهت تشخیص قطعی ناهنجاری‌های ژنتیکی قرار گرفتند، بر اساس نتایج حاصل از کاریوتایپ، ۲۳۷ نفر

نفر (۰/۴٪) مونوزومی X، ۱ نفر (۰/۴٪) کلاین فیلتر و بقیه سایر مشکلات ژنتیکی را داشتند. بر اساس جدول ۲، از مجموع ۸۳ مورد عدم رؤیت استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه اول بارداری، ۵۹ نفر (۰/۷۱/۱٪) دارای ژنتیک طبیعی بودند و ۱۶ مورد (۰/۱۹/۳٪) سندرم داون داشتند. ۳ مورد (۰/۳/۶٪) از موارد عدم رؤیت استخوان بینی سندرم ادوارد، ۱ مورد (۰/۱/۲٪) تریزومی ۱۳، ۱ مورد (۰/۱/۲٪) کلاین فیلتر و ۳ مورد (۰/۳/۶٪) سایر ناهنجاری‌ها را داشتند. همچنین بر اساس جدول ۲، ۱۶ مورد از ۱۷ سندرم داون شناسایی شده در این مطالعه، عدم رؤیت استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه اول بارداری را داشتند. بین وضعیت استخوان بینی جنین در سونوگرافی سه ماهه اول و ناهنجاری‌های ژنتیک ارتباط معناداری وجود داشت ( $p < 0/001$ ).

جدول ۲- ارتباط وضعیت استخوان بینی جنین در سونوگرافی سه ماهه اول بارداری با نتایج ژنتیک تشخیص داده شده در

بررسی ژنتیکی

| نتایج                 | طبیعی      | سندرم داون | سندرم پاتو (تریزومی ۱۳) | سندرم ادوارد (تریزومی ۱۸) | سندرم ترنر | سندرم کلاین فیلتر | سایر ناهنجاری‌های ژنتیکی | کل        | سطح معنی‌داری |
|-----------------------|------------|------------|-------------------------|---------------------------|------------|-------------------|--------------------------|-----------|---------------|
| عدم رؤیت استخوان بینی | ۵۹ (۷۱/۱)  | ۱۶ (۱۹/۳)  | ۱ (۱/۲)                 | ۳ (۳/۶)                   | ۱ (۱/۲)    | ۰ (۰)             | ۳ (۳/۶)                  | ۸۳ (۱۰۰)  |               |
| استخوان بینی طبیعی    | ۱۷۸ (۹۷/۸) | ۱ (۰/۵)    | ۰ (۰)                   | ۱ (۰/۵)                   | ۰ (۰)      | ۱ (۰/۵)           | ۱ (۰/۵)                  | ۱۸۲ (۱۰۰) | $p < 0/001$   |
| کل                    | ۲۳۷ (۸۹/۴) | ۱۷ (۶/۴)   | ۱ (۰/۴)                 | ۴ (۱/۵)                   | ۱ (۰/۴)    | ۱ (۰/۴)           | ۴ (۱/۵)                  | ۲۶۵ (۱۰۰) |               |

\*آزمون کای اسکور پیرسون

بر اساس جدول ۳، از بین ۱۸۲ نفری که در سونوگرافی سه ماهه دوم هیپوپلازی استخوان بینی داشتند، ۴ مورد ناهنجاری ژنتیکی شامل داون، ادوارد، کلاین فیلتر و سایر ناهنجاری‌ها را داشتند (جدول ۳). بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس، بین اندازه طول استخوان بینی جنین در سونوگرافی سه ماهه دوم و نتایج ژنتیک حاصل از نمونه‌های مورد بررسی ارتباط معناداری وجود نداشت ( $p = 0/74$ ) (جدول ۴).

جدول ۳- توزیع فراوانی نتیجه آزمایش ژنتیک در جنین‌های مبتلا به هیپوپلازی استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه دوم

| نتایج                  | طبیعی      | سندرم داون | سندرم پاتو (تریزومی ۱۳) | سندرم ادوارد (تریزومی ۱۸) | سندرم ترنر | سندرم کلاین فیلتر | سایر ناهنجاری‌های ژنتیکی | کل        |
|------------------------|------------|------------|-------------------------|---------------------------|------------|-------------------|--------------------------|-----------|
| هیپوپلازی استخوان بینی | ۱۷۸ (۹۷/۸) | ۱ (۰/۵)    | ۰ (۰)                   | ۱ (۰/۵)                   | ۰ (۰)      | ۱ (۰/۵)           | ۱ (۰/۵)                  | ۱۸۲ (۱۰۰) |

جدول ۴- ارتباط اندازه استخوان بینی جنین در سونوگرافی سه ماهه دوم بارداری با نتایج ژنتیک تشخیص داده شده در بررسی ژنتیکی

| فراوانی                   | میانگین رتبه (Mean ranks) |
|---------------------------|---------------------------|
| طبیعی                     | ۱۷۸                       |
| سندرم داون (تریزومی ۲۱)   | ۹۲/۰۱                     |
| سندرم پاتو (تریزومی ۱۳)   | ۵۹/۵                      |
| سندرم ادوارد (تریزومی ۱۸) | ۰                         |
| سندرم ترنر (مونوزومی X)   | ۵۹/۵                      |
| سندرم کلاین فیلتر         | ۰                         |
| سایر ناهنجاری‌های ژنتیکی  | ۱۱۶/۵۰                    |
| کل                        | ۴۰/۵۰                     |
| سطح معنی‌داری             | ۱۸۲                       |
|                           | $p = 0/74$                |

\*آزمون کروسکال والیس

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد بین عدم رؤیت استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه اول بارداری با شیوع ناهنجاری‌های ژنتیک ارتباط وجود دارد. در مطالعه حاضر عدم رؤیت استخوان بینی در ۷۱٪ جنین‌های سالم مشاهده شد، در حالی که در مطالعه پوریسا و همکاران (۲۰۱۵) در شمال غرب ایران، شیوع عدم رؤیت استخوان بینی در سه ماهه اول در جنین‌های سالم ۲۶٪ گزارش شد. در مطالعه مذکور میانگین طول NB در سونوگرافی سه ماهه اول در این جمعیت  $3/6 \pm 0/69$  میلی‌متر و میانگین سن مادر  $26/2 \pm 5/3$  سال بود (۱۳). در مطالعه حاضر در ۱۶ مورد از ۱۷ جنین داون تشخیص داده شده، عدم رؤیت استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه اول گزارش شد. به‌طور مشابه ارزیابی استخوان بینی در غربالگری سه ماهه اول برای ناهنجاری‌های کروموزومی در خوزستان نشان داد تمام موارد تریزومی ۲۱ فاقد استخوان بینی در سونوگرافی بودند. در ۱ مورد از ۲ مورد تریزومی ۱۸، استخوان بینی وجود نداشت و در ۱ مورد تریزومی ۱۳، استخوان بینی رؤیت شد. ارتباط بین فقدان استخوان بینی و ناهنجاری‌های کروموزومی معنادار بود (۱۴). مطالعه حیدری و همکاران (۲۰۱۸) در تهران عدم وجود NB در ۷۰٪ از جنین‌های سندرم داون در جمعیت ایران را نشان داد (۱۱)، در حالی که در مطالعه لاکشمی و همکاران (۲۰۱۷) که به‌صورت گذشته‌نگر انجام شد، از ۱۰۰ تصویر بررسی شده، همخوانی تنها در ۷۶٪ به‌دست آمد که نشان‌دهنده تنوع در افراد مشاهده‌گر است. سندرم داون در ۴ مورد تأیید شد که در ۳ مورد آنها افزایش NT نیز وجود داشت. نویسندگان عنوان کردند گنجاندن روتین NB در ارزیابی ریسک سه ماهه اول فقط با مشاهده سطح می‌دسازیتال معمول به‌تنهایی در همه موارد ممکن است منجر به افزایش تعداد مثبت کاذب شود (۱۵). در مطالعه حاضر فقدان استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه اول بارداری دارای حساسیت ۷۵/۱٪، ویژگی ۸۵/۷٪، ارزش اخباری مثبت ۹۷/۸٪ و ارزش اخباری منفی ۲۸/۹٪ در تشخیص ناهنجاری کروموزومی بود.

در مطالعه وجدا و همکاران (۲۰۱۹) فقدان استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه اول به‌عنوان یک شاخص برای تریزومی ۲۱ دارای حساسیت ۲۷٪، ویژگی ۹۷٪ و ارزش پیشگویی مثبت ۳۵٪ و برای تریزومی ۱۸ و ۱۳ دارای حساسیت ۱۲٪، ویژگی ۹۷٪ و ارزش پیشگویی مثبت ۱۲٪ بود (۱۶). همسو با مطالعه حاضر، آنها بیان کردند عدم وجود استخوان‌های بینی در معاینه سونوگرافی در سه ماهه اول بارداری با حساسیت کم و ویژگی زیاد به‌عنوان نشانگر در شایع‌ترین تریزومی‌ها مشخص می‌شود. مشاهده استخوان بینی جنین، یک نشانگر ضعیف آناپلوئیدی است و در الگوریتم‌های محاسبه خطر نباید به آن توجه شود (۱۶).

در مطالعه حاضر ۱۷۸ مورد (۹۷/۸٪) از جنین‌های دارای هیپوپلازی در سونوگرافی سه ماهه دوم، بعد از بررسی ژنتیک از نظر کاریوتایپ طبیعی بودند و ۴ نفر (۲٪) ناهنجاری‌های ژنتیک شامل سندرم داون، ادوارد، کلاین فیلتر و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی را داشتند. میانگین صدک ۵۰ طول استخوان بینی ۳/۸ تا ۴/۶ بود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد بین هیپوپلازی استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه دوم بارداری با شیوع داون ارتباط وجود ندارد. در تضاد با مطالعه حاضر، در مطالعه یان و همکاران (۲۰۱۸) از ۷۱ جنین فاقد استخوان بینی مورد بررسی، ۱۶ مورد (۲۲/۵۴٪) دارای کاریوتایپ غیرطبیعی بودند که ۱۲ مورد (۷۵٪) تریزومی ۲۱، ۳ مورد (۱۸/۷۵٪) تریزومی ۱۸ و یک مورد (۶/۲۵٪) ریزحذف<sup>۱</sup> مشاهده شد. در ۴۲ مورد فقدان استخوان بینی به‌تنهایی، ۲ مورد تریزومی ۲۱ و یک مورد ریز حذف مشاهده شد. در موارد فقدان استخوان بینی همراه با ناهنجاری‌های ساختاری دیگر (۸۳/۳۳٪) در مقایسه با فقدان استخوان بینی به‌تنهایی (۷/۱۴٪) به‌طور معناداری تعداد بیشتر موارد کاریوتایپ غیرطبیعی مشاهده شد ( $p < 0/001$ ). یان و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که فقدان استخوان بینی، نشانه فرعی سونوگرافی خاصی است که باید در سونوگرافی سه ماهه دوم به‌صورت روتین مورد بررسی قرار گیرد (۷).

<sup>1</sup> Microdeletion

توصیه نمودند و معتقد بودند ممکن است در تشخیص سندرم داون مؤثرتر باشند. برای جستجو نقایص ساختاری یا سایر سافت مارکرها، سونولوژیست ماهر باید بررسی جنین را به طور گسترده انجام دهد (۲۰).

از محدودیت‌های این مطالعه، عدم پاسخ مراجعه کننده به پیگیری‌های بعدی و عدم مراجعه به مرکز درمانی شهر سبزوار در صورت بروز عارضه بود. همچنین به دلیل گران بودن هزینه انجام سونوگرافی و آزمایش‌های مربوط به آن، ممکن است برخی زنان باردار از انجام این غربالگری صرف نظر کرده باشند. تکمیل نبودن پرونده‌ها نیز ممکن است باعث از دست دادن تعدادی از نمونه‌ها شده باشد.

از نقاط قوت این مطالعه این بود که انجام تمام پروسیجرها شامل سونوگرافی و اندازه‌گیری طول استخوان بینی و روش‌های تشخیصی توسط یک متخصص و یک دستیار بوده است.

در این مطالعه هیپوپلازی بینی در سونوگرافی سه ماهه دوم اندازه استخوان بینی کمتر از ۵ میلی‌متر در نظر گرفته شد که ممکن است دلیل عدم ارتباط هیپوپلازی بینی در سه ماهه دوم و سندرم‌ها همین باشد. بنابراین پیشنهاد می‌شود در جمعیت ایرانی اندازه استخوان بینی به صورت استاندارد کمتر از ۵ در نظر گرفته شود. همچنین نتایج این مطالعه می‌تواند در مطالعات آینده جهت تعیین محدوده مرجع طول استخوان بینی مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر این داشتن حجم نمونه بیشتر می‌تواند عوارض قابل انتساب به نمونه‌گیری را بهتر و دقیق‌تر نشان دهد.

### نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد عدم رؤیت استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه اول بارداری، شاخص مهمی در تشخیص ناهنجاری‌های ژنتیک می‌باشد و نیاز به بررسی‌های بیشتر و نمونه‌گیری جهت تست‌های تشخیصی در بارداری دارد، ولی در مطالعه حاضر هیپوپلازی استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه دوم بارداری با شیوع داون ارتباط نداشت. از این رو فقط به اندازه استخوان بینی کمتر از ۵ میلی‌متر در سه ماهه

همچنین ژانگ و همکاران (۲۰۲۱) بیان نمودند در موارد عدم رؤیت استخوان بینی و یا هیپوپلازی استخوان بینی در سه ماهه دوم بارداری (میانگین سن بارداری در زمان سونوگرافی ۲۳ هفته)، بررسی‌های بیشتر جهت تشخیص سندرم داون ضروری است و انجام بررسی‌های مولوکولی را پیشنهاد دادند (۱۷). مطالعه پاسپازومنو و همکاران (۲۰۱۶) در یونان با بررسی طول استخوان بینی جنین‌های ۱۸-۲۳ هفته در جمعیت‌های مختلف بیان کرد محدوده طبیعی طول استخوان بینی جنین در سه ماهه دوم بین گروه‌های قومی مختلف به طور قابل توجهی متفاوت است. از این رو، نوموگرام‌های قومی متمایز از طول استخوان بینی جنین در سه ماهه دوم باید در یک جمعیت معین به جای یک مدل بین‌المللی استفاده شود (۱۸). مطالعه سینق و همکاران (۲۰۲۱) با بررسی سرانجام نوزادانی که مادر رضایت به تست تشخیصی در بارداری نداده بود و هیپوپلازی استخوان بینی در سونوگرافی سه ماهه دوم تشخیص داده بودند، نشان داد از ۲۶ جنین واجد شرایط ورود به مطالعه، ۸ نفر (۳۰/۸٪) با آناپلوئیدی تشخیص داده شدند (۷ نفر با تریزومی ۲۱ و یک مورد با تریزومی ۱۸). تمام جنین‌های مبتلا به آناپلوئیدی دارای ناهنجاری سونوگرافی اضافی و یا خطر بالای غربالگری بیوشیمیایی بودند. بنابراین بیان کردند عدم وجود استخوان بینی ایزوله در سه ماهه دوم با خطر کم قبلی در غربالگری ترکیبی انجام شده توسط سونوگرافیست‌های معتبر بعید است که با سندرم داون مرتبط باشد (۱۹). در مطالعه کزرا و همکاران (۲۰۲۲) که ۴۹ مورد فقدان استخوان بینی مورد بررسی قرار گرفتند، ۴۴ مورد (۸۹٪) در معرض خطر کم آناپلوئیدی بودند و بارداری ادامه پیدا کرد. ۲ نفر از ۴۴ بیمار (۴۲ نفر بعد از زایمان نرمال بودند) دارای کاریوتایپ غیرطبیعی بود. ۵ مورد دیگر (۱۰٪) در معرض خطر بالا بودند و توصیه به آمنیوسنتز برای آناپلوئیدی شدند و تریزومی ۲۱ در ۳ مورد از آنها کشف شد. فراوانی فقدان استخوان بینی جنین در این مطالعه ۱۵٪ بود. پژوهشگران غربالگری بیوشیمیایی و آمنیوسنتز برای فقدان استخوان بینی به صورت ایزوله را

## حمایت مالی

این طرح با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی سبزوار انجام شد.

## ملاحظات اخلاقی

جهت استفاده از پرونده‌های کلینیک، هماهنگی لازم با مدیریت کلینیک ویژه و مسئول واحد پریناتولوژی صورت گرفت و مجوز نمونه‌گیری ثبت شد. با تماس تلفنی، رضایت شفاهی از زوجین دارای پرونده اخذ شد. همچنین رضایت کتبی زوجین جهت نمونه‌گیری در پرونده کلینیک کسب شده بود. این طرح با کد اخلاق به شماره (IR.MEDSAB.REC.1399.181) تصویب شده است.

دوم نمی‌توان اکتفا کرد. در نظر گرفتن اندازه بینی کمتر در جمعیت ایرانی و یا در نظر گرفتن سایر سافت‌مارکرها در سونوگرافی آنومالی اسکن و یا سوابق بارداری و مامایی دارای اهمیت می‌باشد. با توجه به مطالعات مشابه، بررسی‌های بیشتر جهت تعیین ارزش آن و نیز تعیین محدوده استاندارد برای جمعیت ایرانی توصیه می‌شود.

## تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی شرکت‌کنندگان عزیز و نیز از مرکز تحقیقات بالینی بیمارستان واسعی به‌دلیل ارائه مشاوره علمی تشکر و قدردانی می‌شود.

## تعارض منافع

نویسندگان هیچ تعارض منافی با هم ندارند.

## منابع

1. Poursadegh Zonouzi AA, Ahangari N, Rajai S, Poursadegh Zonouzi A, Akbarzadeh Laleh M, Nejatizadeh A. Congenital heart defects among Down syndrome patients: a clinical profiling. *Journal of Public Health* 2016; 24:57-63.
2. Arjunan SP, Thomas MC. A review of ultrasound imaging techniques for the detection of down syndrome. *Irbm* 2020; 41(2):115-23.
3. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *The lancet* 2001; 358(9294):1665-7.
4. Moreno-Cid M, Rubio-Lorente A, Rodríguez MJ, Bueno-Pacheco G, Tenias JM, Román-Ortiz C, et al. Systematic review and meta-analysis of performance of second-trimester nasal bone assessment in detection of fetuses with Down syndrome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2014; 43(3):247-53.
5. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2013; 41(3):247-61.
6. Kagan KO, Sonek J, Berg X, Berg C, Mallmann M, Abele H, et al. Facial markers in second-and third-trimester fetuses with trisomy 18 or 13, triploidy or Turner syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2015; 46(1):60-5.
7. Du Y, Ren Y, Yan Y, Cao L. Absent fetal nasal bone in the second trimester and risk of abnormal karyotype in a prescreened population of Chinese women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2018; 97(2):180-6.
8. Poureisa M, Daghighi MH, Khameneh RM, Majd SS. Fetal Nasal Bone Status In Iranian Women Undergoing First-Trimester Screening For Trisomy 21: A Review and an Observational Study. *Iranian journal of radiology* 2015; 12(4).
9. Gautier M, Gueneret M, Plavonil C, Jolivet E, Schaub B. Normal range of fetal nasal bone length during the second trimester in an afro-Caribbean population and likelihood ratio for trisomy 21 of absent or hypoplastic nasal bone. *Fetal diagnosis and therapy* 2017; 42(2):130-6.
10. Desdicioglu R, Ipek A, Desdicioglu K, Gumus M, Yavuz AF. Determination of Fetal Nasal Bone Length Nomogram in the Second Trimester İkinci Trimesterde Fetal Nasal Kemik Uzunluk Nomogramının Belirlenmesi. *Smyrna Tıp Dergisi* 2019; 1:33-41
11. Heidari R, Akbari qomi M, Motevaseli E, Omrani MD, Kooshki H, Shamshiri AR, et al. Performance and predictive value of first Trimester screening markers for down syndrome in Iranian pregnancies. *Journal of Family & Reproductive Health* 2018; 12(3):121.
12. Resnik R, Lockwood Ch, Moore Th, Greene M, Copel J, Silver R. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 8<sup>nd</sup> ed. Elsevier; 2019.
13. Poureisa M, Daghighi MH, Khameneh RM, Majd SS. Fetal Nasal Bone Status In Iranian Women Undergoing First-Trimester Screening For Trisomy 21: A Review and an Observational Study. *Iranian journal of radiology* 2015 Oct;12(4).



14. Masihi S, Barati M, Mohamadjafari R, Hashemi M. Assesemnt of nasal bone in first trimester screening for chromosomal abnormalities in Khuzestan. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2014; 12(5):321.
15. Lakshmy SR, Shobana U, Rose N. Sensitivity of nasal bone as aneuploidy marker—first trimester versus second trimester assessment. *Journal of Fetal Medicine* 2017; 4(03):109-17.
16. Wojda KM, Moczulska H, Sieroszewski PJ. The absence of fetal nasal bones in ultrasound examination between 11+ 0 and 13+ 6 weeks of gestation versus the occurrence of trisomies 21, 18, and 13. *Ginekologia Polska* 2019; 90(10):604-6.
17. Zhang F, Long W, Zhou Q, Wang J, Shi Y, Liu J, et al. Is prenatal diagnosis necessary for fetal isolated nasal bone absence or hypoplasia?. *International Journal of General Medicine* 2021: 4435-41.
18. Papasozomenou P, Athanasiadis AP, Zafrakas M, Panteris E, Loufopoulos A, Assimakopoulos E, et al. Fetal nasal bone length in the second trimester: comparison between population groups from different ethnic origins. *Journal of Perinatal Medicine* 2016; 44(2):229-35.
19. Singh C, Thakur S, Arora N, Khurana D. Revisiting absent nasal bone in the second trimester. *Journal of Clinical Ultrasound* 2021; 49(1):3-7.
20. Keesara M, Routhu M, Srujana P, Thatipamula M. Outcome of Isolated Absent Fetal Nasal Bone and its Association with Aneuploidy. *Int J Acad Med Pharm* 2022; 4(4):92-6.

# The relationship between the size of the fetal nasal bone in first and second trimester ultrasound and incidence of Down syndrome

Nasim Ahmadi<sup>1</sup>, Behnaz Sovizi<sup>2</sup>, Mahboubeh NeamatShahi<sup>3</sup>, Maryamsadat Naghibinesab<sup>4</sup>, Masoumeh Sharifzadeh<sup>5</sup>, Mitra Eftekhari Yazdi<sup>6\*</sup>

1. General Practitioner, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
4. B.Sc. in Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
5. M.Sc. of Counseling in Midwifery, Vice President of Treatment, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
6. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

## Abstract

Received: Aug 22, 2024 Accepted: Nov 28, 2024

**Introduction:** The nasal bone length for the diagnosis of chromosomal abnormalities is different for each ethnic group. The present study was conducted with aim to investigate the possibility of Down syndrome in cases of absence of fetal nasal bone (NB) in first trimester ultrasound and fetal nasal bone hypoplasia in the second trimester of pregnancy.

**Methods:** This cross-sectional study was conducted in 2016 and 2020 on 265 pregnant women referred to the Perinatology Clinic of Sabzevar University of Medical Sciences. Absence of fetal nasal bone ablation in first trimester ultrasound or fetal nasal bone hypoplasia (shorter than 5 mm or below the 5th percentile) in second trimester ultrasound were the inclusion criteria. The information of these individuals was extracted from the files and entered in the checklist. Data analysis was performed using Stata software (version 16) and Chi-square, Pearson and Fisher's exact tests.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** In the first trimester ultrasound, 83 patients (31.3%) reported no nasal bone visibility, of which 59 patients (71.1%) had normal genetics, 16 (19.3%) had Down syndrome and the rest had abnormalities. Also, 182 patients (68.7%) had nasal bone hypoplasia in the second trimester. Of these, 178 (97.8%) had normal karyotypes and 4 (2%) had genetic abnormalities including Down syndrome, Edward syndrome, Klein filter, and other chromosomal abnormalities. There was a significant relationship between the fetal bone status in the first trimester ultrasound and genetic abnormalities ( $p < 0.001$ ). The correlation between fetal nasal bone hypoplasia in the second trimester ultrasound and genetic results was not statistically significant ( $p = 0.10$ ).

**Conclusion:** The absence of nasal bone visibility in the first trimester ultrasound is an important indicator in the diagnosis of genetic abnormalities, but in the second trimester examination, NB less than 5 alone cannot be relied upon.

**Keywords:** Fetal Nasal Bone Length, Fetal Screening, Hypoplasia, Ultrasound

### ► Please cite this article as:

Ahmadi N, Sovizi B, NeamatShahi M, Naghibinesab M, Sharifzadeh M, Eftekhari Yazdi M. The relationship between the size of the fetal nasal bone in first and second trimester ultrasound and incidence of Down syndrome. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2024; 27(9):29-38. DOI: 10.22038/ijogi.2024.75445.5883

