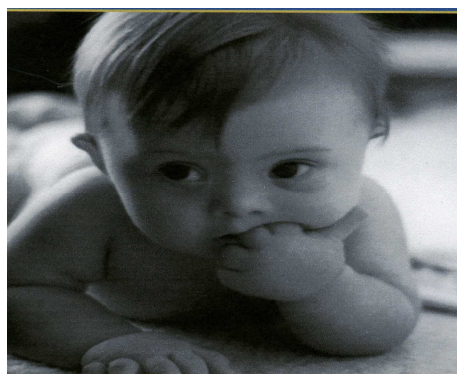


# آزمایش های غربالگری ناهنجاریهای جنینی Trisomy 21, Trisomy 18, NTD's, SLOS



به مناسبت همایش آشنایی با تست های غربالگری برای تشخیص ناهنجاری های کروموزومی (سندرم داون)

و نقص لوله های عصبی جنین در خانمهای باردار

روابط عمومی آزمایشگاه مرکزی فردیس

۸ بهمن ۸۸

## ارزش آزمایش های غربالگری

امروزه با پذیرش عمومی این اصل که "پیشگیری بهتر از درمان است" کلیه اعضاء جامعه پزشکی در تلاشند تا با تشخیص پیش از تولد ناهنجاریهای جنینی از به دنیا آمدن نوزاد مبتلا جلوگیری بعمل آورند. در این میان تکنیک های آزمایشگاهی و همچنین سونوگرافی از ارزش بسیار زیادی جهت تشخیص قبل از تولد بیماریهای ژنتیکی و در پی آن پیشگیری و کنترل این بیماریها در جامعه برخوردارند.

قبل از ورود به مبحث اصلی می بایست خاطر نشان ساخت که ارزش آزمایش های غربالگری "Screening Tests" از آزمایش های تشخیصی "Diagnostic Tests" متفاوت بوده و پزشکان محترم در تفسیر نتایج آزمایشگاهی همواره لازمست تا به این موضوع توجه نمایند. تفاوت آزمایش های غربالگری و تشخیصی در این است که در یک تست تشخیصی معمولاً یک نتیجه مثبت به مفهوم وجود قطعی یک بیماری و یا وضعیتی خاص است در حالیکه هدف از انجام یک تست غربالگری، تعیین و ارزیابی میزان خطر (ریسک) وجود بیماری یا یک وضعیت خاص می باشد. از سوی دیگر تستهای غربالگری در مقایسه با تستهای تشخیصی ارزاتر بوده و به راحتی در دسترس قرار گرفته و به دلیل آنکه معمولاً غیر تهاجمی هستند از خطر کمتری نیز برخوردارند. از اینرو با توجه به اهمیت موضوع، تستهای غربالگری همواره در حال تکامل و پیشرفت بوده تا با استفاده از این آزمایش ها بتوان با دقت بیشتر و خطای کمتری زنان باردار با ریسک بالا را یافته و جهت انجام تست های تشخیصی کاندید نمود. بعنوان مثال روشهای غیر تهاجمی (Non Invasive) تشخیص سندرم داون (تست های آزمایشگاهی بر روی خون مادر و همچنین یافته های سونوگرافی) نقش غربالگری داشته و روشهای تهاجمی (Invasive) نظیر آمینو سنتز و CVS با توجه به احتمال ایجاد خطر سقط جنین و همچنین طولانی و پرهزینه بودن آنها نقش تشخیصی (تاییدی) دارند.

**برخی از رایج ترین ناهنجاریهای جنینی که با استفاده از آزمایش های غربالگری قابل ارزیابی هستند عبارتند از:**

- 1- Down's Syndrome (Trisomy 21)
- 2- Edwards Syndrome ( Trisomy 18 )
- 3- Neural Tube Defects (NTDs)
- 4- Smith –Lemli –Opitz Syndrome (SLOS)

در ادامه نخست به شرحی مختصر از هریک از ناهنجاریهای فوق پرداخته و سپس آزمایش های غربالگری مرتبط با این ناهنجاریها را بطور کامل معرفی می نمایم.

### سندرم داون (تریزومی ۲۱)

نام این سندرم از نام یک پزشک انگلیسی به نام جان لانگزدان داون ( John Langsdon Down) گرفته شده است که برای اولین بار این سندرم را در یک مقاله علمی در سال ۱۸۶۶ میلادی توصیف نمود. در این مقاله در مورد گروهی از بچه ها با خصوصیات مشترک و دارای ضریب هوشی پایین تر نسبت به سایر بچه ها صحبت شده بود. از آنجائیکه این بچه ها شباهت زیادی به مردم مغولستان داشتند دکتر داون نام منگول را بر آنها نهاد. اما بعد ها در پی اعتراض محققین ژنتیک آسیایی به این نام گذاری، این نام از تمامی متون علمی دنیا حذف گردید و از آن پس نام سندرم داون بر روی این اختلال گذاشته شد.

در سال ۱۹۳۰ میلادی دانشمندان دریافتند که علت سندرم داون یک اختلال ژنتیکی است و در سال ۱۹۵۹ میلادی دو دانشمند به نامهای Patricia Jakobs و Jerome Lejeune که بطور مستقل فعالیت می کردند برای نخستین بار دریافتند که علت این اختلال ژنتیکی ، تریزومی کروموزوم ۲۱ بوده و وجود کروموزوم ۲۱ اضافی در سندرم داون باعث فعالیت بیش از حد ژنهای در گیر و نهایتاً ساخت بیش از حد پروتئین های خاصی می گردد که عامل ظهور علائم سندرم داون می باشند .

اگرچه آمارهای متفاوتی در مورد سندرم داون وجود دارد ( ۱ در ۵۰۰ زایمان منتهی به تولد نوزاد زنده تا ۱ در ۱۰۰۰ مورد تولد نوزاد زنده ) ولیکن توجه به این نکته ضروری است که سندرم داون شایعترین اختلال کروموزومی شناخته شده است که منجر به ناتوانی ذهنی خفیف تا متوسط می گردد . برخی از علایم فیزیکی و پاتولوژیک در افراد مبتلا به سندرم داون عبارتند از صورت تخت به همراه چشمان بادامی و کشیده ، گردن کوتاه و ناهنجاری در فرم گوش ها ، شیار عمیق در کف دست ، نقاط سفید بر روی عنیبه چشم ، دست ها و پاها ی کوچک ، ماهیچه های ضعیف و تاندون های شل ، بیماریهای قلبی مادرزادی ، مشکلات شنوایی ، مشکلات روده کوچک مثل انسداد روده کوچک ، بیماری سلیاک ، مشکلات چشمی مثل کاتاراکت ، ناهنجاریهای تیروئید ، مشکلات اسکلتی ، زوال عقل مانند آلزایمر و پیری زود رس .

اگرچه احتمال بروز سندرم داون در جنین مادران باردار با افزایش سن مادر افزایش می یابد ولیکن از آنجائیکه حدود ۸۰ درصد موارد ابتلاء به این سندرم در جنین مادران زیر ۳۵ سال بروز می کند ( به دلیل Rate بالاتر بارداری ) انجمن متخصصین زنان و زایمان امریکا اکیدا توصیه می نماید تا تست های غربالگری سندرم داون برای تمامی مادران باردار انجام شود .

### سندرم ادوارد ( تریزومی ۱۸ )

این سندرم پس از سندرم داون دومین تریزومی رایج بوده و در صورت عدم اجراء غربالگری در حدود ۱ مورد از هر ۷۰۰۰ نوزاد متولد شده را در بر می گیرد . سندرم ادوارد در مقایسه با سندرم داون خطرناک تر و مرگبارتر بوده بطوریکه اکثر مبتلایان قبل از تولد از بین رفته و یا پس از تولد تنها چند روز زنده مانده و فقط کمتر از ۱۰ درصد آنها حداقل تا یکسال زنده می مانند . مبتلایان به سندرم ادوارد دارای ناهنجاریهای شدید قلبی و کلیوی و همچنین دستگاه گوارش بوده و دارای فک های کوچک غیر معمول (به خصوص فک پایین ) می باشند .

### نواقص لوله های عصبی (NTDs)

این عارضه شایعترین ناهنجاری شدید مادرزادی است که در صورت عدم اجراء غربالگری در حدود ۱ مورد از هر ۶۵۰ نوزاد متولد شده را در بر می گیرد . این اختلالات زمانی رخ می دهند که صفحه عصبی و پوششهای آن برای اتصال صحیح به یکدیگر در حدود ۲۷ روز پس از بارداری دچار نقص شده باشند . برخی از عوامل نظیر مصرف مواد تراتوژن مثل والپروئیک اسید توسط مادر باردار ریسک ابتلاء به این ناهنجاری را افزایش می دهد . همچنین زنان مبتلا به دیابت شیرین وابسته به انسولین (IDDM) سه تا چهار برابر بیش از سایرین شانس به دنیا آوردن جنین مبتلا به NTD's را دارند . از سوی دیگر مکمل اسید فولیک ، خطر بروز مجدد NTD's را به میزان ۷۰ درصد در زنانی که جنین قلبی آنها تحت تاثیر چنین اختلالاتی قرار گرفته است ، کاهش خواهد داد .

برخی از این نواقص لوله عصبی عبارتند از :

**الف - آنسفالی (Anencephaly):** شامل عدم وجود فرق سر در حفره جمجمه ای و همچنین نیمکره های مغزی می باشد که بسیار کشنده بوده و باعث می گردد تا جنین قبل از تولد و یا در فاصله کوتاهی پس از تولد بمیرد .

**ب - اسپینا بیفیدا (Spina bifida):** بر اساس شدت و گستردگی آن علایمی همچون فلج یا ضعف عضلانی ، بی اختیاری در دفع ادرار و مدفوع ، هیدروسفالی و نقص در یادگیری ایجاد می نماید. نوزاد مبتلا به اسپینا بیفیدا معمولاً دچار معلولیت شدید بوده و نیازمند اعمال جراحی متعدد و مراقبت های پزشکی خاص می باشد .

### **سندرم اسمیت - لملی - اپیتز (SLOS)**

این سندرم که نام دیگر آن 7-dehydrocholesterol reductase deficiency می باشد، یک بیماری متابولیک ارثی بوده که در صورت عدم اجرای غربالگری در حدود ۱ مورد از هر ۲۰۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ نوزاد متولد شده را در بر می گیرد . علت این بیماری موتاسیون در ژن DHCR7 که مسئول ساخت آنزیم ۷-دهیدروکلسترول ردوکتاز ( آنزیم اصلی در ساخت و تولید کلسترول در بدن ) است .

از آنجائیکه کلسترول یکی از مواد ضروری و مورد نیاز جهت رشد طبیعی جنین است و از سوی دیگر با شرکت در ساختمان غشاهای سلولی و به خصوص غلاف میلین رشته های عصبی و همچنین هورمونهای استروئیدی نقش مهمی را ایفا نموده و کاهش غیر عادی آن در طی این بیماری منجر به ایجاد عوارض مختلف در جنین از جمله میکروسفالی و ناتوانی ذهنی گشته و همچنین باعث بروز اشکالاتی در ساختمان قلب ، ریه ها ، کلیه ها ، دستگاه گوارشی و دستگاه تناسلی می گردد. از دست رفتن بینایی و شنوایی از جمله دیگر عوارض این بیماری است .

### **مهمترین تستهای غربالگری مرتبط با ناهنجاریهای جنینی ذکر شده عبارتند از :**

- 1- Combined Test : PAPP-A + Free BHCg + NT**
- 2- Triple Test : AFP + uE3 + BHCg titer**
- 3- Quadruple Test : AFP + uE3 + BHCg titer + Inhibin A**
- 4- Penta Screen : AFP + uE3 + BHCg titer + Inhibin A + ITA**
- 5- Sequential Test**
- 6- Serum Integrated Test : PAPP-A → Quadruple Markers**
- 7- Integrated Test : PAPP-A + NT → Quadruple Markers**

البته با توجه به اهمیت پارامتر "سن مادر باردار" در ابتلاء جنین به ناهنجاریهای پیشگفت ، این فاکتور به تنهایی و یا در کنار سایر تستها می تواند در تعیین ریسک فاکتورهای مربوطه نقش مهمی را ایفاء نماید .  
در ادامه به شرح هر یک از تستها و متدهای غربالگری فوق پرداخته و نهایتاً با مقایسه آنها با یکدیگر مناسبترین تست غربالگری را معرفی می نمایم .

## سن مادر باردار " Maternal Age "

همانطور که پیشتر گفته شد ریسک ابتلاء جنین به سندرم داون ارتباط مستقیمی با سن مادر داشته و به موازات افزایش سن مادرمقدار آن افزایش می یابد . عامل سن مادر در تعیین ریسک فاکتوراز چنان ارزشی برخوردار است که به تنهایی می تواند مورد آنالیز قرار گرفته و با توجه به بررسی های اپیدمیولوژیک صورت گرفته از آن می توان بعنوان یک ریسک اختصاصی یاد نمود .

Maternal age at EDD	Risk of Down's syndrome	Maternal age at EDD	Risk of Down's Syndrome	Maternal age at EDD	Risk of Down's syndrome
20	1:1450	30	1:940	40	1:85
21	1:1450	31	1:820	41	1:70
22	1:1450	32	1:700	42	1:55
23	1:1400	33	1:570	43	1:45
24	1:1400	34	1:460	44	1:40
25	1:1350	35	1:350	45	1:35
26	1:1350	36	1:270	46	1:30
27	1:1200	37	1:200	47	1:30
28	1:1150	38	1:150	48	1:30
29	1:1050	39	1:110	49	1:25

لازم بذکر است که ریسک اختصاصی سن مادر ، یک ریسک پیش زمینه (Background Risk) جهت محاسبه نهایی نتایج غربالگری با استفاده از مارکرهای بیوشیمیایی است .

همچنین بر اساس مطالعات صورت گرفته و آنالیز نتایج حاصل از نرم افزار، نتیجه غربالگری ۱ مورد از هر ۵۰ مورد تست غربالگری خانمهای باردار زیر ۲۵ سال مثبت بوده که این میزان با افزایش سن مادر بتدریج افزایش یافته تا حدی که در زنان باردار ۴۵ سال و بیشتر به ۱ مورد از هر ۲ مورد می رسد و بطور کلی انتظار آن می رود که با آنالیز کلیه نتایج مربوط به همه رده های سنی مادران باردار ۱ مورد از هر ۲۰ مورد بارداری منجر به کسب نتیجه غربالگری مثبت گردد .

Maternal age group (years)	Probability of a Screen –Positive result
Under 25	1 in 50
25-29	1 in 40
30-34	1 in 20
35-39	1 in 8
40-44	1 in 4
45 and over	1 in 2
All	1 in 20

## " Combined Test " آزمایش غربالی

این آزمایش را از آن جهت که در آن دو تست آزمایشگاهی PAPP-A و Free BHCG را به همراه فاکتور NT که یک یافته سونوگرافی است جهت تعیین ریسک فاکتور ، مورد سنجش و بررسی قرار می دهند Double Marker نیز می نامند .

این آزمایش در سه ماهه اول دوران بارداری و طی هفته های ۱۰ تا ۱۳ بارداری قابل انجام بوده و مناسب ترین زمان برای آن هفته ۱۱ بارداری است .

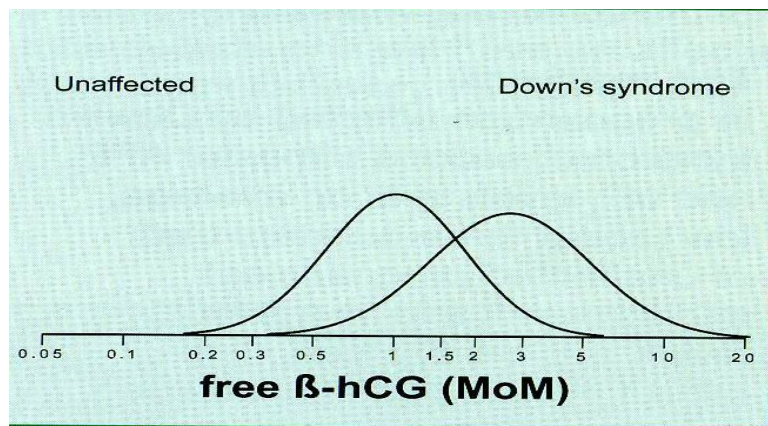
پارامترهای اختصاصی که در این تست مورد تجزیه و تحلیل قرار می گیرند عبارتند از :

### ۱- بخش آزاد زنجیره بتا گنادوتروپین جفتی Free BHCG

گنادوتروپین جفتی انسانی (HCG) یک گلیکوپروتئین به وزن مولکولی (37000 D) با دو زیر واحد آلفا و بتا می باشد که بصورت غیر کووالان به یکدیگر متصل می شوند . زیرا واحد آلفای HCG از نظر ساختمان تقریباً مشابه زیر واحد الفای هورمون های LH , FSH , TSH هیپوفیزی می باشد .

هورمون HCG توسط سلولهای سینیسیوتروفوبلاست جفت ساخته می شود و از نقطه نظر فیزیولوژیک نقش مهمی در ابقاء عملکرد جسم زرد در هفته های نخست بارداری دارد یعنی تا زمانی که عمل تولید پروژسترون از جسم زرد به جفت منتقل گردد . مشابه سایر هورمونهای پروتئینی ، HCG بر روی پلی زومهای متصل به غشاء ساخته می شود ، زیر واحدهای آلفا و بتای این هورمون به جای اینکه از یک mRNA ساخته شده باشند ، از mRNA های جداگانه ترجمه می شوند . هرچند نسبت پلی زومهای سازنده HCG در جفت ، در ادامه بارداری تنزل پیدا می کند ، ولی بین سه ماهه اول تا سوم بارداری ، نسبت زیر واحد آلفا به زیر واحد بتا تا دو برابر افزوده می گردد . این مشاهده که با مقادیر فزاینده زنجیره های آزاد آلفا و مقادیر کاهنده زیر واحدهای آزاد بتا در پلاسمای مادر ، در هنگام پیشروی بارداری مطابقت دارد ، اشاره بر این می نماید که ساخت زیر واحد های آلفا و بتای هورمون HCG ممکن است بطور مستقل از یکدیگر کنترل گردند .

اندازه گیری این فاکتور در طی هفته های ۱۰ تا ۱۳ بارداری ، مارکر مفیدی جهت غربالگری سندرم داون می باشد . هرگونه افزایش غیر طبیعی Free BHCG (نسبت به الگوی طبیعی) و در نتیجه افزایش Multiple of Median (MoM) مربوطه ، ریسک بروز سندرم داون را نسبت به ریسک پیش زمینه افزایش می دهد.

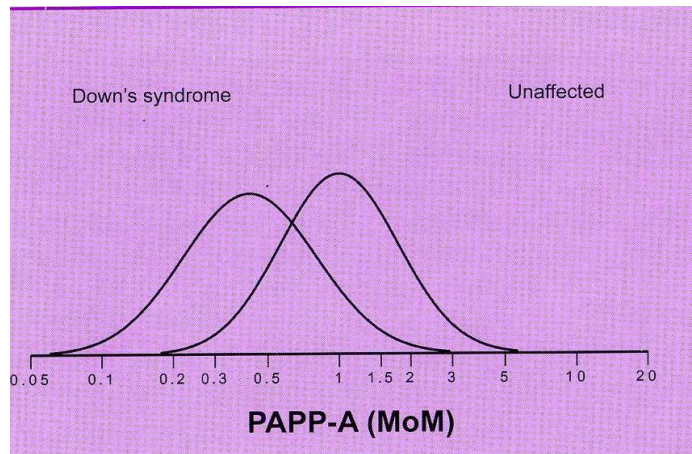


### ۲- پروتئین پلاسمایی A مرتبط با حاملگی PAPP-A

این پروتئین که نام کامل آن Pregnancy Associated Plasma Protein A می باشد ، توسط جفت در حال تکامل تولید شده و غلظت آن در خون مادر پس از هفته هفتم بارداری افزایش می یابد .

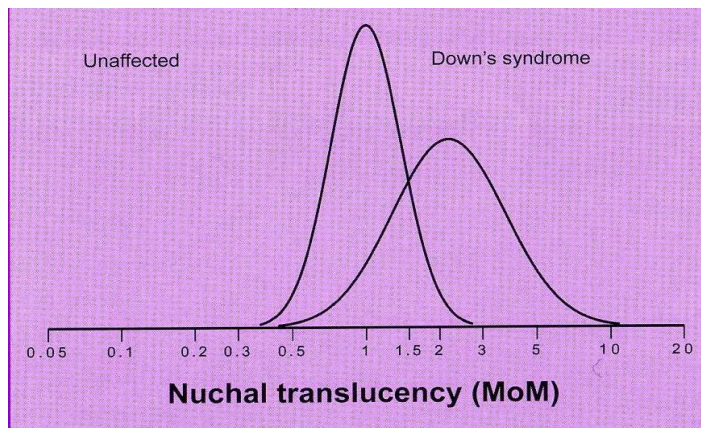
اندازه گیری PAPP-A در طی هفته های ۱۰ تا ۱۳ بارداری ، مارکر مفیدی جهت غربالگری سندرم داون و دیگر ناهنجاریهای ژنتیکی جنین مثل "Fetal Aneuploidy" می باشد . هرگونه کاهش غیر طبیعی PAPP-A

(نسبت به الگوی طبیعی) و در نتیجه کاهش MoM مربوطه، ریسک بروز سندرم داون را نسبت به ریسک پیش زمینه افزایش می دهد.



### ۳- ضخامت چین پشت گردن یا فاکتور NT (Nuchal Translucency)

بطور کلی نقش یافته های سونوگرافی جنین در تعیین ریسک بروز ناهنجاریهای جنینی مورد بحث، انکار ناپذیر است. مهمترین مارکر در بررسی سونوگرافی جنین جهت غربالگری سندرم داون ضخامت چین پشت گردن (NT) در طی هفته های ۱۰ تا ۱۳ بارداری است و هرگونه افزایش غیر طبیعی فاکتور NT (نسبت به الگوی طبیعی) و در نتیجه افزایش MoM مربوطه، ریسک بروز سندرم داون را نسبت به ریسک پیش زمینه افزایش می دهد.



از دیگر مارکرهاى سونوگرافی مهم جهت تشخیص سندرم داون می توان به "عدم حضور استخوان بینی" و "کوتاهی فمور" اشاره نمود. با توجه به اهمیت فوق العاده زیاد یافته های سونوگرافی در تست های غربالگری، لازم است تا علاوه بر آنکه سونوگرافی در زمان مشخص و توصیه شده صورت پذیرد، مشاهده و گزارش آن نیز توسط سیستم های دقیق و پیشرفته و سونوگرافیست های با تجربه انجام گردد.

### آزمایش غربالی "Triple Test"

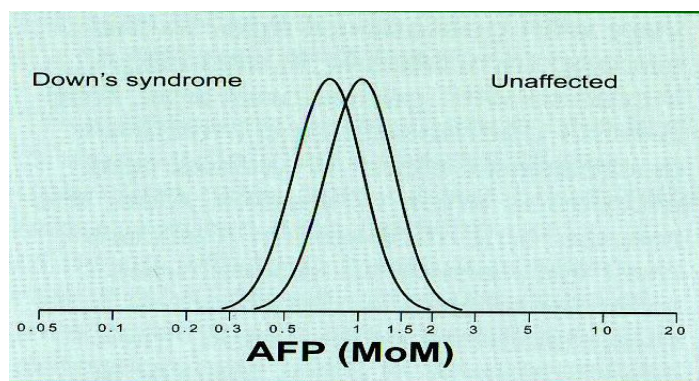
این آزمایش را از آن جهت که در آن سه تست آزمایشگاهی AFP, uE<sub>3</sub>, BHCg Titer را به همراه یافته های سونوگرافی جهت تعیین ریسک فاکتور، مورد سنجش و بررسی قرار می دهند "Triple Test" می نامند.

این آزمایش در سه ماهه دوم بارداری و طی هفته های ۱۴ تا ۲۲ بارداری قابل انجام بوده (چنانچه بررسی جنین از نظر NTD's نیز مدنظر باشد، طی هفته های ۱۵ تا ۲۲ بارداری) و مناسب ترین زمان برای انجام آن هفته ۱۶ بارداری است. پارامترهای اختصاصی که در این تست مورد تجزیه و تحلیل قرار می گیرند عبارتند از:

### ۱- آلفافیتو پروتئین AFP

این ترکیب یک گلیکوپروتئین انکوفتال با وزن مولکولی بالا (تقریباً 68000D) می باشد که متشکل از یک زنجیره پلی پپتیدی است و در خلال تکامل جنینی توسط کیسه زرده و کبد تولید می گردد و غلظت آن در خون مادر تا اواخر سه ماهه دوم بارداری بتدریج افزایش یافته و پس از آن رو به کاهش می گذارد.

اندازه گیری AFP در طی هفته های ۱۵ تا ۲۲ بارداری، از جمله مهم ترین شاخص ها جهت غربالگری سندرم داون و همچنین NTD's می باشد. هرگونه کاهش غیرطبیعی AFP (نسبت به الگوی طبیعی) و در نتیجه کاهش MoM مربوطه، ریسک بروز سندروم داون را نسبت به ریسک پیش زمینه افزایش می دهد.



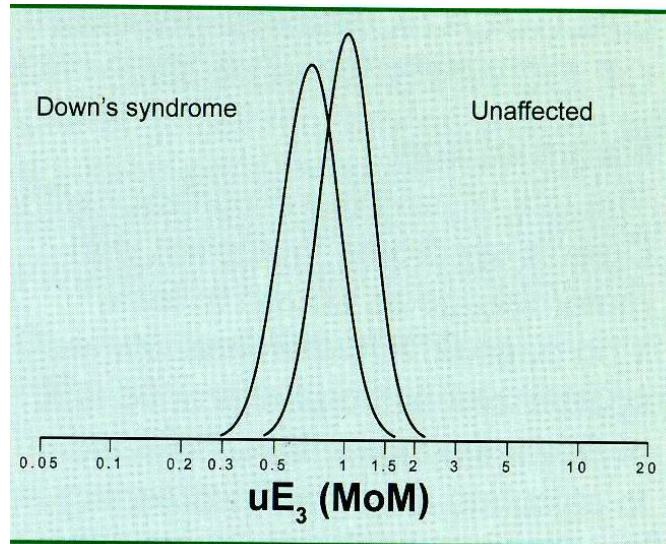
از طرفی دیگر هرگونه افزایش غیرطبیعی AFP (نسبت به الگوی طبیعی) و در نتیجه افزایش MoM مربوطه ریسک بروز NTD's را نسبت به ریسک پیش زمینه افزایش می دهد.

### ۲- استریول غیر کونژوگه (uE3) Unconjugated Estriol

استریول غیر کونژوگه توسط غدد آدرنال جنین ساخته شده و در جفت متابولیزه گشته و به گردش خون مادر منتقل می شود. در مادر، استریول غیر کونژوگه با تبدیل شدن به مشتقات سولفات و گلوکوکورونیده، از طریق ادرار دفع می گردد. مزایای متعددی در اندازه گیری استریول غیر کونژوگه نسبت به استریول تام سرم یا استریول ادراری وجود دارد و از آن جمله که بیماری های کبدی و کلیوی مادر و همچنین تجویز آنتی بیوتیک های خاص، نقشی در تغییر میزان استریول غیر کونژوگه ندارد. مقدار استریول غیر کونژوگه در سراسر دوران بارداری به طور مداوم افزایش می یابد و حداکثر آن در طول سه ماهه سوم (هفته ۲۸ تا ۴۰ بارداری) است.

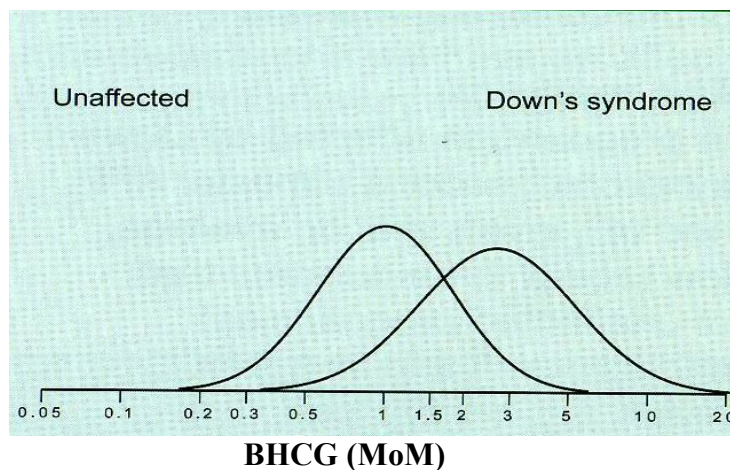
اندازه گیری این فاکتور در طی هفته های ۱۴ تا ۲۲ بارداری، مارکرمفیدی جهت غربالگری سندرم داون می باشد. هرگونه کاهش غیرطبیعی uE3 (نسبت به الگوی طبیعی) و در نتیجه کاهش MoM مربوطه، ریسک بروز سندرم داون را نسبت به ریسک پیش زمینه افزایش می دهد.





### ۳- تیتراژ هورمون BHCG

در یک بارداری طبیعی غلظت BHCG به طور سریع و پس از لانه گزینی جنین افزایش یافته و در حدود هفته دهم بارداری به حداکثر میزان خود می رسد و پس از آن به تدریج کاهش می یابد. هر گونه افزایش غیرطبیعی BHCG (نسبت به الگوی طبیعی) و در نتیجه افزایش MoM مربوطه، ریسک بروز سندرم داون را نسبت به ریسک پیش زمینه افزایش می دهد.



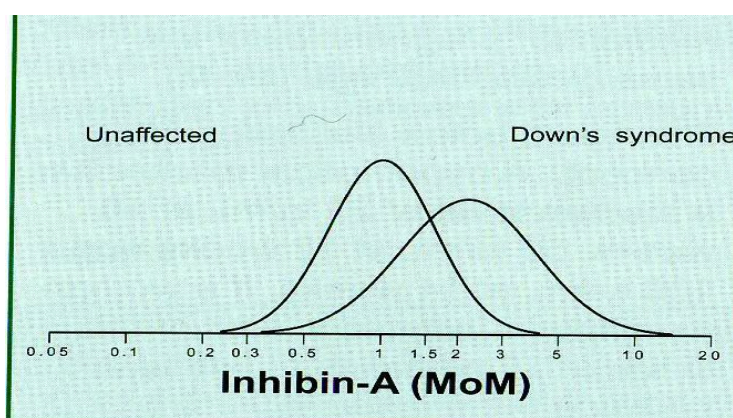
### آزمایش غربالی "Quadruple Test"

این آزمایش را از آن جهت که در آن چهار تست آزمایشگاهی AFP,  $uE_3$ , BHCg Titer, Inhibin A را به همراه یافته های سونوگرافی جهت تعیین ریسک فاکتور، مورد سنجش و بررسی قرار می دهند "Quadruple Test" می نامند. همانند آزمایش غربالی "Triple Test" این تست غربالی طی هفته های ۱۴ تا ۲۲ بارداری قابل انجام بوده (چنانچه بررسی جنین از نظر NTD's نیز مدنظر باشد طی هفته های ۱۵ تا ۲۲ بارداری) و مناسب ترین زمان برای انجام آن هفته ۱۶ بارداری است.

علاوه بر سه فاکتور AFP,  $uE_3$ , BHCg Titer که در تست تریپل نیز مورد سنجش قرار می گیرند، در این آزمایش غربالی فاکتور Inhibin A نیز اندازه گیری می گردد.

**هورمون Inhibin A** یک پروتئین هتروداایمر است که به وسیله سلول های گرانولوزای تخمدان و همچنین سلولهای سرتولی بیضه ترشح شده و بطور انتخابی ترشح هورمون FSH را مهار می نماید. از آنجائیکه پارامتر Inhibin A به تازگی جهت غربالگری سندرم داون مورد استفاده قرار گرفته است اطلاعات بسیار دقیقی در مورد میزان این هورمون در هفته های مختلف بارداری در دسترس نبوده و تنها می توان گفت که مقدار آن در طی سه ماهه دوم بارداری و تا قبل از هفته ۱۷ ابتدا کاهش یافته و پس از آن افزایش می یابد. همین امر بیانگر اهمیت تشخیص و گزارش دقیق سن جنین بر اساس یافته های سونوگرافی است چراکه تنها با وجود خطای ۱ تا ۲ هفته در گزارش سن جنین و به خصوص در حوالی هفته هفدهم مقدار ریسک گزارش شده توسط نرم افزار به میزان قابل توجهی تغییر می یابد.

هرگونه افزایش غیر طبیعی Inhibin A (نسبت به الگوی طبیعی) و در نتیجه افزایش MoM مربوطه، ریسک بروز سندرم داون را نسبت به ریسک پیش زمینه افزایش می دهد.



### آزمایش غربالی " Penta Screen "

این آزمایش را از آن جهت که در آن پنج تست آزمایشگاهی AFP,  $uE_3$ , BHCG Titer, Inhibin A, ITA را به همراه یافته های سونوگرافی جهت تعیین ریسک فاکتور، مورد سنجش و بررسی قرار می دهند " Penta Screen " می نامند.

همانند آزمایش های غربالی تریپل و کواد، این تست غربالی نیز طی هفته های ۱۴ تا ۲۲ بارداری قابل انجام بوده (چنانچه بررسی جنین از نظر NTD's نیز مدنظر باشد طی هفته های ۱۵ تا ۲۲ بارداری) و مناسب ترین زمان برای انجام آن هفته ۱۶ بارداری است.

مارکر Invasive Trophoblast Antigen (ITA) در واقع شکل هایپرگلیکوزیله هورمون HCG می باشد که توسط سلول های سیتوتروفوبلاست در همان ابتدای دوره جنینی تولید شده و چنانچه مقدار آن بیش از حد طبیعی باشد، ریسک بروز سندرم داون نسبت به ریسک پیش زمینه افزایش می یابد.

### آزمایش غربالی " Sequential Test "

در این آزمایش غربالی ابتدا در هفته های ۱۰ تا ۱۳ بارداری تست " Combined " انجام شده و چنانچه نتیجه غربالگری منفی باشد آزمایش خاتمه یافته و در غیر این صورت در هفته ۱۴ تا ۲۲ بارداری یکی از تست های تریپل یا کواد انجام می گردد.

## آزمایش غربالی "Serum Integrated Test"

در این آزمایش ابتدا در هفته ۱۱ بارداری مقدار PAPP-A را اندازه گیری نموده و سپس در هفته ۱۴ تا ۲۲ بارداری آزمایش "Quadruple Test" انجام می گیرد. سپس کلیه اطلاعات حاصل رابه همراه یافته های سونوگرافی، توسط نرم افزار مربوطه پردازش نموده و مقدار ریسک را گزارش می نمایند.

## آزمایش غربالی "Integrated Test" یا آزمون جامع

این آزمایش نیز همانند آزمایش قبلی در طی دو مرحله انجام می گردد. مرحله اول انجام آزمون جامع در سه ماهه اول بارداری و بهترین زمان انجام آن، هفته یازدهم بارداری بوده، که البته مابین هفته های ۱۰ تا ۱۳ نیز قابل انجام است. در این مرحله اندازه گیری سطح سرمی مارکر PAPP-A به همراه یک اسکن سونوگرافی به منظور تعیین سن بارداری و نیز اندازه گیری ضخامت چین پشت گردن (NT) انجام می پذیرد.

مرحله دوم آزمون جامع در سه ماهه دوم و مناسب ترین زمان انجام آن هفته های ۱۵ یا ۱۶ بارداری بوده ولی تا پایان هفته ۲۲ نیز قابل انجام است. در این مرحله سطح سرمی مارکرهای AFP, uE<sub>3</sub>, BHCg Titer, Inhibin A، اندازه گیری می شود. نتیجه آزمون جامع تنها زمانی قابل ارائه خواهد بود که مادر در هر دو مرحله آزمون شرکت نموده و نمونه گیری شده باشد. چنانچه نمونه خون دوم تا پایان هفته شانزدهم دریافت نشود بایستی پیام یادآوری کننده به آدرس منزل، پزشک یا کلینیک ارسال نمود. اگر نمونه خون دوم تا پایان هفته بیستم دریافت نشود ریسک سندرم داون با استفاده از اطلاعات آزمایشات مرحله اول به تنهایی گزارش خواهد شد، که ارزش آن نسبت به آزمون جامع کمتر خواهد بود.

\*\*\*\*\*

پیش از مقایسه آزمایش های غربالی مذکور با یکدیگر لازمست تا برخی از عوامل مداخله گرد در نتیجه آزمایش را معرفی نمائیم. این عوامل عبارتند از:

### ۱- سن مادر " Maternal Age "

همانطور که در مباحث پیشگفت عنوان گردید پارامتر سن مادر باردار جهت محاسبه ریسک از چنان ارزشی برخوردار است که به تنهایی تحت عنوان یک ریسک پیش زمینه "Background Risk" تلقی گشته و نتایج حاصل از آنالیز مارکرهای بیوشیمیائی، همگی در کنار این پارامتر ارزشمند بوده و مورد آنالیز و بررسی قرار می گیرند. اهمیت این مسئله ایجاب می نماید تا به هنگام ثبت اطلاعات مورد نیاز جهت پردازش، از سن دقیق و حقیقی مادر مطمئن گردید.

### ۲- وزن مادر " Maternal Weight "

از آنجائیکه کلیه مارکرهای بیوشیمیائی مورد سنجش در آزمایش های غربالگری جهت خانم های باردار با وزن بیشتر نسبت به وزن نرمال، کاهش می یابند و بالعکس در خانم های باردار با وزن کمتر نسبت به وزن نرمال، افزایش می یابند لازمست تا وزن دقیق مادر هنگام نمونه گیری تعیین و ثبت گردد.

### ۳- نژاد " Ethnic Group "

به دلیل آنکه برخی از مارکرهای بیوشیمیایی مد نظر در آزمایش های غربالگری از نظر مقدار بستگی قابل توجهی به نژاد مادر دارند (سطوح AFP حدود ۲۰٪، Free BHCG حدود ۱۰٪ و PAPP-A در حدود ۶۰٪ در زنان سیاه پوست بالاتر از زنان سفید پوست می باشد و از طرفی احتمال بروز بیماری هایی نظیر SLOS در برخی نژادها مثل اهالی کشورهای اسکانندیناوی به مراتب بیش از سایر جمعیت هاست) لازمست تا این پارامتر در برگه ثبت اطلاعات عنوان گردد.

### ۴- مصرف دخانیات " Smoking "

در زنان سیگاری مقادیر Free BHCG و PAPP-A حدود ۲۰٪ نسبت به خانم های غیر سیگاری کاهش نشان می دهد و از سوی دیگر مقدار Inhibin A در حدود ۶۰٪ افزایش می یابد. در هنگام ثبت اطلاعات ، کلیه خانم هایی که از سیگار ، قلیان ، پیپ و یا مواد مخدري که همراه دود وارد بدن می شوند استفاده می کنند ، در این گروه قرار می گیرند.

### ۵- دیابت شیرین وابسته به انسولین " IDDM "

در خانم هایی که دیابت شیرین وابسته به انسولین دارند مقادیر AFP , uE3 به ترتیب در حدود ۸٪ و ۶٪ کمتر از سایرین می باشد.

### ۶- بارداری از طریق " IVF "

در خانمهایی که از طریق IVF باردار شده اند مقدار Free BHCG حدود ۱۰٪ بیشتر و مقدار uE3 در حدود ۱۰٪ کمتر از زنانی است که از این روش استفاده نکرده اند .

### ۷- بارداری دوقلویی " Twin Pregnancy "

از آنجائیکه سطح مارکرهای بیوشیمیایی سرم در بارداری های دو قلویی افزایش می یابد چرا که مثلا هر جنین AFP مربوط به خود را به خون مادر وارد می نماید ، غربالگری نقایص جنینی در این حالت چندان قابل اطمینان نبوده چرا که آزمایش به تنهایی نمی تواند سهم AFP هر جنین را بطور مشخص تعیین نماید . لذا جهت پیگیری و تایید موارد مثبت غربالگری ، انجام آمینوسنتز یا سایر تکنیک های مهاجم برای هر یک از جنین ها اجتناب ناپذیر است . در همین ارتباط لازم بذکر است از آنجائیکه هیچگونه اطلاعات دقیقی در مورد مقادیر پارامترهای بیوشیمیایی مد نظر در غربالگری ، جهت بارداری های سه قلو و یا بیشتر در دسترس نمی باشد ، اطلاعات موجود در مورد چنین حالتی قابل پردازش و ارایه نمی باشد .

### ۸- سابقه سندرم داون و یا NTD's در بارداری های قبلی

از آنجائیکه خانمهای بارداری که در گذشته جنین های مبتلا به سندرم داون و یا NTD's داشته اند مستعد بارداری مجدد با نواقص مذکور هستند لذا این گروه به هنگام پردازش اطلاعات در دسته ای خاص قرار گرفته و جهت اطمینان بیشتر ، انجام تستهای دقیق تر به آنها توصیه می گردد .

### ۹- سابقه کسب نتیجه مثبت کاذب در غربالگری مربوط به بارداری های قبلی

خانمهای بارداری که در گذشته و به هنگام بارداری های قبلی با انجام تست غربالگری ، نتیجه مثبت کاذب دریافت نموده اند (جنین آنها کاملا سالم و طبیعی بوده است ) در بارداری جدید خود ، در دسته ای خاص قرار گرفته تا از بروز مجدد نتیجه مثبت کاذب تست غربالگری خودداری گردد .

## ۱۰- خونریزی واژینال " Vaginal Bleeding "

بروز ناگهانی خونریزی واژینال درست قبل از انجام خونگیری برای تستهای غربالگری ، نتایج را تحت تاثیر قرار داده ( باعث افزایش مقدار AFP می گردد ) واز اینرو توصیه می گردد در صورت وقوع ، جمع آوری نمونه خون جهت آزمایش غربالگری حداقل به یک هفته پس از توقف کامل خونریزی موکول گردد.

## ۱۱- آمینوسنتز قبل از نمونه گیری خون

از آنجائیکه انجام آمینو سنتز می تواند خود منجر به افزایش مقدار AFP در خون گردد ، در اینگونه موارد نتایج حاصل ، قابل تفسیر نبوده لذا هیچگونه ریسکی نیز گزارش نمی گردد .

## مقایسه تستهای غربالگری سندرم داون با یکدیگر

بر اساس اطلاعات ارائه شده در جدول ذیل می توان گفت که در صد تعیین (DR) که تقریباً معادل حساسیت می باشد و همچنین ارزش پیش بینی نتایج مثبت (OAPR) برای روشهای مختلف غربالگری سندرم داون متفاوت بوده ولیکن مقدار مثبت کاذب (FPR) حاصل از هریک از روشها دارای مقدار ثابت ۵٪ می باشد ، به استثنای آزمون جامع که در آن این نسبت به ۱٪ تقلیل می یابد .

به عبارت دیگر آزمون جامع " Integrated Test " در مقایسه با سایر تستها از بیشترین DR و کمترین FPR برخوردار است لذا تست پیشنهادی جهت انجام غربالگری با دقت و حساسیت بیشتر می باشد .

Method of screening	DR	FPR	OAPR
Maternal age (alone )	32%	5%	1/56
Triple Test	78%	5%	1/23
Quadruple Test	83%	5%	1/21
Penta Screen	87%	5%	---
Combined Test	89%	5%	1/20
Integrated Test	95%	1%	1/19

**DR = Detection Rate**

**FPR = False Positive Rate**

**OAPR = Odds of being Affected given a Positive Result**



# آزمایشگاه مرکزی فردیس

(مجتمع تخصصی)

## کلینیکال - آناتومیکال

FARDIS CENTRAL LAB

(Specialty Complex)

Clinical - Anatomical

کرج ، فردیس ، فلکه دوم ، خیابان پانزدهم ، پلاک ۳۵

تلفکس : ۵-۶۵۴۱۹۰۰

E.mail : [info@Fardislab.Com](mailto:info@Fardislab.Com)

تهیه شده در کمیته مستند سازی و آموزش

بهمن ۱۳۸۸