

آنوپلوبیدی اسکرینینگ در سه ماهه اول بارداری

■ دکتر مریم نوری - رادیولوژیست

روشهای اسکرینینگ به سه ماهه اول شیفت کرد و محققان پی برندند. غالب جنین‌های با آنوپلوبیدی متأثر با ترکیبی از سن مادر، Nuchal Translucency یا NT و سطح سرمی مادری free β -human chorionic gonadotrophin (β -hCG) & pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) قابل تشخیص است. در ده سال اخیر مارکرهای سونوگرافیک متعددی شرح داده شده که حساسیت تشخیصی و همچنین ریسک موارد مثبت کاذب در تشخیص آنوپلوبیدی کاهش یابد. کارایی روش‌های مختلف تشخیصی تریزوومی ۲۱ در جدول ۱ خلاصه شده است.

در حال حاضر بهترین زمان آنوپلوبیدی اسکرینینگ در سه ماهه اول بارداری است. در گذشته روشهای تشخیصی تهاجمی برای سندروم داون با انجام آمینوسترن و نمونه برداری از ویلوسهای کوریونی تنها در مورد خانم‌های باردار با سن بالای ۳۵ سال یا سابقه فرزند مبتلا انجام می‌شد، پس از آن در خانم‌های جوانتر با مولتیل مارکر سرمی غیرطبیعی یا علائم سونوگرافیک غیرطبیعی سه ماهه دوم (soft markers) نیز پیشنهاد گردید.

به این علت که روشهای تهاجمی با افزایش ریسک سقط جنین همراه است، باید تنها در افراد high risk مورد استفاده قرار گیرد. از سال ۱۹۹۰

Table 1—Performance of different methods of screening for trisomy 21

Method of screening	Detection rate (%)	False-positive rate (%)
MA	30	5
First trimester		
MA + fetal NT	75–80	5
MA + serum free β -hCG and PAPP-A	60–70	5
MA + NT + free β -hCG and PAPP-A (combined test)	85–95	5
Combined test + nasal bone or tricuspid flow or ductus venosus flow	93–96	2.5
Second trimester		
MA + serum AFP, hCG (double test)	55–60	5
MA + serum AFP, free β -hCG (double test)	60–65	5
MA + serum AFP, hCG, uE3 (triple test)	60–65	5
MA + serum AFP, free β -hCG, uE3 (triple test)	65–70	5
MA + serum AFP, hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	65–70	5
MA + serum AFP, free β -hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	70–75	5
MA + NT + PAPP-A (11–13 weeks) + quadruple test	90–94	5

MA, maternal age; NT, nuchal translucency; β -hCG, β -human chorionic gonadotrophin; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A.

free B-hCG و AFP (دابل تست) به میزان ۳۰٪ افزایش یافته و با مثبت کاذب ۵٪ به ۶۰-۶۵٪ میرسد و با اضافه شدن uE3 (تریپل تست)، ۷۰-۷۵٪ و با افزودن A inhibin (کواردیپل تست)، ۷۵-۸۰٪ می‌شود و در صورت استفاده از hCG بجای free B-hCG پنج درصد کاهش می‌یابد.

B: تریپلستر اول:

در سالهای اخیر تستهای بیوشیمیایی به تریپلستر اول رو کرده است چون ترکیب مارکرهای سرمی و NT بر اسکرینینگ سه ماهه دوم برتری یافته است. در بارداری‌های تریزومی ۲۱ میزان free B-hCG دو برابر و PAPP-A نصف میزان سرمی آن در بارداری‌های یوپلوبلئیدی است. (جدول-۲) غلظت سرمی ترکیبات پلاستتا با عوامل مادری شامل: نژاد، وزن، سیگارو روش بارداری، همچنین ماشین و مواد استفاده شده جهت آنالیز متاثر می‌شود. بنابراین پیش از محاسبه ریسک لازم است این تاثیر متغیرهادر تعیین MoMs و قبل از مقایسه محاسبه گردد. در حاملگی‌های یوپلوبلئید میزان متوسط و تعدیل شده free B-hCG, PAPP-A کل بارداری MoM ۱.۰ است در حالی که در تریزومی ۲۱ متوسط PAPP-A, ۰.۵ MoM free B-hCG, ۲.۰ MoM طی بارداری نیز افزایش می‌یابد.

اسکرینینگ با سن مادر:

ریسک اکثر آنپلوبلئیدی‌ها با افزایش سن مادر افزایش می‌یابد. همچنین به این علت که جنین‌های آنپلوبلئید شانس مرگ داخل رحمی بیشتری دارند با افزایش سن جنین ریسک کاهش می‌یابد. سندروم ترنر با سن مادر ارتباطی ندارد و در مورد سایر اختلالات کروموزوم جنسی نیز با افزایش سن مادر تغییر معنی داری ندارد و چون شانس مرگ جنین از جنین‌های یوپلوبلئید بیشتر نیست، شیوه کلی با افزایش سن جنین کاهش نمی‌یابد. تریپلوبلئیدی نیز با سن مادر ارتباطی ندارد اما به ندرت در تولدات زنده دیده می‌شود چون اکثر آنها تا هفته بیست می‌مرند.

در سالهای اخیر و در کشورهای پیشرفته با توجه به تمایل به بارداری زنان در سن بالاتر، حدود ۲۰٪ خانم‌های باردار بالای ۳۵ سال هستند در حالیکه این گروه ۵۰٪ موارد جنین‌های دچار سندروم داون را دربردارند.

تستهای بیوشیمیایی سوم مادر:

بارداری‌های با جنین آنپلوبلئید، با تغییر غلظت سرمی تولیدات AFP, free B-hCG, inhibin-A & unconjugated estriol (uE3) می‌باشد.

A: تریپلستر دوم:

میزان تشخیص تریزومی ۲۱ با ترکیب سن مادر، تست سرمی

Table 2—Biochemical and sonographic features of trisomies 21, 18 and 13

	Euploid	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13
NT mixture model				
CRL-independent distribution, %	5	95	70	85
Median CRL-independent NT, mm	2.0	3.4	5.5	4.0
Median serum free β -hCG, MoM	1.0	2.0	0.2	0.5
Median serum PAPP-A, MoM	1.0	0.5	0.2	0.3
Absent nasal bone, %	2.5	60	53	45
Tricuspid regurgitation, %	1.0	55	33	30
Ductus venosus reversed a-wave, %	3.0	66	58	55

NT, nuchal translucency; CRL, crown-rump length; β -hCG, β -human chorionic gonadotrophin; MoM, multiple of the median; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A.

در تریزومی ۱۳ و ۱۸ سطح سرمی free B-hCG, PAPP-A کاهش یافته است.

در آنومالیهای کروموزوم جنسی، PAPP-A free B-hCG نرمال و کاهش یافته است.

در تریپلوبلئیدی diandric, free B-hCG بسیار افزایش و PAPP-A کمی کاهش دارد.

در تریپلوبلئیدی digynic, free B-hCG و PAPP-A هر دو بسیار کاهش دارند.

مارکر بیوشیمیایی جدید در آنپلوبلئیدی، ADAM12 (A disintegrin and metalloprotease) است، به این علت که میزان سرمی مارکرها در تریپلوبلئیدی در تریپلستر اول کمتر است ابداع شده اما به نظر می‌رسد این مارکر نمی‌تواند اسکرینینگ را بهتر کند چون کاهش آن کم و با مارکرهای قبلی مرتبط است.

به علت موازی نبودن دو خط مشکل می شود.

- عدم استفاده از gain مناسب که باعث کاهش ضخامت خطوط گردد.

- عدم قراردهی مناسب کالیپر در بین دو خط.

به منظور جلوگیری از این مشکلات یک روش سمی اتومات برای اندازه گیری NT طراحی شده تا این خطاهای در بین اپراتورها کاهش یابد.

NT جنین با افزایش CRL افزایش می یابد، بنابراین سن بارداری

می بایست در محاسبه افزایش ضخامت NT در نظر گرفته شود. ضرورتاً دو

روش در محاسبه انحراف NT از نرمال مدین وجود دارد.

اول: یک روش تفیریق NT محاسبه شده از نرمال مدین و تعیین انحراف

به میلیمتر است تا delta NT محاسبه گردد.

دوم: روش تقسیم NT بر نرمال مدین است تا MoM بدست آید.

در محاسبه ریسک خاص بیمار برای تریزومی ۲۱، a priori ریسک

سن مادر در نسبت احتمالی برای NT اندازه گیری شده ضرب می شود.

اخیراً یک روش جدید در محاسبه انحراف NT اندازه گیری شده از

نرمال، طراحی شده و بر اساس اینست که چه در حاملگی یوپلولئید یا

آنپلولئید NT دو نوع توزیع دارد، یکی وابسته به CRL و دیگری غیر

CRL است. در این مدل مختلط اینکه NT با افزایش CRL

افزایش می یابد در ۹۵٪ یوپلولئیدها، ۵٪ تریزومی ۲۱، ۳۰٪ تریزومی ۱۳

و ۱۰٪ ترنرها دیده شده است. متوسط ضخامت NT بدون وابستگی

به CRL میلیمتر در گروه یوپلولئید و ۴/۳، ۵/۵، ۴ و ۸/۷ به ترتیب در

تریزومی ۲۱، ۱۸، ۱۳ و ترنر بود.

نتیجه مطالعات متعدد این بود

اولاً: NT جنین در بیش از ۹۹٪ موارد موفقیت آمیز اندازه گیری شد.

ثانیاً، ریسک آنومالی کروموزومی با افزایش سن و ضخامت NT افزایش

می یابد. ثالثاً، در حاملگی هایی که NT کم باشد ریسک سن مادر کاهش

می یابد. با ۵٪ مثبت کاذب، NT- ۸۰- ۷۵٪ موارد تریزومی ۲۱ و بسیاری از

آنپلولئیدی ها را قادر تشخیص می سازند.

اسکرینینگ بوسیله ضخامت NT و بیوشیمی سرمی

همراهی معنی داری بین NT جنین و سطح سرمی مادری free BhCG

PAPP-A در تریزومی ۲۱ یا حاملگی های یوپلولئید وجود ندارد، بنابراین

سونوگرافی و مارکرهای بیوشیمیایی میتوانند یک تست ترکیبی را تشکیل

اسکرینینگ با استفاده از تعیین ضخامت NT جنین

تحقیقات گسترده در بیست سال گذشته ثابت کرده است که اندازه گیری ضخامت NT جنین اسکرینینگ مناسبی در تعیین تریزومی ۲۱ و سایر آنپلولئیدی های مژوثر می باشد. البته این حالت در نقصان قلبی جنین، گروه وسیعی از مalfورماسیونهای جنینی و سندروم های ژنتیکی نیز دیده می شود.



بهترین سن بارداری برای اندازه گیری NT ۱۱- ۱۳ هفته و شش روز است. که شامل CRL- ۴۵ تا ۸۴ میلیمتر است که به هر دو روش ترانس ابدومینال یا ترانس واژینال قابل اندازه گیری و همراه با نتایج مشابه است. اندازه گیری میزان قابل اعتماد NT بستگی به آموزش کافی سونولوژیست دارد تا تکنیک استاندارد بکار برده شود و نتایج در میان اپراتورهای مختلف یکدست باشد. تصویر می بایست به اندازه کافی بزرگ شود تا فقط شامل سر و توراکس در یک تصویر باشد. قطاع سائزیاتال مناسبی از جنین در وضعیت نوتر می بایست بدست آید و مانگریم ضخامت ترانس لوسنی ساب کوتاهه بین پوست و نسج نرم روی ستون فقرات می بایست اندازه گیری شود.

تصویر میدسائزیاتال جنین بواسطه وجود تیپ اکوژن بینی و شکل رکتانگولار کام در قدام و دیانسفال ترانس لوسنست در مرکز و مامبران نوکال در خلف تعیین می شود. انحراف از میدلاین باعث عدم دیده شدن تیپ بینی و دیده شدن پروسس زیگوماتیک ماگزیلا می شود.

سه عنصر در ارزیابی NT در خطای اپراتور معروفی شده اند

- تعیین مکان مناسب در پشت گردن جنین که بیشترین فاصله عمودی بین مامبران نوکال و لبه نسج نرم گردن روی ستون فقرات را در بر داشته باشد

اسکرینینگ تریزومی ۲۱ نیست و کمک به تشخیص مافور راسیونهای متعدد جنین نیز هست و با توجه به این هدف، آناتومی جنین در ۱۲ هفتگی ۱۲ OSCAR بهتر دیده می شود. میزان تشخیص تریزومی ۲۱ در ۹۰٪ هفتگی ۹۰٪ با ۵٪ میزان مثبت کاذب است.

یک روش آلتراپایو در تست ترکیبی تریمستر اول انجام دو ویزیت یکی در ۹-۱۰ هفته و دیگری در ۱۲ هفته است و بنظر می رسد در این روش تشخیص به ۹۴-۹۳٪ افزایش می یابد. روش دیگر انجام اسکن در ۱۲ هفته و تست بیوشیمیایی PAPP-A در ۹ هفته و تست free B-hCG در ۱۲ هفتگی در زمان اسکن یا بعد آن است که میزان تشخیص را به ۹۵٪ افزایش می دهد. هزینه و قابلیت پذیرش روشهای چند مرحله ای از معایب آن است. ■

دهند تا اسکرینینگ موثرتری را فراهم کنند. مطالعات پروspecتیو متعدد در چندین هزار مورد حاملگی نشان داده است که با ۵٪، میزان مثبت کاذب تست ترکیبی تریمستر اول حدود ۹۰٪ موارد تریزومی ۲۱ را نشان داده است.

زمان سونوگرافی و تست سرمی در تویمستر اول

در انجام تست ترکیبی تریمستر اول برای تریزومی ۲۱، یک روش مناسب انجام سونوگرافی و تست سرمی است تا با این خاتم باردار OSCAR (One-step clinics for assessment of risk) مشاوره گردد. با معرفی آنالیزور بیوشیمیایی که اندازه گیری دقیق طی ۳۰ دقیقه از نمونه خون بدست می دهد ممکن گردیده است. زمان ایده آل OSCAR در ۱۲ هفتگی است. چون هدف اسکن تریمستر اول فقط

References:

1. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. 2005. First-trimester or second trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 353:2001-2011.
2. Nicolaides KH. 2003. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:313-321.
3. Nicolaides KH. 2004. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 191: 45-67.
4. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. 1992a. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 304: 867-86
5. Snijders RJM, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. 1994. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 14: 543-552.
6. Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. 1995. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 10: 356-367.
7. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. 1998. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 352: 343-346.
8. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. 1999. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13: 167-170.
9. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. 1998. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11: 391-400.
10. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, et al. 2004. Assessment of fetal anatomy at the 11-13-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24: 730-734.
11. Kypros H. Nicolaides. 2011. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 7-15.