

بررسی ارزش تشخیصی سنجش NIPT جهت غربالگری آنوپلوئیدی جنینی در زنان باردار دارای خطر متوسط تریزومی در غربالگری مرحله اول

دکتر فاطمه لالوها^۱، دکتر شکوه السادات حاج سید ابوترابی^{۱*}، دکتر فریده

موحد^۱، دکتر فرزانه بهرامی^۲، دکتر ابوافضل حیدری^۳، دکتر منیرسادات میرزاده^۴

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، واحد توسعه و تحقیقات بالینی کوثر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

۲. متخصص گروه زنان و مامایی، واحد توسعه و تحقیقات بالینی کوثر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

۳. متخصص ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

۴. استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۰۴

خلاصه

مقدمه: آنوپلوئیدی‌ها، از اختلالات مهم جنینی به‌شمار می‌روند. قدرت تشخیصی و کارایی سنجش DNA عاری از سلول جنینی (NIPT) در گروه‌های دارای نتایج غیرطبیعی آزمایش‌های ترکیبی سه ماهه اول به‌خوبی مشخص نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی حساسیت و ویژگی سنجش NIPT جهت تشخیص آنوپلوئیدی‌ها در افراد دارای خطر متوسط تریزومی در غربالگری مرحله اول انجام شد.

روش کار: این مطالعه هم‌گروهی به‌صورت آینده‌نگر در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ بر روی ۴۴۷ زن باردار تک‌قلو با سن بارداری ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز که دارای خطر متوسط ابتلاء به تریزومی بودند، انجام شد. سنجش NIPT در همه بیماران با خطر متوسط (۱/۲۵۰-۱/۱۵۰) انجام شد و با نتایج حاصل از کاریوتایپ و بررسی فنوتیپی نوزاد متولد شده مقایسه شد و صحت تشخیصی NIPT در تشخیص اختلالات کروموزومی محاسبه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۲ مورد (۰/۰۶٪) تریزومی ۲۱ و ۱ مورد (۰/۰۳٪) تریزومی ۱۸ تشخیص داده شد که هر سه مورد توسط آمیوسنتز تأیید شده و بارداری ختم داده شد. در بررسی نوزادان متولد شده، همگی از نظر فنوتیپی نرمال بودند و صحت تشخیصی سنجش NIPT در تشخیص تریزومی ۲۱ و ۱۸، ۱۰۰٪ محاسبه شد.

نتیجه‌گیری: استفاده از NIPT علاوه بر حفظ منافع غربالگری ترکیبی، دارای صحت تشخیصی بسیار بالا در تشخیص اختلالات کروموزومی جنینی می‌باشد.

کلمات کلیدی: آزمایش‌های غربالگری سرم مادر، آزمایش غیرتهاجمی قبل از تولد، آنوپلوئیدی، تشخیص قبل از تولد

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر شکوه السادات حاج سید ابوترابی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. تلفن: ۰۲۸-۳۳۲۲۴۲۶۶۱
پست الکترونیک: shabotorabi@qums.ac.ir

مقدمه

آنوپلوئیدی در لغت به معنای از دست دادن یا کسب یک کروموزوم یا تعداد بیشتری کروموزوم در سلول‌های فرد می‌باشد که با ایجاد عدم تعادل در تعداد کروموزوم‌های سلولی، اغلب موجب از دست دادن زودرس محصولات حاملگی یا تولد نوزادانی با بقای اندک پس از تولد می‌شود (۱). نوزادان مبتلا به آنوپلوئیدی که زنده متولد شده‌اند، با درجات متفاوتی به نقایص مادرزادی، اختلال رشد، اختلالات عملکردی همانند اختلالات ذهنی متوسط تا شدید، نازایی و طول عمر کوتاه مبتلا هستند (۲-۴). انجام تست‌های غربالگری اختلالات ژنتیکی باید به تمامی زنان باردار بدون توجه به سن آنها پیشنهاد داده شود (۱). هم‌اکنون تست غربالگری تریمستر اول تحت عنوان تست ترکیبی^۱، به تمامی زنان باردار پیشنهاد می‌شود و به تخمین خطر بروز آنوپلوئیدی‌ها می‌پردازد (۱). یکی از شایع‌ترین استراتژی‌ها جهت تفسیر نتایج حاصل از غربالگری ترکیبی سه ماهه اول، استفاده از روش غربالگری مداوم مبتنی بر احتمال^۲ می‌باشد. شایع‌ترین نقطه برش در مطالعات بدین صورت است که بیماران به سه دسته پرخطر (ریسک بیشتر از ۱:۱۰۰)، خطر متوسط (بین ۱:۲۵۰۰-۱:۱۰۰) و کم‌خطر (ریسک کمتر از ۱:۲۵۰۰) تقسیم شدند. در آخرین ویرایش کتاب ویلیامز، دسته‌بندی بیماران با استفاده از آستانه‌های ۳۰/۱ و ۱۵۰۰/۱ صورت گرفته است؛ به این صورت که بیماران دارای خطر بیش از ۳۰/۱ پرخطر، بین ۱۵۰۰/۱-۳۰/۱ دارای خطر متوسط و کمتر از ۱۵۰۰/۱ کم‌خطر در نظر گرفته می‌شوند (۱). برحسب اینکه بیمار در کدام گروه قرار می‌گیرد، اقدامات تشخیصی بیشتری برای وی در نظر گرفته می‌شود (۱).

تست غیرتهاجمی پیش از تولد (NIPT)^۳ بر مبنای شناسایی قطعات DNA با منشأ جنینی در گردش خون مادر استوار است (۵). این تست دارای دقت تشخیصی معادل ۹۹٪ و مثبت کاذب حدود ۰/۱٪ در تشخیص سندرم داون می‌باشد که در مقایسه با روش‌های موجود،

دارای قدرت تشخیصی بسیار بالاتری می‌باشد (۱). بر اساس مطالعه میل‌توفت و همکاران (۲۰۱۸) در دانمارک، زنان باردار دارای خطر متوسط (۱/۱۰۰-۱/۱۰۰۰) از نظر ابتلاء به تریزومی ۲۱ که تحت غربالگری contingent با NIPT قرار گرفتند، با زنان باردار با خطر بیش از ۱/۳۰۰ که تحت آمنیوسنتز قرار گرفتند، مقایسه شدند. در نهایت پس از تأیید موارد مثبت NIPT با آمنیوسنتز، در میان این بیماران در هر دو گروه ۱۵ مورد تریزومی ۲۱، ۱ مورد تریزومی ۱۸ و ۲ مورد تریزومی ۱۳ مشاهده شد. حساسیت هر دو استراتژی جهت تشخیص تریزومی ۲۱، ۱۰۰٪ محاسبه شد و حساسیت تشخیصی برای تریزومی ۲۱، ۱۸ و ۱۳ از ۹۴/۴٪ به ۱۰۰٪ و ویژگی از ۹۷/۱٪ به ۹۸/۹٪ افزایش یافت که هر دو از نظر آماری معنادار بود (۶). در مطالعه کارارا و همکاران (۲۰۱۹)، سودمندی و صحت غربالگری با NIPT برای تریزومی‌های اصلی در موارد پروفایل غیرطبیعی غربالگری سه ماهه اول با استفاده از آنالیت‌های سرمی مادر مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه که به صورت گذشته‌نگر، مشاهده‌ای و چندمرکزی انجام شد، NIPT از نظر تریزومی ۲۱ در ۱۹ مورد، تریزومی ۱۸ در ۶ مورد و تریزومی ۱۳ در ۱ مورد مثبت بود و حساسیت و ویژگی این تست در تشخیص تریزومی ۲۱، ۱۰۰٪ محاسبه شد (۷). بر اساس مطالعه کوتارلو - پرز و همکاران (۲۰۱۹) در اسپانیا چنین نتیجه‌گیری شد که استراتژی استفاده از NIPT زمانی که ریسک غربالگری مرحله اول متوسط (۱/۳۰۰-۱/۵۰) گزارش شده است، یا زمانی که میزان NT بیش از صدک ۹۷/۵٪ باشد، ولی نتیجه غربالگری کم‌خطر گزارش شده است، قادر به تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی ناشایع نیز خواهد بود (۸).

اگرچه تا سال ۲۰۱۳ اکثر تحقیقات بر روی مفید بودن این تست در مورد بارداری‌های پرخطر انجام گرفته، ولی در سال ۲۰۱۴ کاربرد NIPT را به‌عنوان یک تست غربالگری با حساسیت بالا پیشنهاد کرده‌اند. استفاده از NIPT به‌صورت تست غربالگری در کنار غربالگری دوگانه می‌تواند با قدرت تشخیصی بالا و در عین حال تهاجم کمتر همراه باشد. با وجود اینکه استفاده از NIPT

^۱ combined Test

^۲ contingent

^۳ Noninvasive prenatal testing

دارای ریسک متوسط غربالگری تست ترکیبی و تک‌قلویی بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: عدم رضایت به ادامه همکاری و عدم تمایل جهت انجام تست غیرتهاجمی پیش از تولد (NIPT) با توجه به هزینه آن بود. پس از دریافت شناسه کد اخلاق (IR.QUMS.REC.1398.112) و توضیح اهداف پژوهش به شرکت‌کنندگان در پژوهش و اخذ رضایت کتبی آگاهانه کتبی، برای هر فرد چکلیست مربوطه توسط دستیار تخصص زنان تکمیل شد. سؤالات شامل اطلاعات دموگرافیک مادران باردار از قبیل سن، گراویدیت، پاریته، سابقه عوارض در بارداری قبلی (سقط، مرده‌زایی، دیابت بارداری، اختلالات فشارخون حاملگی، زایمان زودرس و محدودیت رشد داخل رحمی) و ابتلاء به بیماری زمینه‌ای (دیابت، فشارخون و هایپوتیروئیدی) در ابتدا و همچنین پیامدهای بارداری فعلی از جمله زایمان زودرس، وزن زیر صدک ۱۰٪ برحسب سن بارداری (SGA)^۱، اختلالات فشارخون بارداری، مرده‌زایی، دیابت حاملگی و ماکروزومی در انتهای مطالعه در چکلیست ثبت شد. در حال حاضر جهت سنجش مقادیر CfDNA سه روش موجود است: توالی‌یابی کل ژنوم که تحت عنوان *massively parallel sequencing* یا توالی شات‌گان نیز شناخته می‌شود، توالی هدف‌دار (target sequencing) و (SNP)^۲ که در این مطالعه از توالی‌یابی شات‌گان استفاده شد و حد بهینه *Fetal fraction* جهت تفسیر نتایج ۴٪ در نظر گرفته شد. نتایج غیرنرمال CfDNA با استفاده از کاریوتایپ بر روی نمونه‌های حاصل از آمیونوسنتز به تأیید رسیده و تمامی نوزادان در بدو تولد از نظر فنوتیپی بررسی شده و به دو گروه سالم و غیرسالم تقسیم شدند. بارداری‌هایی که در آنها کاریوتایپ نشان‌دهنده آنوپلوئیدی بود، به‌روش سقط قانونی ختم بارداری داده شدند. پیامدهای بارداری به‌صورت زیر تعریف شدند و فراوانی آنها در مادران باردار با نتیجه غربالگری سه ماهه دوم مبنی بر ریسک متوسط آنوپلوئیدی بررسی شد. دیابت بارداری: هرگونه اختلال متابولیسم گلوکز که در

به‌عنوان خط اول غربالگری در مقایسه با روش ترکیبی (NIPT و غربالگری سه ماهه اول) با هزینه کمتری همراه است، برخی نویسندگان اعتقاد دارند که به‌کارگیری این استراتژی ممکن است موجب محرومیت بیمار از فواید غربالگری تریمستر اول شود؛ چراکه با استفاده از سونوگرافی، سن دقیق بارداری تعیین شده و برخی از نقایص ماژور جنینی مورد شناسایی قرار می‌گیرند، همچنین با استفاده از بیومارکرها برخی پیامدهای نامطلوب بارداری مانند پره‌اکلامپسی، محدودیت رشد جنین و زایمان زودرس قابل پیش‌بینی است (۹). همچنین در مقایسه با NIPT، روش‌های مبتنی بر آنالیت معمولاً در طیف وسیعی از اختلالات کروموزومی با نتیجه مثبت همراه هستند و همچنین زنان با سن کمتر از ۳۵ سال، کمتر در معرض خطر تریزومی‌هایی هستند که NIPT برای تشخیص آنها دارای حساسیت و ویژگی بالا می‌باشد (۱۰، ۱۱). با توجه به اینکه در حال حاضر طبق آخرین ویرایش پرتوکل کشوری، افراد به دو گروه با ریسک بالای ۱/۳۰۰ و زیر ۱/۳۰۰ تقسیم شده‌اند، این موضوع مطرح است که حذف افراد با ریسک متوسط، سبب محرومیت تعدادی از زنان باردار از مزایای این تقسیم‌بندی می‌شود، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی زنان باردار دارای خطر متوسط تریزومی با تست NIPT انجام شد تا بتوان موارد احتمالی منفی کاذب را شناسایی کرد.

روش کار

این مطالعه اپیدمیولوژیک تحلیلی (هم‌گروهی) در طول سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ بر روی زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان کوثر قزوین انجام شد. ۴۴۷ زن باردار با سن بارداری ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز که غربالگری سه ماهه اول در آنها نشان‌دهنده خطر متوسط از نظر ابتلاء به تریزومی‌ها بود (دارای ریسک ۱/۱۵۰۰-۱/۲۵۰۰)، جهت انجام NIPT اعلام آمادگی کردند. ۳۶۷ نفر جهت پیگیری نتایج آزمایش مراجعه کردند. در ادامه پروسه مطالعه، ۳۹ بیمار از ادامه همکاری انصراف دادند و در انتها مطالعه بر روی ۳۲۸ مادر باردار انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: تمامی زنان باردار مراجعه‌کننده

¹ Small for gestational age

² single nucleotide polymorphism

طی بارداری تشخیص داده شده و توسط رژیم غذایی یا انسولین کنترل شود. Small for gestational age: وزن جنین کمتر از صدک ۱۰٪ برحسب سن/زایمان پره‌ترم: تولد قبل از هفته ۳۷ بارداری/ماکروزومی: وزن نوزاد بیشتر از ۴۰۰۰ گرم/مرده‌زایی: مرگ جنین بعد از هفته ۲۰ بارداری/سقط: مرگ داخل رحمی قبل از هفته ۲۰ بارداری و در نهایت برای توصیف داده‌های کیفی از شاخص فراوانی و درصد استفاده شد. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

در این مطالعه که بر روی نمونه‌ای مشتمل بر ۳۲۸ زن باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان کوثر که نتیجه غربالگری سه ماهه اول آنها با استفاده از Combined

test نشان‌دهنده خطر متوسط ابتلاء جنین به تریزومی بود، انجام شد، نتایج NIPT در ۲ مورد از نظر تریزومی ۲۱ و در ۱ مورد از نظر تریزومی ۱۸ مثبت بود که در هر ۳ مورد، آمنیوسنتز انجام شده و نتایج با تعیین کاریوتایپ تأیید شد. هیچ موردی از سایر آنوپلوئیدی‌ها مشاهده نشد. در هر ۳ مورد، بارداری به‌روش سقط قانونی ختم داده شد. در سایر موارد زنان باردار تا زمان زایمان مورد پیگیری قرار گرفته و نوزادان متولد شده از نظر ظاهری مورد بررسی قرار گرفتند که در تمامی موارد نوزادان متولد شده از نظر فنوتیپی سالم بودند. NIPT در افراد دارای ریسک متوسط از نظر ابتلاء به تریزومی‌های اتوزوم مبتنی بر غربالگری سه ماهه اول دارای ارزش تشخیصی ۱۰۰٪ در تشخیص تریزومی ۲۱ و ۱۸ بود.

جدول ۱- ویژگی‌های پایه افراد شرکت‌کننده در مطالعه

تعداد (درصد)	
پاریتی	نولی‌پار (۳۹) ۱۲۸
	مولتی‌پار (۶۱) ۲۰۰
نوع بارداری	خودبه‌خود (۱۰۰) ۳۲۸
	روش‌های کمک باروری (۰) ۰
سابقه عوارض بارداری	فقدان عارضه (۷۲/۹) ۲۳۹
	مرده‌زایی (۱/۸) ۶
	سقط (۲۰/۱) ۶۶
	ماکروزومی (۰/۳) ۱
	زایمان زودرس (۳/۷) ۱۲
بیماری زمینه‌ای	پره‌اکلامپسی (۰/۹) ۳
	دیابت (۸/۵) ۲۸
	اختلال فشارخون (۷/۹) ۲۶

سابقه بیماری بودند و در مرتبه بعدی ۶۶ نفر (۲۰/۱٪) سابقه سقط خودبه‌خود را ذکر کرده بودند. در مرتبه‌های بعدی به‌ترتیب زایمان زودرس، مرده‌زایی، پره‌اکلامپسی و ماکروزومی قرار داشتند. در میان افراد شرکت‌کننده، ۲۸ نفر (۸/۵٪) از افراد شرکت‌کننده به بیماری زمینه‌ای دیابت و ۲۶ نفر (۷/۹٪) به اختلال زمینه‌ای فشارخون مبتلا بودند.

همان‌طور که در جدول بالا مشاهده می‌شود، در مورد ویژگی‌های پایه افراد شرکت‌کننده در مطالعه، تمامی افراد شرکت‌کننده بارداری خودبه‌خود داشته و هیچ‌کدام از روش‌های کمک باروری استفاده نکرده‌اند. ۱۲۸ نفر (۳۹٪) از این افراد بارداری اول و ۲۰۰ نفر (۶۱٪) مولتی‌پار بودند. از بین سوابق بارداری افراد شرکت‌کننده، اغلب افراد یعنی ۲۳۹ نفر (۷۲/۹٪) بدون

جدول ۲- فراوانی افراد شرکت‌کننده در مطالعه برحسب پیامدهای بارداری

متغیر	تعداد (درصد)
دیابت بارداری	۵۵ (۱۶/۸)
اختلالات فشارخون بارداری	۵۴ (۱۶/۵)
مرده‌زایی	۰ (۰)
زایمان زودرس	۳۳ (۱۰/۱)
SGA	۲۲ (۶/۷)
سقط	۳ (۰/۹)
وزن تولد بیش از ۴۰۰۰ گرم	۱۱ (۳/۴)

فراوانی پیامدهای بارداری در مادران باردار با نتیجه غربالگری سه ماهه دوم مبنی بر ریسک متوسط آنوپلوئیدی بررسی شد. مطابق با جدول ۲-۴، فراوانی پیامدهای بارداری به‌ترتیب شامل ۵۵ مورد (۱۶/۸٪) دیابت بارداری، ۵۴ مورد (۱۶/۵٪) اختلالات فشارخون، ۳۳ مورد (۱۰/۱٪) زایمان زودرس، ۲۲ مورد (۶/۷٪) SGA، ۱۱ مورد (۳/۴٪) ماکروزوم و ۳ مورد (۰/۹٪) سقط به‌روش قانونی بودند. با توجه به اینکه در این مطالعه زنان باردار با سن بارداری بالای ۱۱ هفته وارد مطالعه شدند و احتمال سقط پس از این سن بارداری کاهش می‌یابد، نبود سقط در پیامدهای بارداری در این مطالعه را توجیه می‌کند.

بحث

در این مطالعه که با هدف بررسی دقت تشخیصی NIPT به‌صورت contingent در ۳۲۸ زن باردار دارای ریسک متوسط ابتلاء به تریزومی (۲۵۰/۲۵۰۰-۱/۱) بر اساس نتایج حاصل از غربالگری سه ماهه اول به‌روش combined test مراجعه‌کننده به بیمارستان کوثر قزوین انجام شد، نتایج NIPT در ۲ مورد نشان‌دهنده تریزومی ۲۱ و در ۱ مورد نشان‌دهنده تریزومی ۱۸ بود و هیچ موردی از تریزومی ۱۳ یا سایر ناهنجاری‌های کروموزومی مشاهده نشد.

NIPT به‌صورت ترکیبی با غربالگری سه ماهه اول می‌تواند با دقت تشخیصی بالا و تهاجم کمتر به شناسایی جنین‌های با ریسک متوسط ابتلاء به آنوپلوئیدی بپردازد و دو مرکز معتبر یعنی کالج ژنتیک پزشکی آمریکا (ACMG)^۱ و کالج سلطنتی بیماری‌های زنان و زایمان

(RCOG)^۲ کاربرد NIPT را به‌عنوان یک تست غربالگری با حساسیت بالا پیشنهاد کرده‌اند (۱). چندین مطالعه جهت بررسی حساسیت و ویژگی این تست انجام شده‌اند. در مطالعه کارارا و همکاران (۲۰۱۹) که بر روی نمونه‌ای مشتمل بر ۴۴۷ زن باردار انجام شد، ۱۹ مورد تریزومی ۲۱ و ۳ مورد تریزومی ۱۸ گزارش شد و هیچ موردی از تریزومی ۱۳ مشاهده نشد (۷). در مطالعه حاضر صحت تشخیصی NIPT در تشخیص تریزومی ۲۱ و ۱۸، ۱۰۰٪ محاسبه شد که دقیقاً مشابه نتایج مطالعه کارارا بود (۱۷). تفاوت در فراوانی موارد تریزومی تشخیص داده شده بین مطالعه حاضر و مطالعه فوق را می‌توان در تفاوت انتخاب بیماران کاندید جهت انجام NIPT نسبت داد؛ به‌طوری‌که در مطالعه فوق از سطوح غیرطبیعی Free BHCG، HCG و PAPP-A جهت تریاز بیماران استفاده شد، در حالی‌که در مطالعه حاضر از آستانه‌های خطر محاسبه شده توسط نرم‌افزار و با استفاده از شاخص‌هایی همچون سن مادر، NT، PAPP-A و Free BHCG استفاده شد و بیماران دارای ریسک متوسط (۱/۱۵۰-۱/۲۵۰) کاندید انجام NIPT شدند. همچنین مطالعه کاپریگیلیون و همکاران (۲۰۲۰) که بر روی ۳۰۲ زن باردار پرخطر جهت تشخیص آنوپلوئیدی توسط تست NIPT انجام شد، تست استفاده شده ارزش تشخیصی ۱۰۰٪ داشت که نتایج آن با مطالعه حاضر همسو بود (۱۲).

میلتوفت و همکاران (۲۰۱۸) نیز در مطالعه‌ای بر روی ۵۹۷ زن دارای ریسک متوسط غربالگری سه ماهه اول با استفاده از NIPT، ۱۵ مورد تریزومی ۲۱، ۱ مورد تریزومی ۱۸ و ۲ مورد تریزومی ۱۳ را تشخیص دادند

² Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

¹ American College of Medical Genetics

(۶). در این مطالعه نیز حساسیت استراتژی استفاده از NIPT به صورت contingent جهت تشخیص تریزومی ۲۱، ۱۸ و ۱۳، ۱۰۰٪ محاسبه شد که دقیقاً مشابه مطالعه حاضر بود و با بهبود ویژگی تشخیص تریزومی ۲۱ از ۹۷٪ به ۸۹/۸٪ همراه بود که بسیار به عدد حاصل از مطالعه حاضر نزدیک بود. در مطالعه میلثوفت، بازه در نظر گرفته شده برای گروه دارای خطر متوسط ۱/۱-۱۰۰/۱۰۰۰ بود که با توجه به اینکه آستانه حد بالا (۱/۱۰۰) در این مطالعه بالاتر از آستانه حد بالا در مطالعه حاضر بود (۱/۲۵۰)، برخی بیمارانی که در مطالعه حاضر پرخطر محسوب شده و تحت اقدامات تشخیصی تهاجمی قرار می‌گیرند، در مطالعه میلثوفت در گروه با خطر متوسط قرار گرفته و تحت NIPT قرار گرفتند. تفاوت فراوانی تریزومی در مطالعه حاضر و مطالعات فوق را می‌توان به تفاوت حجم نمونه و تفاوت آستانه مورد نظر جهت انتخاب گروه با خطر متوسط نسبت داد.

در حال حاضر در هیچ مطالعه‌ای ارتباط مشخصی بین combined Test و پیامدهای بارداری مطرح نشده است، در حالی که مطالعات متعددی به بررسی آنالیت‌های سرمی و پیامدهای بارداری پرداخته‌اند و با توجه به اختلافات موجود بین فراوانی‌های به‌دست آمده در این مطالعه و فراوانی پیامدها در سطح مطالعات جهانی، نیاز به بررسی‌های بیشتر در جمعیت‌های بزرگ‌تر با نژادهای مختلف و اقلیم‌های متفاوت می‌باشد. در این قسمت به بررسی تفاوت‌های شیوع بین جمعیت‌های ذکر شده در آخرین ویرایش ویلیامز و شیوع جهانی پیامدها با مطالعه حاضر پرداخته شده است.

در مطالعه حاضر فراوانی دیابت بارداری در نمونه مورد بررسی ۱۶/۸٪ محاسبه شد که از بازه ذکر شده در برای شیوع جهانی (۱۴-۱٪) و شیوع کشوری (۶/۸-۳/۲٪) بیشتر می‌باشد و فراوانی دیابت بارداری در آخرین ویرایش ویلیامز ۵٪ گزارش شده است (۱۳). با توجه به اینکه مطالعه حاضر در گروهی از زنان باردار در استان قزوین و کشور ایران با شیوع بالای دیابت انجام شده است، می‌توان تفاوت‌های موجود با شیوع جهانی را توجیه کرد. فراوانی زایمان زودرس در این مطالعه ۱۰/۱٪

محاسبه شد که بسیار نزدیک به شیوع جهانی (۹/۶٪) می‌باشد. با استناد به کتاب ویلیامز، شیوع زایمان زودرس در آمریکا بر طبق سونوگرافی ۹/۶٪ و بر اساس تاریخ آخرین قاعدگی ۱۱/۳٪ می‌باشد (۱). فراوانی اختلالات فشارخون بارداری در این مطالعه ۱۶/۵٪ محاسبه شد. شیوع این اختلال در زنان نولی‌پار ۱۲/۵٪ و در زنان مولتی‌پار ۱۹٪ بود که با شیوع جهانی متفاوت است. شیوع جهانی این اختلال در زنان نولی‌پار بیشتر از زنان مولتی‌پار و به ترتیب ۱۷-۶٪ در مقابل ۴-۲٪ می‌باشد (۱۶-۱۴). شیوع پره‌اکلامپسی در کتاب ویلیامز در سفید پوستان ۵٪، در زنان باردار آمریکایی آفریقایی ۱۱٪ و در زنان باردار Hispanic به میزان ۹٪ گزارش شده است. ۱۰-۳٪ در نولی‌پارها و ۴-۱/۴٪ در مولتی‌پارها عنوان شده است. فراوانی SGA (وزن کمتر از صدک ۱۰٪) در مطالعه حاضر، برابر با ۷/۶٪ بود که با شیوع جهانی متفاوت بود. فراوانی SGA در افراد عمومی در کشورهای توسعه‌یافته ۱۰٪ و در کشورهای توسعه‌نیافته و در حال توسعه حدود ۲۰٪ است (۱۷). ویلیامز فراوانی SGA را در آمریکا ۳٪ ذکر کرده است. همچنین فراوانی نوزاد با وزن بیش از ۴۰۰۰ گرم ۴/۳٪ بود که در مقایسه با فراوانی نوزادان با وزن تولد بیش از ۴۰۰۰ گرم که در جمعیت عمومی آمریکا حدود ۶/۶٪ محاسبه شده است، کمتر است (۱۸). اختلافات موجود در تمامی موارد را می‌توان به اختلاف جمعیت مورد مطالعه که افراد دارای ریسک متوسط در غربالگری مرحله اول می‌باشند، نسبت داد.

بنابراین به‌طور کلی و بر اساس فراوانی‌های به‌دست آمده از پیامدهای بارداری در ۳۲۸ زن باردار با ریسک متوسط، پیامد زایمان زودرس در این جمعیت مورد مطالعه مشابه با فراوانی به‌دست آمده این پیامد در جمعیت جهانی می‌باشد و سایر فراوانی‌های به‌دست آمده در این مطالعه با گزارش‌های جهانی متفاوت است. این تفاوت‌ها می‌تواند ناشی از انتخاب جمعیت مورد مطالعه حاضر باشد که افراد دارای ریسک متوسط در غربالگری مرحله اول بودند. همچنین این تفاوت می‌تواند بیانگر نیاز بیشتر افراد با ریسک متوسط در غربالگری تریمستر اول به مراقبت‌های پره‌ناتال باشد و بررسی‌های منظم‌تر و با

گیرند. توصیه می‌شود بر اساس نقطه برش‌ها، افرادی با ریسک متوسط در نظر گرفته شوند و تحت غربالگری‌های تکمیلی قرار گیرند، همچنین در این افراد مراقبت‌های پره‌ناتال منظم‌تر و دقیق‌تر جهت کشف زودهنگام پیامدهای بارداری جهت انجام مداخلات به‌موقع توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری

بر اساس این مطالعه بهتر است به افرادی که در محدوده ریسک خطر متوسط تریزومی هستند، انجام تست‌های تکمیلی مانند NIPT توصیه گردد.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر حاصل پایان‌نامه مصوب در دانشگاه علوم پزشکی قزوین با کد طرح IR.QUMS.REC.1398.112 می‌باشد. بدین‌وسیله از همکاری واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان کوثر و کمیته تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی قزوین تشکر و قدردانی می‌شود.

دقت بیشتر در این افراد توصیه می‌شود. همچنین با توجه به اینکه در این مطالعه زنان باردار با سن بارداری بالای ۱۱ هفته وارد مطالعه شدند و احتمال سقط پس از این سن بارداری کاهش می‌یابد، نبود سقط در پیامدهای بارداری در این مطالعه را توجیه می‌کند.

انجام این آزمایش سبب تشخیص چند مورد تریزومی در زنان با ریسک غربالگری متوسط شد که بدین‌ترتیب از تولد نوزاد ناهنجار جلوگیری گردید. از نقاط ضعف این مطالعه می‌توان به گران بودن آزمایش NIPT اشاره کرد که سبب شرکت تعداد محدودی از افراد در این مطالعه شد. پیشنهاد می‌شود در آینده مطالعات بیشتر و با حجم نمونه بالاتر انجام گیرد که در صورت نتایج مشابه با مطالعه حاضر شرکت‌های بیمه در جهت پوشش بیمه‌ای این آزمایش مجاب گردند تا آزمایشات غربالگری با دقت بالاتر در اختیار عموم قرار گیرد.

با توجه به نتایج حاصل از مطالعه حاضر می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که لازم است به افراد بالای ریسک ۱/۳۰۰ (طبق گفته پروتکل کشوری) بررسی‌های تکمیلی بیشتر از جمله NIPT یا غربالگری چهارگانه توصیه شود و افراد با ریسک متوسط تحت مراقبت‌های بیشتر قرار

منابع

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams Obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Reddy UM, Page GP, Saade GR, Silver RM, Thorsten VR, Parker CB, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *New England journal of medicine* 2012; 367(23):2185-93.
- Stevenson DA, Carey JC. Contribution of malformations and genetic disorders to mortality in a children's hospital. *American Journal of Medical Genetics Part a* 2004; 126(4):393-7.
- Wou K, Hyun Y, Chitayat D, Vlasschaert M, Chong K, Wasim S, et al. Analysis of tissue from products of conception and perinatal losses using QF-PCR and microarray: A three-year retrospective study resulting in an efficient protocol. *European journal of medical genetics* 2016; 59(8):417-24.
- Sekizawa A, Samura O, Zhen D, Falco V, Farina A, Bianchi DW. Apoptosis in fetal nucleated erythrocytes circulating in maternal blood. *Prenatal diagnosis* 2000; 20(11):886-9.
- Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, Sundberg K, Kjaergaard S, Zingenberg H, et al. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2018; 51(4):470-9.
- Carrara J, Vivanti A, Jani JC, Demain A, Costa JM, Benachi A. Usefulness and reliability of cell free fetal DNA screening for main trisomies in case of atypical profile on first trimester maternal serum screening. *Journal of translational medicine* 2019; 17(1):1-8.
- Cotarelo-Pérez C, Oancea-Ionescu R, Asenjo-de-la-Fuente E, Ortega-de-Heredia D, Soler-Ruiz P, Coronado-Martín P, et al. A contingent model for cell-free DNA testing to detect fetal aneuploidy after first trimester combined screening. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X* 2019; 1:100002.
- Dukhovny S, Zera C, Little SE, McElrath T, Wilkins-Haug L. Eliminating first trimester markers: will replacing PAPP-A and β hCG miss women at risk for small for gestational age?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2014; 27(17):1761-4.
- Baer RJ, Flessel MC, Jelliffe-Pawlowski LL, Goldman S, Hudgins L, Hull AD, et al. Detection rates for aneuploidy by first-trimester and sequential screening. *Obstetrics & Gynecology* 2015; 126(4):753-9.

11. Norton ME, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstetrics & Gynecology* 2014; 124(5):979-86.
12. Capriglione S, Latella S, De Felice G, Filippini M, Ettore C, Ettore G, et al. First trimester screening for aneuploidy: may combined test and fetal DNA work together?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2020: 1-5.
13. Amiri FN, Basirat Z, Omidvar S, Sharbatdaran M, Tilaki KH, Pouramir M. Comparison of the serum iron, ferritin levels and total iron-binding capacity between pregnant women with and without gestational diabetes. *Journal of natural science, biology, and medicine* 2013; 4(2):302.
14. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *The American journal of medicine* 2009; 122(10):890-5.
15. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstetrics & Gynecology* 2000; 95(1):24-8.
16. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, MacPherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002; 186(1):66-71.
17. Thureen PJ, Anderson MS, Hay WW. The small-for-gestational age infant. *NeoReviews* 2001; 2(6):e139-49.
18. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, Hoyert DL, Strobino DM, Guyer B, et al. Annual summary of vital statistics: 2006. *Pediatrics* 2008; 121(4):788-801.

