

غربالگری ناهنجاری های شایع کروموزومی دوران بارداری

دکتر رضا بهجتی اردکانی

مرکز درمان ناباروری ابن سینا

موسسه پزشکی نسل امید

مقدمه

❖ بیماریهای مادرزادی و اختلالات رشد و تکامل، عامل درصد بالایی از معلولیت ها در سنین کودکی و بزرگسالی می باشند

❖ مشکلات مالی ، روحی روانی و اجتماعی بر بیماران و خانواده ها

❖ تحمیل فشار قابل توجه بر سیستم بهداشتی و درمانی کشور

انواع پیشگیری

❖ پیشگیری اولیه: ۷۰ درصد از ناهنجاریهای مادرزادی کاملاً قابل پیشگیری هستند

❖ (مشاوره ژنتیک، بهبود تغذیه و تجویز اسید فولیک ، ایمنی سازی، درمان بیماری های زمینه ای مادر و مراقبت های قبل، حین و بعد از بارداری و پس از تولد)

❖ پیشگیری ثانویه: اگر بیماری رخ داد می توان با تمهیدات و درمان های مناسب از بروز علائم جلوگیری نمود.

❖ پیشگیری ثالثیه: اقدامات جبرانی، اصلاحی و توانبخشی در صورت بروز علایم

غربالگری چیست؟

❖ غربالگری به رویکردی گفته می شود که در یک جمعیت به کار می رود تا یک بیماری را در افراد فاقد علامت آن بیماری شناسایی کند.

❖ دقت تست های غربالگری هیچگاه صددرصد نیست و نیاز به تست تشخیصی دارد.

ویژگیهای غربالگری

- ❖ مشکل بهداشتی با اهمیت فراوان
- ❖ قیمت مناسب
- ❖ سهل الوصول و در دسترس همگان
- ❖ امکان پیشگیری یا درمان بیماری
- ❖ آزمون مورد قبول جامعه
- ❖ یک روند پایدار و مداوم باشد نه موقت و فقط یک بار

اصطلاحات

❖ **Detection Rate** یا **قدرت تشخیص**

❖ موارد مبتلای یافت شده به کل موارد مبتلا

❖ **False Negative Rate** یا **منفی کاذب**

❖ موارد مبتلای شناسایی نشده به کل موارد مبتلا

❖ **False Positive Rate** یا **مثبت کاذب**

❖ موارد غیر مبتلا که مثبت گزارش شده اند به کل افراد غربالگری شده

❖ **مثبت کاذب** (تحمیل هزینه، ایجاد استرس، مواجهه با اقدامات تهاجمی تشخیصی)

❖ **منفی کاذب** (حس امنیت کاذب، به تاخیر انداختن تشخیص نهایی)

غربالگری جنین در دوران بارداری

❖ تریزومی ۲۱ (داون) شیوع ۱:۸۰۰

❖ تریزومی ۱۸ (ادوارد) شیوع ۱:۶۵۰۰

❖ تریزومی ۱۳ (پاتو) شیوع ۱:۱۲۵۰۰

❖ نقایص لوله عصبی (NTD)

❖ غربالگری آنومالی های جنینی

عوامل تاثیرگذار در افزایش احتمال ابتلای جنین به آنیوپلویدی ها

❖ - سن مادر

❖ - سابقه فرزند قبلی مبتلا به آنیوپلویدی

سن مادر

❖ ۲۵ سالگی ~ ۱ در ۱۵۰۰

❖ ۳۰ سالگی ~ ۱ در ۱۰۰۰

❖ ۳۵ سالگی ~ ۱ در ۵۰۰

❖ ۴۰ سالگی ~ ۱ در ۱۰۰

سابقه فرزند قبلی مبتلا به آنیوپلویدی

Nondisjunction Down Syndrome ❖

❖ (۱ درصد + ریسک پایه سن مادر)

Translocation Down Syndrome ❖

❖ (خطر تکرار بالا)

Translocation Down Syndrome

❖ - جابجایی های کروموزومی بین کروموزوم ۲۱ و دیگر کروموزوم های آکروسنتریک

(مثلا بین ۱۴ و ۲۱)

❖ اگر در مادر باشد احتمال ابتلا به سندرم داون ۱ در ۱۰

❖ اگر در پدر باشد احتمال ابتلا به سندرم داون ۱ در ۲۰

جابجایی کروموزومی بین دو کروموزوم ۲۱

❖ نادر است

❖ یا منوزومی ۲۱ که قابلیت حیات ندارد و سقط می گردد

❖ یا تریزومی ۲۱ که سندروم داون است

❖ بنابراین ۱۰۰ درصد نوزادان متولد شده مبتلا به سندرم داون خواهند شد.

مارک‌های بیوشیمیایی

مارک‌های بیوشیمیایی

❖ سال ۱۹۸۴ ارتباط بین کاهش سطح آلفا فیتو
پروتئین سرم مادر و سندرم داون در سه ماهه
دوم بارداری کشف شد.

تریپل مارکر (سه ماهه دوم)

❖ آلفا فیتو پروتئین

❖ گنادوتروپین جفتی انسانی

❖ استریول غیر کنژوگه

❖ Detection rate=70%

کوواد مارکر (سه ماهه دوم)


❖ آلفا فیتو پروتئین

❖ گنادوتروپین جفتی انسانی

❖ استریول غیر کنژوگه

❖ Inhibin A

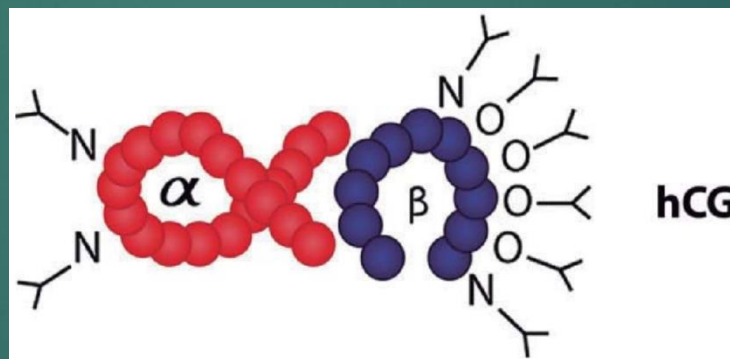
❖ Detection rate=80%



❖ مطالعات مختلف، نهایتاً یک سری از مارکرها
را به تفکیک سه ماهه اول و دوم بارداری
جهت غربالگری پیشنهاد نموده اند.

مارکرهاى بیوشیمیایى سه ماهه اول بارداری

- ❖ Free Beta-Human Chorionic Gonadotropin (FBHCG)



- ❖ Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A)

مارک‌های بیوشیمیایی سه ماهه دوم بارداری

- ❖ Free Beta-Human Chorionic Gonadotropin (FBHCG)
- ❖ Alpha-fetoprotein (AFP)
- ❖ Unconjugated Estriol (UE3)
- ❖ Inhibin A

تغییرات مارکرهای بیوشیمیایی در غربالگری سه ماهه اول بارداری

نام مارکر بیوشیمیایی	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	Sex chromosome abnormality
Free β HCG	↑	↓	↓	No significant difference
PAPP-A	↓	↓	↓	↓

تغییرات مارکرهای بیوشیمیایی در غربالگری سه ماهه دوم بارداری

نام مارکر بیوشیمیایی	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	Sex chromosome abnormality
Free β HCG	↑	↓	No significant difference	↑
AFP	↓	↓		↓
UE3	↓	↓		↓
InhibinA	↑	No significant difference		↓

MoM

❖ در زمان تعیین ریسک، اندازه خام مارکر بدست آمده از هر مادر در آن سن خاص بارداری، بر عدد خام میانه آن مارکر در آن سن مشخص تقسیم شده و در محاسبه بکار گرفته می شود.

❖ جهت رعایت استاندارد غربالگری در حال حاضر توصیه می شود هر مرکز غربالگری MoM ویژه جمعیت مراجعین خود را به دست آورد و در محاسبات بکار گیرد.

عوامل موثر بر مارکرهای بیوشیمیایی

❖ سن بارداری

❖ در طی سه ماهه دوم بارداری مقدار UE3 و AFP با بالا رفتن سن بارداری افزایش می یابد

❖ در حالی که

❖ Inhibin A و FreeBHCG و HCG کاهش می یابند.

عوامل موثر بر مارکرهای بیوشیمیایی

❖ حاملگی های چند قلووی

❖ همه مارکرهای سرمی متناسب با افزایش تعداد جنین ها افزایش می یابند.

❖ افزایش MoM مارکرها در بارداری دوقلووی:

❖ AFP - 2.08

❖ UE3 - 1.63

❖ FBHCG - 2.09

❖ HCG - 1.88

عوامل موثر بر مارکرهای بیوشیمیایی

❖ وزن مادر

❖ با وزن بالاتر، مارکرها رقیق می شوند.

❖ سیگار کشیدن

❖ منجر به افزایش سطح سرمی AFP و کاهش سطح سرمی FBHCG و UE3 سه ماهه دوم می گردد.

❖ قومیت

❖ قومیت منجر به تفاوت وزن مادران می گردد. به عنوان مثال سیاهپوستان معمولاً سنگین وزن تر، اروپایی ها دارای وزن متوسط و آسیایی ها کم وزن تر هستند.

عوامل موثر بر مارکرهای بیوشیمیایی

❖ دیابت وابسته به انسولین

❖ سطح سرمی همه مارکرهای بیوشیمیایی در IDDM در سه ماهه دوم بارداری پایین تر است.


❖ سابقه بارداری قبلی با جنین مبتلا به آنیوپلویدی

❖ افزایش ۱۰ درصدی MoM مارکر FBHCG

❖ افزایش ۱۵ درصدی MoM مارکر PAPP-A

❖ نتایج مثبت غربالگری در بارداری قبلی

❖ مثبت کاذب را افزایش می دهد اما اصلاح آن در نرم افزار کمک چندانی نمی کند.



❖ گراویدیتی و پاریتی و جنسیت جنین
❖ بعنوان فاکتورهای موثر در نظر گرفته نمی شوند.

❖ استفاده از روش های کمک باروری

- ❖ تأثیری بر سطح سرمی مارکرهای بیوشیمیایی ندارد:
- ❖ -اطلاع از زمان تخمک گیری، لقاح و انتقال جنین جهت محاسبه سن بارداری
- ❖ -اطلاع از بارداری های با استفاده از تخمک اهدایی جهت در نظر گرفتن سن اهداکننده



❖ پیش بینی عوارض بارداری

❖ بین سطح سرمی مارکرهای بیوشیمیایی و
عوارض بارداری ارتباط وجود دارد:

❖ در این بین، پایین بودن سطح سرمی PAPP-A
بیش از بقیه مارکرها با پره اکلامپسی، IUGR و
یا زایمان زودرس ارتباط دارد.

مارک‌های سونوگرافی

مارکرهای سونوگرافی در سه ماهه دوم بارداری

❖ اولین بار در سال ۱۹۸۵ شواهدی مبنی بر افزایش ضخامت پوست پشت گردنی (Nuchal Fold) جنین های مبتلا به سندرم داون در سه ماهه دوم بارداری گزارش شد.

❖ پوست پشت گردنی جنین

❖ کوتاهی طول استخوان فمور

❖ پیلکتازی

❖ روده اکوژن

❖ دیگر ناهنجاری های ساختاری

Marker	Likelihood Ratio
Nuchal fold	53/1
Short humerus	22/8
Short femur	7/9
Echogenic bowel	21/2
Echogenic intracardiac focus	6/4
pyelectasis	6/8

مارک‌های سونوگرافی در سه ماهه اول بارداری

❖ تعداد ضربان قلب جنین (FHR)

❖ تریزومی ۲۱ ، تریزومی ۱۳ و سندرم ترنر: افزایش FHR

❖ تریزومی ۱۸: کاهش FHR

❖ **Facial angle** (در حال حاضر به عنوان مارکر اصلی در غربالگری بکار گرفته نمی شود)

مارکرهاى سونوگرافى در سه ماهه اول باردارى

❖ Ductus Venosus Blood Flow (DV) ❖

❖ با اندازه گيرى Pulsatility Index آن (DVPI) قدرت تشخيصى غربالگرى افزايش مى يابد.

❖ Tricuspid Regurgitation (TR) ❖

❖ سندرم داون: ۶۳ درصد

❖ تريزومى ۱۸ و ۱۳: ۵۳ درصد

❖ جنين هاى نرمال: ۸ درصد

❖ Nasal Bone (NB) ❖

❖ سندرم داون: ۷۳ درصد

❖ جنين هاى نرمال: نيم درصد

مارک‌های سونوگرافی در سه ماهه اول بارداری

❖ Nuchal Translucency or Thickness (NT)

❖ نیکلایدس و همکاران: منطقه سونوگرافیک ترانس لوسنس متشکل از مایع بین پوست جنین و بافت پوشش ستون فقرات گردنی که اصطلاحاً این منطقه را NT نامیده اند.

❖ در 13w در جنین نرمال: 1.4-1.5mm است.

❖ در سندروم داون 2.5mm یا بالاتر می باشد.

❖ در تریزومی های ۱۳، ۱۸ و ۲۱ و سندروم ترنر نیز افزایش می یابد.

❖ DR برای NT به تنهایی ۷۷ درصد می باشد که خیلی بالاست.

شرایط اندازه گیری NT

- ❖ دستگاه سونوگرافی با دقت حداقل یک دهم میلیمتر
- ❖ جنین در وضعیت ساژیتال باشد.
- ❖ بزرگنمایی تصویر اولتراسوند سه چهارم صفحه را اشغال کند.
- ❖ پوست جنین و پرده آمنیون از هم افتراق داده شوند.
- ❖ اندازه گیری در سه نقطه انجام شود و بزرگترین اندازه قابل مشاهده استفاده شود.

تشخیص های افتراقی افزایش NTدر صورت نرمال بودن کاریوتایپ

- ❖ ناهنجاری های قلبی
- ❖ ناهنجاری های ریوی
- ❖ ناهنجاری های سیستم عصبی مرکزی
- ❖ ناهنجاری های کلیوی
- ❖ ناهنجاری های اسکلتی
- ❖ بیماری های متابولیک
- ❖ ناهنجاری های سیستم ادراری تناسلی

انواع روش های غربالگری در سه ماهه اول بارداری

- ❖ غربالگری سه ماهه اول در محدوده زمانی ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز بارداری قابل انجام است
- ❖ مزیت: فرصت کافی برای تست های تشخیصی

روش اندازه گیری NT به تنهایی

❖ حساسیت ۷۰ درصد

❖ 11w-13w6d

روش ترکیبی (Combined)

❖ ترکیبی از مارکرهای سونوگرافیک مانند NT و مارکرهای بیوشیمیایی مانند FBHCG و PAPP-A همراه با سن مادر یکی از موثرترین روش های غربالگری سندرم داون در سه ماهه اول بارداری می باشد.

❖ (حداقل FPR و حدود ۹۰ درصد DR)

❖ پرخطر: CVS یا آمنیوسنتز

❖ کم خطر: مشورت با پزشک و مشاور ژنتیک و انجام آنومالی اسکن و اسکن نقایص لوله عصبی در هفته ۱۸ تا ۲۲ بارداری

مدل Concurrent

❖ در این حالت، آزمایش خون و بررسی سونوگرافی در یک مرکز انجام می شود و داده های بالینی به یک مرکز رفرانس فرستاده شده و ریسک محاسبه می گردد.

❖ نتیجه چند روز بعد به اطلاع پزشک می رسد.

مدل آزمون های متوالی (Sequential)

❖ آزمایش خون چند روز پیش از بررسی سونوگرافی انجام می شود.

❖ چنانچه آزمایش خون در زمان مناسب خود که ۹-۱۰ هفته است صورت گیرد، قدرت تشخیص این روش افزایش می یابد، اما این امر مستلزم چندین بار مراجعه بیمار به مراکز مختلف برای انجام آزمایش خون، بررسی سونوگرافی، و سپس در صورت لزوم مشاوره می باشد که این مساله جزو معایب این شیوه محسوب می گردد.

غربالگری ترکیبی سه ماهه اول و دوم به صورت تجمعی (Integrated)

❖ در این روش غربالگری سه ماهه اول و سه ماهه دوم هر کدام به طور جداگانه و مستقل انجام می پذیرند و نتیجه غربالگری پس از انجام غربالگری سه ماهه دوم و ترکیب نتایج با سه ماهه اول ارائه می گردد.

❖ در این روش، اگرچه قدرت تشخیصی به حداکثر میزان خود (۹۴-۹۸ درصد) می رسد، اما به همین نسبت نیز نتایج مثبت کاذب افزایش می یابند (۱۱-۱۷ درصد) که سبب اقدامات تهاجمی تشخیصی غیر ضروری می گردند.

❖ در این روش در سه ماهه اول هیچ نتیجه ای به خانواده اعلام نشده و تعیین ریسک پس از انجام سه ماهه دوم انجام می شود.

❖ سه ماهه اول: NT + PAPP-A، عدم محاسبه ریسک

❖ سه ماهه دوم (هفته ۱۶-۱۸): Inhibin A + UE3 + AFP + FBHCG سپس ریسک محاسبه می گردد

Integrated

❖ حسن:

❖ DR بالا

❖ عیب:

❖ دو بار مراجعه

❖ نگرانی تا زمان آماده شدن جواب

❖ محدودیت زمانی قانونی و شرعی برای اقدامات تشخیصی

غربالگری مرحله ای (Sequential)

❖ در این روش پس از انجام غربالگری سه ماهه اول، نتایج به خانواده اعلام می گردد. اما غربالگری سه ماهه دوم نیز انجام شده و نتایج آن با نتایج حاصل از غربالگری سه ماهه اول ترکیب شده و ریسک جدیدی بر مبنای مدل Sequential اعلام می گردد. در واقع تفاوت این روش با روش قبلی Integrated در این است که در روش قبلی نتایج تا سه ماهه دوم اعلام نمی شدند اما در روش مرحله ای، نتایج سه ماهه اول نیز به خانواده اعلام می گردند.

غربالگری مشروط (Contingent)

❖ ابتدا غربالگری سه ماهه اول با استفاده از سن مادر و NT و مارکرهای بیوشیمی FBHCG و PAPP-A انجام شده و سپس بر مبنای دو Cut-off تعیین ریسک انجام شده و مادران به سه گروه طبقه بندی می شوند:

Risk	Cut-off
High risk	$\geq 1:250$
Intermediate risk	1:251 - 1:1000
Low risk	$< 1:1000$

غربالگری مشروط (Contingent)

❖ مادران با ریسک متوسط با بررسی مارکهای اضافی
سونوگرافیک NB, DV, TR (تیغه بینی، کانال وریدی،
نارسایی تریکوسپید) یا در گروه پر خطر قرار می گیرند که
به انجام بررسی های تشخیصی سوق داده می شوند و یا در
گروه کم خطر طبقه بندی شده و اقدام بیشتری در مورد
آنها توصیه نمی شود.

❖ این گونه بررسی ها لزوما باید در مراکز رفرانس و توسط
متخصصین دوره دیده انجام گردد.

غریبالگری مشروط (Contingent)

❖ حسن:

❖ افزایش DR

❖ کاهش FPR

❖ کاهش تست های تهاجمی

غربالگری مشروط در دو تریمستر

❖ در مادران با ریسک متوسط، غربالگری سه ماهه دوم انجام شده و ریسک نهایی با در نظر گرفتن نتایج حاصل از مارکرهای بیوشیمیایی سه ماهه دوم محاسبه می گردد.

Major marker	Fixed risk		
	T21	T18	T13
Holoprosencephaly	-	-	1 in 2
Diaphragmatic hernia	-	1 in 4	-
AVSD	1 in 2	-	-
Exomphalos	-	1 in 4	1 in 10
Megacystis	-	1 in 10	1 in 10
Exomphalos and Megacystis	-	1 in 3	1 in 3
Holoprosencephaly and exomphalos / megacystis	-	-	1 in 2
Diaphragmatic hernia and exomphalos / megacystis	-	1 in 2	-

مشاوره قبل و بعد از غربالگری

- ❖ طبق دستورالعمل های کشوری و بین المللی غربالگری برای تمام مادران باردار توصیه میشود. با این وجود انتخاب یا عدم انتخاب غربالگری و یا شیوه های تشخیصی تهاجمی بعد از انجام غربالگری به دنبال مشاوره آگاهانه نهایتا به عهده خانواده می باشد.
- ❖ -آگاهی از محدودیت های غربالگری
- ❖ -مثبت و منفی کاذب
- ❖ -فواید و معایب
- ❖ -آشنایی با روش های تهاجمی تشخیصی و دقت و عوارض آن (0.5-1%)
- ❖ -بررسی شجره نامه و بیماری های ژنتیکی خانواده

بررسی های لازم پس از غربالگری سه ماهه اول

❖ بررسی های تشخیصی در مادران پر خطر

❖ مادران با ریسک غربالگری پرخطر می بایست به متخصصان ژنتیک برای مشاوره ژنتیک ارجاع داده شوند و در صورت تمایل CVS در سه ماهه اول یا آمنیوسنتز در سه ماهه دوم جهت بررسی تشخیصی انجام شود.

❖ غربالگری نقایص لوله عصبی در جنین

❖ شامل اندازه گیری مقدار AFP سرم در سه ماهه دوم و یا سونوگرافی هدفمند ستون فقرات می باشد.

❖ دقت تشخیصی AFP سرم از AFP مایع آمنیوتیک پایینتر است.

❖ سونوگرافی سلامت جنین (آنومالی اسکن)

❖ به همه مادران باردار در هفته ۱۸-۲۲ بارداری پیشنهاد می گردد.

افزایش NT با کار یوتایپ نرمال

❖ بررسی های تکمیلی از قبیل آنومالی اسکن،
اکوکاردیوگرافی و غیره جهت بررسی سایر
تشخیص های افتراقی

❖ نقایص قلبی مادرزادی، نقایص دیواره شکمی،
هرنی دیافراگم، سندرم های ژنتیکی و غیره

غربالگری آنیوپلوئیدی ها در موارد بیش از یک جنین

❖ در حاملگی های سه قلوئی یا بیشتر، تنها بررسی سونوگرافی در تعیین ریسک دخالت داده می شود و بیوشیمی حذف می گردد.

❖ در مورد حاملگی های دو قلوئی، تعیین ریسک با روش ترکیبی **Combined** در سه ماهه اول بارداری با در نظر گرفتن نوع جفت انجام می شود. در موارد دو جفتی **Dichorionic** برای هر جنین ریسک جداگانه ای تعیین می شود، اما در موارد یک جفتی **Monochorionic** ریسک میانگین برای هر جنین محاسبه می گردد.

Vanishing twin

❖ در Vanishing twin با توجه به اینکه PAPP-A
قل از دست رفته تا ۸ هفته در سرم قابل
ردیابی است، تعیین ریسک بوسیله NT و
FBHCG و یا ترجیحا NT به تنهایی صورت می
پذیرد.

❖ در Blighted ovum نیازی به حذف بیوشیمی
نمی باشد.

روش های غیرتهاجمی جدید بررسی آنیوپلویدی ها در دوران بارداری (NIPT)

❖ یا Cell Free Fetal DNA

❖ از روشهای تعیین توالی نسل جدید (NGS) استفاده می شود.

❖ بخشی از DNA آزاد در پلاسمای خون مادر متعلق به جنین می باشد. (۱۰-۲۰ درصد)

❖ مثال: Fetal fraction=20%

❖ اگر جنین غیر مبتلا باشد:

$$(0.8 \times 2) + (0.2 \times 2) = 2$$

❖ اگر جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ باشد:

$$(0.8 \times 2) + (0.2 \times 3) = 2.2$$

NIPT

❖ حسن:

❖ امکان انجام آزمایش از هفته ۱۰ بارداری

❖ حساسیت و اختصاصیت بسیار بالا

❖ عیب:

❖ گران

❖ میزان شکست و No call بویژه در سن بارداری پایین و BMI بالا

❖ محدود به کروموزوم های ۱۳، ۱۸ و ۲۱

❖ حاملگی های چند قلویی