

بررسی و تطبیق موارد پرخطر تست غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری با نتایج آمنیوسنتز جهت تشخیص آنوپلوئیدی‌ها در بیمارستان الزهرا تبریز

سمیه نقی‌زاده^{۱*}، سحر آذری^۲، آزیتا فتح‌نژاد کاظمی^۳، مهدی ابراهیم‌پور میرزا رضایی^۴، شریفه علیزاده^۵

تاریخ دریافت ۱۳۹۴/۰۲/۱۸ تاریخ پذیرش ۱۳۹۴/۰۴/۲۵

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: تشخیص زودرس ناهنجاری‌های مادرزادی در اوایل بارداری و ختم آن‌ها می‌تواند از تولد نوزادان معلول که سربرار خانواده و جامعه می‌باشند جلوگیری نماید. مطالعه حاضر باهدف تعیین و تطبیق موارد پرخطر تست غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری با نتایج آمنیوسنتز جهت تشخیص آنوپلوئیدی‌ها انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی-تحلیلی (مقطعی) در سال ۱۳۹۲ بر روی ۲۰۵ نفر از زنان بارداری که سن حاملگی آن‌ها ۱۵-۲۰ هفته بود و نتایج غربالگری سندرم داون و سایر آنوپلوئیدی‌های آن‌ها قیدشده و جهت انجام آمنیوسنتز به بخش طب جنین بیمارستان الزهرا تبریز مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. ابزار گردآوری داده‌ها شامل پرسشنامه‌ای بود که به ترتیب شامل مشخصات واحدهای موردپژوهش، اطلاعات حاصل از نتایج تست‌های غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری و اطلاعات حاصل از آمنیوسنتز (نتایج کاربوتیپ جنین) بود. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۳) و آزمون‌های همبستگی، تست تی و ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $P \leq 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سنی واحدهای موردپژوهش $33/9 \pm 4$ سال بود. AFP در ۱۳۹ نفر (۶۸/۵ درصد) از مادران کمتر از ۱MOM، Free βhcg در ۶۸ نفر (۳۳/۴ درصد) از مادران بیشتر از ۲MOM، UE3 در ۱۳۳ نفر (۶۵/۵ درصد) از مادران کمتر از ۱MOM و inhibin در ۲۹ نفر (۱۲/۲ درصد) از واحدهای موردپژوهش بیشتر از ۲MOM بود. ۱۱ مورد از جنین‌ها، مبتلا به آنوپلوئیدی بودند که ۱۰ مورد سندرم داون و یک مورد کلاین فیلتر شناسایی گردید. بین افزایش ریسک سندرم داون و نتایج آمنیوسنتز ($P=0/001$) ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت. اما بین افزایش ریسک تریزومی ۱۸ و NTD با نتایج آمنیوسنتز با $P \geq 0/05$ ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت. سن ($P=0/049$) و سابقه آنومالی در فرزند قبلی ($P=0/03$) با نتایج غربالگری در سه‌ماهه دوم و سن ($P=0/03$)، تعداد زایمان ($P=0/047$) و تعداد فرزند زنده ($P=0/036$) و سابقه آنومالی در فرزند قبلی ($P=0/01$) با نتایج آمنیوسنتز ارتباط آماری معنی‌داری داشتند.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه غربالگری در سه‌ماهه دوم بارداری قادر به تشخیص ۱۱ مورد آنوپلوئیدی بود، بنابراین می‌توان گفت کارایی و سودمندی این غربالگری تا حدی است که بتواند مشکلاتی نظیر اضطراب والدین، صرف هزینه‌های بالا جهت غربالگری و انجام مداخلات غیرضروری و تهاجمی مانند آمنیوسنتز را توجیه کند. از این رو با اطمینان بالا می‌توان این روش تشخیصی را به‌عنوان روش غربالگری روتین کشوری پیشنهاد کرد.

کلیدواژه‌ها: غربالگری، آمنیوسنتز، آنوپلوئیدی، سندرم داون

مجله دانشکده پرستاری و مامایی ارومیه، دوره سیزدهم، شماره هفتم، پی‌درپی ۷۲، مهر ۱۳۹۴، ص ۶۰۴-۵۹۶

آدرس مکانبه: گروه مامایی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران، تلفن: ۰۹۳۵۸۱۰۵۴۵۸
Email: s.naghizadeh@iaut.ac.ir

مقدمه

کروموزومی را به خود اختصاص می‌دهد (۲). بروز تریزومی یک کودک به ازای ۸۰۰ تولد می‌باشد، که این میزان با افزایش سن مادر بیشتر می‌شود.

ناهنجاری‌های مادرزادی و بیماری‌های ژنتیکی، زندگی ۳۰ درصد از نوزادان را تهدید به معلولیت و مرگ می‌کند (۱). تریزومی کروموزوم‌های اتوزومی نزدیک به یک‌سوم از اختلالات

^۱ کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پزشکی، گروه مامایی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

^۲ کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پزشکی، گروه مامایی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

^۳ کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پزشکی، گروه مامایی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

^۴ کارشناس ارشد کتابداری و اطلاع‌رسانی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

^۵ کارشناس مامایی، بیمارستان الزهراء تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

کم هستند که به هیچی آزمون دیگری نیاز ندارند و دسته آخر زنانی با خطر متوسط هستند که باید مبادرت به انجام تست‌های سه‌ماهه دوم بارداری کنند (۹).

نتیجه مثبت تست غربالگری سندرم داون مؤید افزایش خطر است، اما برای سندرم داون یا سایر آنپلوئیدی‌ها جنبه تشخیصی ندارد. بنابراین طبق توصیه کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا، باید به زنانی که نتیجه تست غربالگری آن‌ها مثبت بوده است توصیه شود برای تعیین کاربوتیپ جنین، تحت آمنیوسنتز قرار گیرند (۹).

آمنیوسنتز یکی از روش‌های شناخته‌شده و قابل دسترسی برای تشخیص قبل از تولد است (۹). البته این روش تهاجمی احتمال خطر از دست دادن جنین را نسبت به میزان زمینه‌ای سقط در حاملگی‌ها، به اندازه ۱-۲۵ درصد افزایش می‌دهد. (۸). خطر سقط به دنبال آمنیوسنتز به طور متوسط ۱ درصد ذکر شده است (۱) و (۸). با این حال میزان خطر سقط به مهارت فرد انجام دهنده بستگی داشته و در نزد ماهرترین افراد این میزان به یک مورد سقط در ۳۰۰ الی ۵۰۰ مورد آمنیوسنتز تقلیل پیدا می‌کند (۱۱).

در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۹ توسط محدث اردبیلی و همکاران با عنوان «غربالگری سندرم داون و تریزومی کروموزوم ۱۸ در سه‌ماهه دوم بارداری با استفاده از اندازه‌گیری مارکرهای بیوشیمیایی در سرم مادران باردار» انجام گرفت، ۳۰۰ زن باردار در بین هفته‌های ۲۰-۱۵ مورد بررسی قرار گرفتند و مشخص گردید که از ۱۹ بارداری غربال مثبت برای سندرم داون، آمنیوسنتز مبتلا جنین به سندرم داون را سه بارداری مورد تأییدی قرار داد. میانگین سنی برای افراد غربال مثبت سندرم داون $30/62 \pm 7/88$ سال بود که نسبت به میانگین سنی افراد غربال منفی تقریباً ۶ سال بالاتر بود اما ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت (۰/۷۲) $(P=0.12)$.

چی پینگ چن^۸ و همکاران مطالعه‌ای تحت عنوان «تأثیری غربالگری سرم مادران در طی سه‌ماهه دوم بارداری جهت تشخیص پره‌ناتال سندرم داون و استفاده از آمنیوسنتز در جمعیت تایوان» انجام دادند. ناهنجاری‌های کروموزومی در ۴۲۱۷ نفر (۲/۵۳ درصد) مشاهده شد که ۱۲۷۷ نفر (۳۰/۲۸ درصد) مربوط به سندرم داون بود (۱۳).

اخیراً غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری برای سندرم داون در تعدادی از مراکز درمانی و بهداشتی انجام می‌گیرد و برای موارد پرخطر سندرم داون تشخیص تهاجمی آمنیوسنتز انجام می‌گیرد. اینکه چند درصد از موارد غربال مثبت سندرم داون توسط

در این بین سندرم داون یا تریزومی ۲۱ از شایع‌ترین و شناخته‌شده‌ترین اختلالات کروموزومی است (۳). هرچند احتمال بروز تریزومی ۲۱ در بارداری‌های بالای ۳۵ سال بیشتر است، با این حال به علت وفور بیشتر بارداری‌های زیر ۳۵ سال، ۷۰ درصد کودکان مبتلا به سندرم داون متعلق به مادران زیر ۳۵ سال هستند. در نتیجه عده‌ای از متخصصین، غربالگری تمام بانوان باردار را ضروری دانسته‌اند (۴-۷).

تنها راه جلوگیری از تولد نوزادان مبتلا به اختلالات کروموزومی تشخیص پیش از تولد است. این اختلالات امروزه با انجام تست‌های غربالگری که جزء مراقبت‌های پره‌ناتال در سراسر دنیا قرار گرفته‌اند، تشخیص داده می‌شوند. برنامه غربالگری پیش از تولد، گروهی از زنان را شناسایی می‌کند که از نظر به دنیا آوردن جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ یا یکی دیگر از ناهنجاری‌های کروموزومی عمده در معرض خطر زیادی باشند (۸).

با استفاده از مارکرهای سرم مادر می‌توان به طور قابل اعتماد، حاملگی‌های همراه با جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ را از حاملگی‌های غیرمبتلا افتراق داد. این کار بین هفته‌های ۱۴-۱۱ حاملگی با عنوان تست‌های دوگانه و بین هفته‌های ۱۵-۲۰ با عنوان تست‌های سه‌گانه صورت می‌گیرد. پروتکل‌هایی که در حال حاضر بکار می‌روند شامل غربالگری نشانگرهای سرم، بررسی سونوگرافیک یا ترکیبی از این دو روش هستند. به این منظور غربالگری در سه‌ماهه اول بارداری شامل پروتئین پلاسمائی وابسته به بارداری-^۱ A، زیر واحد بتای آزاد مربوط به گنادوتروپین کوریونی انسان^۲ و ترانس لوسنسی گردن^۳ و غربالگری در سه‌ماهه دوم بارداری شامل آلفا فو پروتئین^۴، زیر واحد بتای گنادوتروپین کوریونی انسان^۵ و استرادیول غیرکنژوگه^۶ می‌باشد (۹).

علاوه بر تریزومی ۲۱، تریزومی‌های ۱۸ و ۱۳ و نقایص لوله عصبی نیز با غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری شناسایی می‌شوند (۱۰).

تست‌های غربالگری، مادران را از نظر خطر در سه گروه قرار می‌دهد. گروه اول کسانی هستند که پس از اندازه‌گیری مارکرهای بیوشیمیایی و سونوگرافی در گروه پرخطر قرار می‌گیرند و به این زنان پیشنهاد می‌شود که یک آزمایش تشخیصی تهاجمی نظیر آمنیوسنتز یا نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی^۷ را انجام داده و از بافت‌های جنینی کاربوتیپ به عمل آورند. گروه دوم افراد با خطر

^۱ PAPP-A

^۲ Free β -hCG

^۳ NT

^۴ AFP

^۵ Total β -hCG

^۶ UE3

^۷ cvs

^۸Chih-Ping Chen

نتایج غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری بررسی و در پرسشنامه ثبت می‌گردید. پس از انجام آمنیوسنتز توسط متخصصین بخش طب جنین، نمونه حاصل از آمنیوسنتز به یکی از ۵ آزمایشگاه ژنتیک پزشکی معتبر در شهر تبریز فرستاده می‌شد. نتایج کاریوتیپ جنین بعد از ۲-۳ هفته آماده می‌شد. پژوهشگر بعد از این مدت با مراجعه به آزمایشگاه‌های مربوطه و دریافت نتایج و گزارشات، نتایج حاصل را در پرسشنامه ثبت می‌کرد.

در این مطالعه جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از پرسشنامه صورت گرفت. پرسشنامه شامل سه بخش اصلی بود: قسمت اول مشخصات فردی و تاریخچه مامایی واحدهای مورد پژوهش، قسمت دوم اطلاعات حاصل از نتایج تست‌های غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری و قسمت سوم اطلاعات حاصل از آمنیوسنتز و نتایج کاریوتیپ جنین را شامل می‌شد.

روایی این پرسشنامه با روش محتوا و صوری و پس از دریافت نکته نظرات ۱۰ نفر از اعضای هیئت‌علمی مامایی و زنان و زایمان تعیین شد. پایایی پرسشنامه نتایج غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری با استفاده از ضریب همبستگی (۳۰ مورد از پرسشنامه‌های تکمیل‌شده توسط ۲ نفر پژوهشگر)، ۰/۷۵ به دست آمد.

در این مطالعه جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماري SPSS و پیرایش ۱۳ استفاده شد. جهت توصیف مشخصات فردی و مامایی زنان باردار از آمار توصیفی شامل تعداد، درصد، میانگین و انحراف معیار استفاده شد. جهت توصیف نتایج تست‌های غربالگری سه‌ماهه دوم و نتایج آمنیوسنتز از آمار توصیفی؛ جهت تطبیق نتایج موارد پرخطر تست‌های غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری با نتایج آمنیوسنتز از آزمون همبستگی و برای بررسی ارتباط بین مشخصات فردی، مامایی و اطلاعات فردی و خانوادگی با نتایج غربالگری در سه‌ماهه دوم بارداری از آزمون همبستگی، ANOVA و Independent Sample t-test استفاده شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج مطالعه، میانگین سنی واحدهای مورد پژوهش $33/9 \pm 4$ سال بود. بیشتر افراد (۶۲ درصد) در محدوده سنی ۴۱-۳۲ سال بودند. میانگین وزن مادران در زمان انجام آمنیوسنتز $71/12 \pm 12/3$ کیلوگرم بود. ۸۱ نفر (۳۹/۹ درصد) از مادران دارای گروه خونی A، ۴۱ نفر (۲۰/۲ درصد) B، ۱۹ نفر (۹/۴ درصد) AB و ۶۲ نفر (۳۰/۵ درصد) دارای گروه خونی O بودند. هیچ‌یک از افراد از نظر HIV Ab و HBS Ag مثبت نبودند. مشخصات مامایی واحدهای مورد پژوهش در جدول شماره ۱ نشان داده شده است (جدول ۱).

کاریوتیپ جنین تأیید می‌شود و میزان نتایج مثبت کاذب چقدر است و آیا کارایی و سودمندی غربالگری سندرم داون در ایران به حدی است که مشکلات مهمی نظیر اضطراب والدین، صرف هزینه‌های بالا جهت غربالگری و انجام مداخلات غیرضروری و تهاجمی مانند آمنیوسنتز را توجیه کند، نیازمند مطالعات پژوهشی بیشتری می‌باشد. همچنین می‌توان بر اساس نتایج مطالعه حاصل و بست آوردن میزان قدرت تشخیص سندرم داون با استفاده از غربالگری‌های سه‌ماهه دوم بارداری توصیه‌های لازم را جهت کارآمد کردن تست‌های غربالگری سندرم داون و افزایش دادن قدرت تشخیصی غربالگری‌ها انجام داد تا بتوان موارد غیرضروری آمنیوسنتز و بالطبع عوارض ناشی از آن را کاهش داد. بنابراین این مطالعه باهدف تعیین طبیعی موارد پرخطر تست غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری با نتایج آمنیوسنتز جهت تشخیص آنپلوئیدی‌ها می‌باشد.

مواد و روش کار

این مطالعه توصیفی-تحلیلی (مقطعی) در سال ۱۳۹۲ در بخش طب جنین بیمارستان الزهرا تبریز انجام شد. جامعه پژوهش مطالعه شامل زنان باردار با سن حاملگی ۱۵-۲۰ هفته‌ای بود که نتایج غربالگری سندرم داون و سایر آنپلوئیدی‌های آن‌ها پرخطر (میزان ریسک $\geq 1/300$) گزارش شده و جهت انجام آمنیوسنتز مراجعه کرده بودند. در این مطالعه حجم نمونه ۲۰۵ نفر بود بدین صورت که تمام زنانی که تست غربالگری تریپل مارکر و یا کوآدرمارکر آن‌ها پرخطر ذکر شده بود، به صورت تمام‌شماری طی دوره ۹ ماهه از فروردین تا آذر ۱۳۹۲ وارد مطالعه شدند.

این مطالعه پس از کسب مجوزهای لازم از معاونت‌های پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بناب و کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز و ارائه توضیحاتی به مادران در مورد اهداف و روش مطالعه، اختیاری بودن شرکت در مطالعه و محرمانه ماندن اطلاعات انجام گرفت. روش انجام پژوهش بدین صورت بود که پژوهشگر در شیفت کاری صبح در بخش طب جنین حضور می‌یافت (آمنیوسنتز فقط در شیفت کاری صبح بیمارستان الزهراء انجام می‌گیرد) و تا اتمام حجم نمونه موردنظر، تمام افراد مراجعه‌کننده که واجد معیارهای ورود به پژوهش بودند را مورد بررسی قرار می‌داد. بدین صورت که در ابتدا مدارک زنان مراجعه‌کننده توسط پژوهشگر بررسی و فقط نمونه‌هایی که نتایج تست‌های غربالگری سه‌ماهه دوم آن‌ها پرخطر گزارش شده به وند وارد مطالعه می‌شدند. در مرحله اول مشخصات فردی و مامایی واحدهای مورد پژوهش و در مرحله دوم نیز اطلاعات مربوط به

بررسی اطلاعات فردی و خانوادگی واحدهای مورد پژوهش نشان داد که ۵ نفر (۲/۴ درصد) از مادران سابقه آنومالی در فرزند قبلی خود را ذکر کردند. این آنومالی‌ها شامل سندرم داون (۱ نفر)، نقایص لوله عصبی (۲ نفر)، ناشنوایی (۱ نفر) و فتق دیافراگماتیک مادرزادی (۱ نفر) بودند. در هیچ‌یک از والدین سابقه آنومالی وجود نداشت و همچنین در هیچ‌یک از مادران بیماری زمینه‌ای وجود نداشت. ۳۳ نفر (۱۶/۱ درصد) از مادران با همسر خود نسبت فامیلی داشتند. ۸ زوج (۳/۹ درصد) زوج دختر خاله-پسر خاله، ۷ زوج (۳/۴ درصد) دختر عمو-پسرعمو، ۵ زوج (۲/۴ درصد) دختردایی-پسرعمه، ۷ زوج (۳/۴ درصد) دختر عمه-پسر دایی و ۶ زوج (۲/۹ درصد) نیز فامیل دور بودند. فقط ۱ نفر (۰/۳ درصد) از واحدهای مورد پژوهش در سونوگرافی آنومالی انجام شده دارای آنومالی جنینی (آنومالی کلیه) بودند.

ارزیابی پارامترهای تست غربالگری سه ماهه دوم بارداری نشان داد که AFP در ۱۳۹ (۶۸/۵ درصد) نفر از مادران کمتر از ۱MOM بود که این میزان در موارد ابتلا به آنوپلوئیدی‌ها به ۷۰ درصد افزایش می‌یافت. Free β hcg در ۶۸ نفر (۳۳/۴ درصد) از مادران بیشتر از ۲MOM بود و در موارد ابتلا به آنوپلوئیدی‌ها در ۶۰ درصد افراد بین ۲-۱MOM قرار داشت. UE3 در ۱۳۳ (۶۵/۵ درصد) نفر از مادران کمتر از ۱MOM بود و در صورت ابتلا به آنوپلوئیدی‌ها ۵۰ درصد افراد UE3 کمتر از MOM ۱ داشتند. در هیچ‌کدام از واحدهای مورد پژوهش inhibin کمتر از ۰/۵MOM وجود نداشت. توزیع فراوانی مطلق و درصدی مقادیر AFP، β HCG Total، Inhibin (بر اساس MOM) در سه ماهه دوم بارداری در جدول شماره ۲ نشان داده شده است (جدول ۲).

جدول (۱): توزیع فراوانی مشخصات مامایی واحدهای پژوهش

| مشخصات مامایی | تعداد | (درصد) |
|-----------------------------|-----------|------------|
| تعداد حاملگی | ۱ | ۴۰ (۱۹/۵) |
| | ۲ | ۶۹ (۳۳/۷) |
| | ۳ | ۵۴ (۲۶/۳) |
| | ۴ | ۲۱ (۱۰/۲) |
| | ۵ و بیشتر | ۱۸ (۸/۹) |
| تعداد زایمان | ۰ | ۴۶ (۲۲/۴) |
| | ۱ | ۱۰۲ (۴۹/۸) |
| | ۲ | ۴۲ (۲۰/۵) |
| | ۳ | ۹ (۴/۴) |
| | ۴ و بیشتر | ۳ (۱/۵) |
| سقط | ۰ | ۱۴۴ (۷۰/۲) |
| | ۱ | ۳۲ (۱۵/۶) |
| | ۲ | ۱۹ (۹/۳) |
| فرزند زنده | ۰ | ۷ (۳/۴) |
| | ۱ | ۵۰ (۲۴/۴) |
| | ۲ | ۱۰۰ (۴۸/۸) |
| فرزند مرده | ۰ | ۴۵ (۲۲) |
| | ۱ | ۷ (۴/۸) |
| | ۲ | ۱۹۳ (۹۴/۱) |
| سن حاملگی بر اساس سونوگرافی | ۱ | ۵ (۲/۴) |
| | ۲ | ۴ (۲) |
| | ۱۱-۱۵ | ۱۶۶ (۸۱) |
| در زمان آمیونوسنتز | ۱۶-۲۰ | ۳۹ (۱۹) |

جدول (۲): توزیع فراوانی مقادیر مارکرهای تست چهارگانه در صورت ابتلا به آنوپلوئیدی و عدم ابتلا به آنوپلوئیدی بر اساس (MOM)

| مقادیر پارامترهای تست غربالگری سه ماهه دوم بارداری | ابتلا به آنوپلوئیدی | عدم ابتلا به آنوپلوئیدی | کل |
|--|---------------------|-------------------------|------------|
| (درصد) | تعداد | تعداد | تعداد |
| کمتر از ۰/۵ | ۰ (۰) | ۲۶ (۱۳/۵) | ۲۶ (۱۲/۸) |
| ۰/۵۱-۱ | ۷ (۷۰) | ۱۰۶ (۵۴/۹) | ۱۱۳ (۵۵/۷) |
| ۱/۰۱-۲ | ۳ (۳۰) | ۵۶ (۲۹/۱) | ۵۹ (۲۹) |
| بیش از ۲/۰۱ | ۰ (۰) | ۵ (۲/۵) | ۵ (۲/۵) |
| کمتر از ۰/۵ | ۱ (۱۰) | ۱۱ (۵/۷) | ۱۲ (۵/۹) |
| ۰/۵۱-۱ | ۲ (۲۰) | ۳۱ (۱۶/۱) | ۳۳ (۱۶/۳) |
| ۱/۰۱-۲ | ۶ (۶۰) | ۸۴ (۴۳/۵) | ۹۰ (۴۴/۴) |
| بیش از ۲/۰۱ | ۱ (۱۰) | ۶۷ (۳۴/۷) | ۶۸ (۳۳/۴) |

ادامه جدول (۲)

| | | | | |
|----------|----------|---------|-------------|-----------|
| ۴۵(۲۲/۲) | ۴۳(۲۲/۳) | ۲(۲۰) | کمتر از ۰/۵ | |
| ۸۸(۴۳/۳) | ۴۴(۸۵) | ۳(۳۰) | ۰/۵۱-۱ | UE3 |
| ۵۶(۲۷/۶) | ۵۲(۲۶/۹) | ۴(۴۰) | ۱/۰۱-۲ | ۰/۹۹±۰/۷۸ |
| ۱۴(۶/۹) | ۱۳(۶/۷) | ۱(۱۰) | بیش از ۲/۰۱ | |
| ۰(۰) | ۰(۰) | ۰(۰) | کمتر از ۰/۵ | |
| ۱۲(۱۲/۹) | ۱۱(۱۲/۹) | ۱(۱۲/۵) | ۰/۵۱-۱ | Inhibin |
| ۵۲(۵۵/۹) | ۴۸(۵۶/۵) | ۴(۵۰) | ۱/۰۱-۲ | ۲/۰۷±۱/۳۳ |
| ۲۹(۳۱/۲) | ۲۶(۳۰/۶) | ۳(۳۷/۵) | بیش از ۲/۰۱ | |

داشتند.
با استفاده از غربالگری دابل مارکر در سه‌ماهه دوم بارداری، میانگین میزان ریسک سندرم داون 30 ± 13 بود، ۵۱ (۲۸/۵ درصد) نفر از افراد میزان خطر سندرم داون کمتر از ۵۰ آمده بود. توزیع فراوانی مطلق و درصدی میزان ریسک آنوپلوئیدی‌ها در سه‌ماهه دوم بارداری با استفاده از غربالگری دابل مارکر در جدول شماره ۳ آورده شده است (جدول ۳).

بر اساس غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری، ۱۸۸ نفر (۹۱/۷ درصد) افزایش ریسک سندرم داون، ۵ نفر (۲/۴ درصد) افزایش ریسک تریزومی ۱۸ و ۱۳، ۱ نفر (۰/۵ درصد) افزایش ریسک سندرم داون به‌واسطه سن مادر به‌تنهایی، ۱ نفر (۰/۵ درصد) افزایش ریسک NTD، ۳ نفر (۱/۵ درصد) افزایش هم‌زمان ریسک سندرم داون و NTD و ۷ نفر (۳/۴ درصد) افزایش هم‌زمان ریسک سندرم داون و تریزومی ۱۸ و ۱۳ را

جدول (۳): میزان خطر آنوپلوئیدی‌ها در سه‌ماهه دوم بارداری با استفاده از تست غربالگری سه‌گانه و چهارگانه

| تعداد (درصد) | خطر آنوپلوئیدی‌ها در سه‌ماهه دوم بارداری | |
|--------------|--|--|
| ۵۱(۲۸/۵) | کمتر از ۱/۵۰ | |
| ۴۰(۲۲/۳) | ۱/۵۱-۱/۱۰۰ | ریسک سندرم داون $1/30 \pm 1/13$ |
| ۲۵(۱۴) | ۱/۱۰۱-۱/۱۵۰ | |
| ۲۲(۱۲/۳) | ۱/۱۵۱-۱/۲۰۰ | |
| ۲۷(۱۵/۱) | ۱/۲۰۱-۱/۲۵۰ | حداقل ریسک: ۱/۲۹۰ حداکثر ریسک ۱/۲ |
| ۱۴(۷/۸) | ۱/۲۵۱-۱/۳۰۰ | |
| ۱۲(۱۴/۳) | کمتر از ۱/۵۰ | |
| ۹(۱۰/۷) | ۱/۵۱-۱/۱۰۰ | |
| ۱۳(۱۵/۵) | ۱/۱۰۱-۱/۱۵۰ | ریسک سندرم داون به‌واسطه سن مادر $1/115 \pm 1/90$ |
| ۱۷(۲۰/۲) | ۱/۱۵۱-۱/۲۰۰ | |
| ۱۹(۲۲/۶) | ۱/۲۰۱-۱/۲۵۰ | حداقل ریسک: ۱/۲۹۰ حداکثر ریسک: ۱/۲۲ |
| ۱۴(۱۶/۷) | ۱/۲۵۱-۱/۳۰۰ | |
| ۴(۴۰) | کمتر از ۱/۵۰ | ریسک تریزومی ۱۸ $1/16 \pm 1/12$ |
| ۶(۶۰) | بیشتر از ۱/۵۰ | حداقل ریسک ۱/۹۵: حداکثر ریسک: ۱/۲ |
| ۲(۶۶/۷) | کمتر از ۱/۵۰ | ریسک NTD $1/12 \pm 1/10$ |
| ۱(۳۳/۳) | بیشتر از ۱/۵۰ | حداقل ریسک: ۱/۵۰ حداکثر ریسک: ۱/۵ |

تیرزومی ۱۸ و ۳ موردی که غربال مثبت برای NTD بودند هیچ‌کدام توسط آمنیوسنتز تأیید نشدند. توزیع فراوانی مطلق و درصدی نتایج آمنیوسنتز واحدهای موردپژوهش در جدول شماره ۴ نشان داده شده است (جدول ۴).

بررسی نتایج آمنیوسنتز واحدهای موردپژوهش نشان داد که ۱۱ مورد از جنین‌ها، بر اساس آزمایش کاریوتیپ، مبتلا به آنوپلوئیدی بودند که ۱۰ مورد سندرم داون و یک مورد کلاین فیلتر شناسایی گردید. از ۱۰ موردی که غربال مثبت برای

جدول (۴): توزیع فراوانی نتایج آمنیوسنتز واحدهای موردپژوهش

| نتایج آمنیوسنتز | تعداد (درصد) |
|-----------------|---------------|
| نتایج طبیعی | 46XY (۴۹/۷) |
| | 46XX (۴۴/۹) |
| نتایج غیرطبیعی | 47XY+21 (۲/۹) |
| | 47XX+21 (۱/۹) |
| | 47XXY (۰/۶) |

سه‌ماهه دوم بارداری میزان ریسک $1/100 - 1/50$ ($P=0/39$)، $1/150 - 1/100$ ($P=0/37$) و $1/200 - 1/150$ ($P=0/01$) با نتایج آمنیوسنتز ارتباط آماری معنی‌داری داشتند. بررسی ارتباط بین میزان ریسک سندرم داون در سه‌ماهه دوم بارداری با نتایج آمنیوسنتز در جدول شماره ۵ آورده شده است (جدول ۵).

بررسی ارتباط بین موارد پرخطر تست غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری با نتایج آمنیوسنتز نشان داد که بین افزایش ریسک سندرم داون و نتایج آمنیوسنتز ($P=0/001$ و $r=0/36$) ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت، اما بین افزایش ریسک تریزومی ۱۸ و NTD با نتایج آمنیوسنتز با $P \geq 0/05$ ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت. از میزان ریسک سندرم داون در

جدول (۵): بررسی ارتباط بین میزان ریسک سندرم داون در تست غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری با نتایج آمنیوسنتز

| نوع آزمون | P-value | میزان ریسک آنوپلوئیدی‌ها |
|------------|---------|--------------------------|
| $t = 0/37$ | 0/7 | کمتر از ۱/۵۰ |
| $t = 3/1$ | 0/04 | ۱/۵۱-۱/۱۰۰ |
| $t = 0/37$ | 0/37 | ۱/۱۰۱-۱/۱۵۰ |
| $t = 0/37$ | 0/01 | ۱/۱۵۱-۱/۲۰۰ |
| $t = 0/37$ | 0/6 | ۱/۲۰۱-۱/۲۵۰ |
| $t = 0/37$ | 0/7 | ۱/۲۵۱-۱/۳۰۰ |

مشخصات مامایی (تعداد حاملگی، زایمان، سقط، تعداد فرزند زنده و مرده) با نتایج غربالگری در سه‌ماهه دوم بارداری ارتباط آماری معنی‌داری نداشتند.

برای بررسی ارتباط سن، وزن، سقط، تعداد حاملگی، تعداد زایمان، فرزند زنده و فرزند مرده با نتایج آمنیوسنتز از آزمون همبستگی و برای بررسی ارتباط گروه خونی با نتایج آمنیوسنتز از آزمون ANOVA و برای بررسی ارتباط بین سابقه آنومالی در فرزند قبلی و نسبت فامیلی با همسر با نتایج آمنیوسنتز از آزمون Independent Sample t-test استفاده شد. و فقط از بین مشخصات فردی، مؤلفه «سن» ($t=0/12$, $P=0/03$)، از بین

برای بررسی ارتباط سن، وزن، سقط، تعداد حاملگی، تعداد زایمان، فرزند زنده و فرزند مرده با نتایج غربالگری در سه‌ماهه دوم بارداری از آزمون همبستگی؛ برای بررسی ارتباط گروه خونی با نتایج غربالگری از آزمون ANOVA و برای بررسی ارتباط بین سابقه آنومالی در فرزند قبلی و نسبت فامیلی با همسر با نتایج غربالگری از آزمون Independent Sample t-test استفاده شد. از بین مشخصات فردی مؤلفه «سن» ($t=0/12$, $P=0/049$) و از بین اطلاعات فردی و خانوادگی مؤلفه «سابقه آنومالی در فرزند قبلی» ($t=2/15$, $P=0/03$) با نتایج غربالگری در سه‌ماهه دوم بارداری ارتباط آماری معنی‌داری داشتند. ولی هیچ‌کدام از

باردار» مشخص گردید که از ۱۹ بارداری غربال مثبت برای سندرم داون، آمنیوسنتز، ابتلا جنین به سندرم داون را سه بارداری (۱۶ درصد) مورد تأیید قرار داد و از ۹ بارداری غربال مثبت برای سندرم داون، هیچ کدام به وسیله آمنیوسنتز تأیید نشدند و همه جنین‌ها کاربوتیپ نرمال داشتند (۱۲). نتایج این مطالعه با مطالعه ما همخوانی داشت.

آنپلوئیدی به دست آمد. در مطالعه شهشهان و همکاران (۲۰۱۳) از مجموع ۲۷ نفری که برای سندرم داون پرخطر تشخیص داده شده بودند، با به‌کارگیری آمنیوسنتز، ۱۴ نفر مبتلا به سندرم داون شناسایی شدند. از ۳ نفری که برای تریزومی ۱۸ پرخطر شناسایی شده بودند نیز هر ۳ نفر دارای کاربوتیپ غیرطبیعی بودند (۱۴). نتایج مطالعه شهشهان در خصوص تأیید تمامی موارد پرخطر تریزومی ۱۸ توسط آمنیوسنتز با مطالعه حاضر همخوانی داشت، ولی در خصوص تأیید موارد پرخطر سندرم داون توسط آمنیوسنتز با مطالعه حاضر همخوانی نداشت، چراکه در مطالعه شهشهان نزدیک به ۵۰ درصد موارد پرخطر سندرم داون با آمنیوسنتز تأیید شد ولی در مطالعه حاضر کمتر از این میزان بود.

«چی پی چن» و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که ناهنجاری‌های کروموزومی در ۴۲۱۷ نفر (۲۵۳٪) مشاهده شد که ۱۲۷۷ نفر (۳۰۲۸٪) مربوط به سندرم داون بود (۱۳).

بررسی ارتباط بین مشخصات فردی و مامایی با نتایج غربالگری در سه‌ماهه دوم بارداری نشان داد که سن و سابقه آنومالی در فرزند قبلی با نتایج غربالگری در سه‌ماهه دوم بارداری ارتباط آماری معنی‌داری دارد.

در مطالعه‌ای که توسط محدث اردبیلی و همکاران انجام گرفت بین وزن مادران و ازدواج فامیلی با غربال مثبت بودن بارداری ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت (۱۲). نتایج این مطالعه با مطالعه ما همخوانی داشت.

بررسی ارتباط بین مشخصات فردی و مامایی با نتایج آمنیوسنتز واحدهای مورد پژوهش نشان داد که از بین مشخصات فردی مؤلفه «سن» ($P = 0/03$)، از بین مشخصات مامایی مؤلفه‌های «تعداد زایمان» ($P = 0/047$) و «فرزند زنده» ($P = 0/036$) و از بین اطلاعات فردی و خانوادگی نیز مؤلفه «سابقه آنومالی در فرزند قبلی» ($P = 0/001$) با نتایج آمنیوسنتز ارتباط آماری معنی‌داری داشتند.

محدودیت‌های مطالعه حاضر شامل: مراجعه تأخیری افراد برای انجام آمنیوسنتز، متفاوت بودن افراد انجام دهنده آمنیوسنتز و آزمایشگاه‌های ژنتیک پزشکی، عدم بررسی نتایج زایمانی این افراد، عدم بررسی میزان بروز سندرم داون در موارد کم‌خطر و

مشخصات مامایی مؤلفه‌های «تعداد زایمان» ($P = 0/047$)، «فرزند زنده» ($t = -0/1$, $P = 0/036$) و از بین اطلاعات فردی و خانوادگی نیز مؤلفه «سابقه آنومالی در فرزند قبلی» ($t = -3/15$, $P = 0/001$) با نتایج آمنیوسنتز ارتباط آماری معنی‌داری داشتند.

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که آمنیوسنتز از بین موارد پرخطر شناسایی شده توسط تست غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری، ۶ درصد را به عنوان موارد آنپلوئیدی تشخیص داد.

در مطالعه حاضر از ۲۰۵ موردی که توسط تست غربالگری دوگانه خطر شناخته شده بودند، ۱۸۸ نفر (۹۱/۷ درصد) به علت افزایش ریسک سندرم داون، ۱۷ نفر بعدی به علت افزایش ریسک تریزومی ۱۸ یا NTD و یا افزایش ریسک سندرم داون به‌واسطه سن مادر به‌تنهایی، تحت آمنیوسنتز قرار گرفتند.

چی پینگ چن و همکاران در مطالعه‌ای تحت عنوان «تأثیری غربالگری سرم مادران در طی سه‌ماهه دوم بارداری جهت تشخیص پره‌ناتال سندرم داون و استفاده از آمنیوسنتز در جمعیت تایوان» نشان دادند که ۴/۵ درصد مادران به جهت نتایج غیرطبیعی سونوگرافی و ۲۶/۱۷٪ برای بررسی نتایج غیرطبیعی غربالگری سرم مادران، جهت تشخیص سندرم داون تحت آمنیوسنتز قرار گرفته بودند (۱۳).

از مجموع ۲۰۵ فرد شرکت‌کننده در مطالعه، شایع‌ترین علت انجام آمنیوسنتز افزایش خطر سندرم داون (۹۱/۷ درصد) بود و بقیه موارد علل انجام آمنیوسنتز به ترتیب شامل افزایش خطر تریزومی ۱۸ و ۱۳، NTD و افزایش خطر سندرم داون به‌واسطه سن مادر به‌تنهایی بود.

در مطالعه شهشهان و همکاران (۲۰۱۳) از ۳۰ نفری که در گروه پرخطر برای غربالگری سه‌ماهه اول بارداری قرار داشتند، ۲۷ نفر برای سندرم داون و ۳ نفر برای تریزومی ۱۸ پرخطر شناخته شدند (۱۴) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت و در هر دو مطالعه شایع‌ترین دلیل آمنیوسنتز، پرخطر بودن برای سندرم داون بود.

نتایج کاربوتیپ واحدهای مورد پژوهش حاکی از این بود که ۱۱ مورد از جنین‌ها، بر اساس آزمایش کاربوتیپ، مبتلا به آنپلوئیدی بودند که ۱۰ مورد سندرم داون و ۱ مورد کلاین فیلتر شناسایی گردید.

در مطالعه محدث اردبیلی و همکاران با عنوان «غربالگری سندرم داون و تریزومی کروموزوم ۱۸ در سه‌ماهه دوم بارداری با استفاده از اندازه‌گیری مارکرهای بیوشیمیایی در سرم مادران

آنوپلوئیدی‌ها است و کارایی و سودمندی این غربالگری تا حدی است که بتواند مشکلاتی نظیر اضطراب والدین، صرف هزینه‌های بالا جهت غربالگری و انجام مداخلات غیرضروری و تهاجمی مانند آمنیوسنتز را توجیه کند، بنابراین با اطمینان بالا می‌توان این روش تشخیصی را به عنوان روش غربالگری روتین کشوری پیشنهاد کرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بناب در راستای تأمین اعتبارات مالی طرح فوق و نیز همکاری رؤسا و مسئولین محترم بیمارستان الزهراء تشکر و قدردانی می‌شود.

خطر متوسط در نتایج غربالگری سه‌ماهه دوم (جهت بررسی این مورد بایستی منتظر زایمان شد و سپس بعد از انجام کاریوتیپ نوزاد، وجود یا عدم وجود سندرم داون را در نوزاد تعیین کرد، که این امر نیازمند مطالعه دیگری می‌باشد) و عدم یکپارچه‌سازی نتایج تست‌های سه‌ماهه اول و سه‌ماهه دوم توسط آزمایشگاه‌ها (در صورت یکپارچه‌سازی نتایج، بیشترین میزان تشخیص سندرم داون که در حدود ۶۰-۹۰ درصد است حاصل می‌شد) بود.

امروزه غربالگری سندرم داون در طی سه‌ماهه اول و دوم بارداری انجام می‌گیرد و برای موارد پرخطر سندرم داون تشخیص تهاجمی آمنیوسنتز انجام می‌گیرد. با توجه به اینکه غربالگری در سه‌ماهه دوم بارداری قادر به تشخیص نزدیک به ۶۰ درصد

References:

1. Connor JM, Ferguson Smith MA. Essential Medical Genetics. 50th ed. Oxford: Blackwell Sciences; 1997. P 116-7.
2. Huang T, Owolabi T, Summers AM, Meier C, Wyatt PR. The identification of risk of spontaneous fetal loss through second-trimester maternal serum screening. AM J Obstet Gynecol 2005; 193(2): 395-403.
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 3rd Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
4. Eiben S, Glaubitz R. First trimester screening; an overview. J Histchem & Cytochem 2005; 53:1-3.
5. The fetal medicine center. homepage on the internet. London: the center; C 2009. Available from: <http://www.Fetalmedicine.com/FM>
6. Penrose Ls. The effects of change in maternal age distribution upon the medicine of mongolism. J Ment Defic Res 2009; 11(1): 54-7.
7. Farndon PA, Kilby MD. Genetics, risks, and genetics counseling. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy. 3rd Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P.43-63.
8. Wild Schut, Weiner, Peters. When to screen in obstetrics and gynecology1 and 2. 1st Ed. Qom: Fanose Andishe pub; 2011.
9. Cunningham F.G, Leveno K.J, Bloom S.L, Hauth J.C, Rouse D.J, Spong C.Y. Williams Obstetrics. 23rd Ed. New York: McGraw Hill Co; 2010. P 382-9.
10. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2004;191(1):45-67.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol 2007;110(6):1459-67.
12. Mohaddes Ardebili SM, Mohseni J, Amirfirouzi A. Second Trimester Screening for Down and Edward Syndromes Using Biochemical Markers of Mothers. Med J Tabriz Univ Med Sci 2010; 32 (2): 67-72. (Persian)
13. Chih-Ping C, Chen-Ju L, Wayseen W. College of Chinese Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan. Impact of second-trimester maternal serum screening on prenatal diagnosis of Down syndrome and the use of amniocentesis in the Taiwanese population. Taiwanese J Obstet Gynecol 2005; 44(1):31-5.
14. Shahshahan Z, Azami N. The Diagnostic Value of Combined Test for Trisomy 21 and 18 screening in over 35-years Old Pregnant Women in the Gestational Age of 9-14 weeks. J Isfahan Med School 2013; 31(231):400-7. (Persian)

ASSESSING AND COMPARING RESULT OF AMNIOCENTESIS AND TRIPLE MARKER TESTS TO DETECTION THE ANEUPLOIDIES

Naghizadeh S^{1*}, Azari S², FathNeghad Kazemi A³, Ebrahimpour Mirza Rezaie M⁴, Alizadeh SH⁵

Received: 16 Jul, 2015; Accepted: 8 May, 2015

Abstract

Background & Aims: Antenatally detected of congenital abnormalities can prevent the bearing of abnormal newborns that can create big problems for family and society. The aim of this study was comparing the results of amniocentesis and triple marker tests.

Materials & Methods: This is a descriptive study which carried out in 2013. The participants in this study consisted of 205 pregnant women at 15–20 weeks of pregnancy. The result of Down syndrome and other Aneuploidy screening were high in these patients who referred to Alzahra hospital of Tabriz for amniocentesis. A questionnaire including demographic, Down syndrome and triple marker test information was used for data collection. Independent-Samples T-Test, Pearson test and One- Way ANOVA were used for data analysis by applying SPSS /ver 13.

Results: The findings indicated that the mean (SD) age of participants was 33.9 ±4. AFP in 139 (68.5%) was lower than 1 MOM, Total βhcg in 68 (33.4%) was higher than 2 MOM, UE3 in 133 (65.5%) was lower than 1 MOM and Inhibin in 29 (31.2%) was higher than 2 MOM. Aneuploidy was detected in 11 newborns (10 down syndrome, 1 Klinefelter's syndrome). There were significant relationship between risk of Down syndrome and amniocentesis result (P= 0.0001). There weren't significant relationship between NTD and trisomy 18 to amniocentesis result (P≥ 0.05). There were significant relationship between age (P= 0.03), number of delivery (P= 0.04), number of children (P= 0.03) and prior abnormal child (P= 0.001) and amniocentesis results.

Conclusion: The results showed that the screening in first trimester can detected 11 newborns of aneuploidies and it can prevent the stress of family, and invasive techniques (amniocentesis). So we can use this way as a routine screening method.

Keywords: Screening, Amniocentesis, Aneuploidy, Down syndrome.

Address: Department of Midwifery, College of Medical Sciences, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

Tel: (+98)9358105458

Email: s.naghizadeh@iaut.ac.ir

¹ Department of Midwifery, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. (Corresponding Author)

² Department of Midwifery, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

³ Department of Midwifery, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

⁴ Faculty of Nursing and Midwifery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

⁵ Alzahra Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.