بررسی آماری ۴۵ مورد منفی کاذب سندرم داون در پروتکل غربالگری سه ماهه اول طی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۵ و معرفی یک معیار جدید (free BhCG MoM/PAPP-A MoM Ratio > 3.0) جهت افزایش کارایی تست‌های غربالگری سه ماهه اول در منطقه خطر بینابین

- دکتر سارنگ یونسی
دکترای علوم آزمایشگاهی
- دکتر محمد مهدی طاهری امین
دکترای علوم آزمایشگاهی
- دکتر پوراندخت سعادتی
متخصص کلینیکال و آناتومیکال پاتولوژیست
- دکتر محمد حسین مدرسی
متخصص ژنتیک پزشکی
- دکتر شهرام سواد
متخصص ژنتیک پزشکی
- دکتر سودابه جمالی
دکترای علوم آزمایشگاهی
- دکتر پیام بلوایه
متخصص کلینیکال و آناتومیکال پاتولوژیست
- سعید دلشاد
کارشناس علوم آزمایشگاهی
- دکتر مریم شهرابی فراهانی
متخصص ژنتیک پزشکی
- فریبا نویدپور
کارشناس ارشد مامایی
- فرزانه ادیبان
کارشناس ارشد مامایی
- ندا رفیع
کارشناس مامایی
- محبوبه حلت آبادی
کارشناس مامایی
- دکتر سالومه عمیدی
مشاور ژنتیک پزشکی

❑ چکیده

مقدمه: غربالگری سندرم داون امروزه به بخش مهمی از مراقبت‌های پیش از زایمان تبدیل شده و در سراسر دنیا برای زنان باردار انجام می‌پذیرد. در این مطالعه به بررسی دقیق آماری ۴۵ مورد منفی کاذب تست‌های غربالگری سه ماهه اول پرداخته شده است تا با دقت نمودن به بعضی از شاخص‌ها به این نکته برسیم که چه میزان از این موارد قابل تشخیص بوده و هر شاخص چه میزان از قدرت تشخیص این پروتکل را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

نوع و محل انجام مطالعه: مطالعه حاضر مطالعه‌ای است گذشته نگر که بر روی ۱۹۷۲۱۰ زن باردار ایرانی که در سه ماهه اول بارداری جهت انجام تست‌های غربالگری سندرم‌داون به آزمایشگاه خصوصی مرجع در تست‌های غربالگری دوران بارداری و یا آزمایشگاه‌های همکار این آزمایشگاه مراجعه کرده بودند انجام گرفته است. تمامی این زنان باردار متعلق به شهر تهران، شهرک‌های اطراف و ۲۰ استان مختلف از سراسر ایران بوده‌اند.

اهداف مطالعه: اهداف اصلی مطالعه عبارتند از به دست آوردن میزان تأثیر هر شاخص در افزایش شاخص‌های آماری نظیر: نرخ تشخیص، نرخ اسکرین مثبت، نرخ منفی کاذب و

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

OAPR (Odds of being Affected given a Positive Result).

روش انجام مطالعه: تست غربالگری سه ماهه اول جهت تعیین ریسک اختلالات آنوپلوئیدی برای ۱۹۷۲۱۰ نفر از زنان بارداری که از فروردین ماه ۱۳۹۴ لغایت اسفند ماه ۱۳۹۵ به آزمایشگاه خصوصی مرجع در تست‌های غربالگری دوران بارداری و یا آزمایشگاه‌های طرف قرارداد آزمایشگاه فوق در ۲۰ استان مختلف از سراسر ایران مراجعه کرده بودند انجام گرفت. ۶ الی ۸ ماه بعد با بیماران تماس و داده‌های آماری مربوط به هر یک ثبت و آنالیز گردید.

نتایج: میانگین سنی گروه مورد مطالعه حدود ۲۸,۷ سال و نسبت زنان بالای ۳۵ سال به تمام زنان ۱۶,۱٪ به دست آمد. بر اساس یافته‌های مطالعه فوق اگر cut-off تفکیک ریسک بالا برای سندرم داون معادل ۱:۱۰۰ و یا بیشتر قرار دهیم، قدرت تشخیص ۶۹,۴٪ به دست می‌آید (مثبت کاذب ۱,۷٪) و در این کات آف OAPR (Odds of being Affected given a Positive Result) معادل ۱:۱۶ خواهد بود (یعنی از هر ۱۶ نفری که برای کارهای تشخیصی ارجاع داده می‌شوند، یک نفر مبتلا به سندرم داون جدا می‌شود). اگر این کات آف را ۱:۱۵۰۰ در نظر بگیریم، موارد مثبت کاذب به ۱۲/۸٪ می‌رسد در حالی که حدود ۱۰ درصد به قدرت تشخیص اضافه شده و OAPR هم به ۱:۸۷ می‌رسد.

بحث و نتیجه گیری: با در نظر گرفتن cut-off مساوی و یا بیشتر از ۱:۲۵۰، ۳,۳٪ بیماران در این گروه قرار گرفته و در ۲۵۹ مورد از ۳۰۴ مورد کل سندرم داون تشخیص داده شد (DR=۸۵,۲٪) و بیمارانی که ریسکشان بین ۱:۲۵۱ تا ۱:۱۵۰۰ قرار گرفت (که در پروتکل قبلی ملی ایران به عنوان گروه با خطر بینابین برای اختلالات آنوپلوئیدی محسوب می‌شدند)، به ۱۹۳۲۶ نفر (معادل ۹,۸٪ مثبت کاذب) باید انجام کارهای بیشتر تحمیل می‌شد تا ۲۴ مورد سندرم داون در آن‌ها تشخیص داده شود که این امر منجر به افزایش ۷,۹٪ در میزان قدرت تشخیص می‌شود و به طور کلی به ۸۷ نفر باید کارهای بیشتری توصیه نمود تا یک مورد سندرم داون تشخیص داده شود.

کلید واژه: غربالگری سه ماهه اول، غربالگری دوران بارداری، سندرم داون، نسبت free BhCG MoM/PAPP-A MoM

❑ مقدمه

مطابق تعریف اختلالات آنوپلوئیدی عبارتند از: کمبود یا فزونی یک یا چند کروموزوم که موجب بر هم زدن تعادل تعداد کروموزوم‌ها در سلول‌ها می‌شوند. از آنجایی که کروموزوم‌ها حاوی صدها ژن هستند، فقدان و یا افزایش این ژن‌ها می‌تواند سبب تغییراتی در مواد ژنتیکی سلول‌ها و بافت‌ها شده و طیف وسیعی از علائم نظیر سقط جنین، ناهنجاری‌های آناتومیک و عقب ماندگی‌های ذهنی و غیره را ایجاد کند.

شیوع اختلالات کروموزومی، ۱ مورد در هر ۱۵۰ نوزاد زنده متولد شده می‌باشد، که در ابتدای دوران بارداری بیشتر خواهد بود، اما چون اکثر جنین‌های مبتلا به این اختلالات در همان ماه‌های اول بارداری سقط می‌شوند، این شیوع به تدریج با افزایش سن مادر کاهش می‌یابد و به ۱ مورد در هر ۱۵۰ نوزاد زنده متولد شده می‌رسد.

در این میان سندرم داون به عنوان شایع‌ترین علت عقب ماندگی ذهنی ارثی دارای اهمیت ویژه‌ای می‌باشد. خصوصیات بالینی سندرم داون بسیار متغیر است اما با وجود مشخصات ویژه‌ای در چهره، ناتوانی یادگیری، مشکلات قلبی - عروقی (مانند نقص در کانال دهلیزی- بطنی)، آترزی روده، تشنج، لوکمی دوران کودکی و حمله زودرس آلزایمر همراه است. ۴۳٪ جنین‌های مبتلا به سندرم داون در دوران جنینی سقط شده و یا مرده به دنیا می‌آیند (۱).

طبق آخرین گایدلاین استان BC کانادا، پروتکل استانی بر مبنای انجام تست Serum Integrated تهیه شده و همراهی آن با سونوی NT و گزارش به صورت full integrated فقط در گروه‌های پرخطر انجام می‌شود. گروه‌های پر خطر که کاندید انجام سونوی NT می‌شوند عبارتند از:

- زنان مساوی و یا بیشتر از ۳۵ سال در هنگام زایمان
- بارداری‌های دوقلویی
- زنان HIV مثبت
- بارداری به روش IVF و یا ICSI

انجام NIPT هم برای گروه‌های ذیل تحت پوشش بیمه

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

می‌باشد:

- زنانی که در پروتکل‌های غربالگری اسکرین مثبت شده‌اند.
- زنانی که سابقه مستندی از یک جنین و یا کودک مبتلا به سندرم داون، ادوارد و پاتو دارند.
- زنانی که ریسک اصلاح شده آن‌ها با استفاده از تأثیر سافت مارکرها به ریسک به دست آمده از تست‌های غربالگری بیشتر و یا مساوی ۱:۳۰۰ می‌باشد (۲).

غربالگری سندرم داون امروزه به بخش مهمی از مراقبت‌های پیش از زایمان تبدیل شده و در سراسر دنیا برای زنان باردار انجام می‌شود. از آنجایی که هزینه تمام شده برای پیدا کردن هر مورد سندرم داون نقش مهمی در تعیین استراتژی غربالگری در کشورهای مختلف دارد، بنابراین در این مطالعه به بررسی دقیق آماری ۴۵ مورد منفی کاذب تست‌های غربالگری سه ماهه اول پرداخته شد و بعضی از شاخص‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت تا دریافت با لحاظ این شاخص‌ها چه میزان قدرت تشخیص افزایش می‌یابد و در نهایت آیا می‌توان بدون افزودن هزینه اضافی به بیماران قدرت تشخیص را تا میزان معقولی افزایش داد یا خیر.

❑ نوع و محل انجام مطالعه

مطالعه حاضر مطالعه‌ای است گذشته نگر که بر روی ۱۹۷۲۱۰ زن باردار ایرانی که در سه ماهه اول بارداری جهت انجام تست‌های غربالگری سندرم داون به آزمایشگاه خصوصی مرجع در تست‌های غربالگری دوران بارداری و یا آزمایشگاه‌های همکار این آزمایشگاه مراجعه کرده بودند انجام گرفته است. تمامی این زنان باردار متعلق به شهر تهران، شهرک‌های اطراف و ۲۰ استان مختلف از سراسر ایران بوده‌اند.

❑ اهداف مطالعه

اهداف اصلی مطالعه عبارتند از به دست آوردن میزان تأثیر هر شاخص در افزایش شاخص‌های آماری نظیر: نرخ تشخیص، نرخ اسکرین مثبت، نرخ منفی کاذب، OAPR (Odds of being Affected given a Positive Result).

❑ روش انجام مطالعه

تست غربالگری سه ماهه اول برای ۱۹۷۲۱۰ نفر از زنان بارداری که از فروردین ماه ۱۳۹۴ لغایت اسفند ماه ۱۳۹۵ به آزمایشگاه نیلو و یا آزمایشگاه‌های طرف قرارداد آزمایشگاه نیلو در ۲۰ استان مختلف از سراسر ایران مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. بیماران در بدو ورود به آزمایشگاه و در هنگام پذیرش یک پرسشنامه‌ای که شامل اطلاعات بالینی دقیق بیمار از قبیل سن بیمار، وزن، هفته بارداری (بر مبنای اطلاعات آخرین سونوگرافی و یا LMP)، نوع بارداری (طبیعی و یا ART)، تک و یا چند قلویی، سابقه خانوادگی از اختلالات کروموزومی و غیره را تکمیل می‌کردند. بعد از گرفتن خون مورد نیاز برای انجام دو تست Free BhCG و PAPP-A (با استفاده از روش الکتروکمی لومینسانس تهیه شده از کمپانی Roche سوئیس)، بیماران برای انجام سونوگرافی سه ماهه اول به متخصصین رادیولوژی (دارای مدرک FMF برای انجام سونوی استاندارد NT) ارجاع می‌گردیدند. در نهایت با وارد کردن کلیه اطلاعات در نرم افزار ویژه تعیین ریسک برای اختلالات آنوپلوئیدی، این بیماران تعیین ریسک شده و جواب کتبی به بیماران تحویل داده می‌شد. همچنین ۶ الی ۸ ماه بعد با بیماران تماس گرفته شده و اطلاعات مربوط به سرانجام بارداری‌شان ثبت و آنالیز می‌گردید.

❑ نتایج

میانگین سنی گروه مورد مطالعه حدود ۲۸/۷ سال و نسبت زنان بالای ۳۵ سال به تمام زنان ۱۶/۱٪ به دست آمد. با توجه به سطح cut-off های مختلف، طبق جدول شماره ۱- بیماران در گروه‌های مختلف cut-off قرار گرفته و میزان قدرت تشخیص، میزان مثبت کاذب، نسبت موارد مثبت حقیقی به کل موارد مثبت (Odds of Being Affected given a Postive Results = OAPR) در کل بیماران و در هر گروه مجزای cut-off مورد مقایسه قرار گرفتند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

جدول ۱- بررسی قدرت تشخیص و سایر پارامترهای غربالگری با توجه به سطح Cut-off های مختلف

Cut-off	No.	FPR (%)	TP	TN	DR	OAPR	شیوع
>1:10	552	0.28	118	186	38.8	1:4.7	
>1:50	1771	0.89	182	122	59.9	1:9.7	
> 1:100	3379	1.7	211	93	69.4	1:16	
> 1:150	4138	2.09	230	74	75.6	1:18	
> 1:250	6508	3.3	259	45	85.2	1:25.1	
> 1:300	7479	3.8	263	41	86.5	1:28.4	
> 1:350	8187	4.2	265	39	87.2	1:30.9	
> 1:400	8801	4.5	269	35	88.5	1:32.7	
> 1:450	9776	4.9	272	32	89.9	1:35.9	
> 1:500	10574	5.4	274	30	90.1	1:38.6	
> 1:1000	15969	8.1	281	23	92.4	1:56.8	
> 1:1100	18138	9.2	282	22	92.8	1:64.3	
< 1:1100	179072		21	0	100		
Sum	197210		304	0	100		1:649

طبق جدول شماره ۱- اگر cut-off معادل ۱:۲۵۰ و یا بیشتر قرار داده شود، میزان مثبت کاذب ۳/۳٪ و قدرت تشخیص ۸۵/۲٪ به دست می‌آید و در این کات آف OAPR معادل ۱:۲۵ می‌شود (یعنی از هر ۲۵ نفری که برای کارهای تشخیصی ارجاع داده می‌شود، جنین یک نفر سندرم داون مشخص می‌شود).

جدول ۲- بررسی قدرت تشخیص و سایر پارامترهای غربالگری در هر سطح Cut-off

Cut-off	No. Group	FPR Group (%)	Total of Down in each group	Increase DR	OAPR Group
>1:50	1771	0.89	182	59.9	1.9.7
1:51-1:250	4737	2.39	77	25.3	1:61.5
1:251-1:1100	11630	4.8	23	7.6	1:505.6
< 1:1100	179072		22		
Sum	197210		304		

طبق جدول شماره ۲- به طور مثال ریسک ۹۷۱ بیمار در بازه ۱:۲۵۱ تا ۱:۳۰۰ قرار گرفت که معادل ۰,۴۹٪ کل بیماران این مطالعه می‌باشد (مثبت کاذب) که در این بیماران در صورت انجام تست‌های تشخیصی و یا NIPT تشخیص ۴ مورد سندرم‌داون امکان پذیر می‌شد و این عامل باعث افزایش ۱,۳٪ در قدرت تشخیص می‌گردید، در حالی که باید حداقل به ۲۴۲ نفر درخواست این اقدامات انجام می‌شد تا یک مورد سندرم داون در آن‌ها تشخیص داده شود (OAPR معادل ۱:۲۴۲).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

جدول ۳- بررسی نسبت Free BhCG MoM/ PAPP-A MoM Ratio ≥ 3.0 در بیماران

Cut-off	No. Group	Cut-off & Ratio ≥ 3.0	% FPR in each group	TP/Total of Down in each group	DR Total	OAPR in each group
>1:50	1771	-	-	-	182/304 (59.9)	-
1:51-1:250	4737	1341	0.68	26/73	208/304 (68.4)	1:51.6
1:251-1:1100	11630	1879	0.95	8/23	216/304 (71.05)	1:234.9
< 1:1100	179072	8693	4.4	7/22	227/304 (74.7)	1:1241.8
Sum	197210	14758	7.5			

جهت مطلوب نمودن عدد OAPR به همراه افزایش قابل قبول‌تر در DR، معیار Free BhCG MoM/ PAPP-A MoM Ratio ≥ 3.0 در گروه با ریسک در محدوده متوسط (Intermediate که معادل ۱:۲۵۱ تا ۱:۱۱۰۰ در نظر گرفته شده است) محاسبه و در جدول ۳ گزارش گردید.

جدول ۴- بررسی میزان مدیان NT و پرسنتایل های مختلف بر مبنای CRL

CRL (mm)	GA	Patient's NT (No.)	Median NT	95th NT (mm)	99th NT (mm)	95th NT MoM	99th NT MoM
45.0 – 54.0	11W+1D – 12W+0D	0.9 – 1.8 (8)	1.31	2.1	2.7	1.71	2.32
54.1 – 64.0	12W+1D – 12W+5D	0.9 – 2.45 (23)	1.50	2.3	2.8	1.67	2.09
64.1 – 74.0	12W+6D – 13W+3D	1.0 – 2.2 (9)	1.70	2.6	3.0	1.65	2.00
74.1 – 84.0	13W+4D – 14W+2D	1.4 – 2.1 (5)	1.80	2.8	3.2	1.64	1.92

برای بررسی اثر NT در مواردی که در محدوده بین 95th – 99th قرار دارد و این که در چه تعداد از ۴۵ بیمار فوق (دارای جواب منفی کاذب) در صورت انجام کارهای تشخیصی و یا NIPT سندرم داون تشخیص داده می‌شد، فقط در یک بیمار مشاهده گردید که عدد NT جنین با توجه CRL در این محدوده قرار داشته است.

بحث و نتیجه گیری: شیوع، نرخ تشخیص، مثبت کاذب و OAPR پروتکل‌های مختلف غربالگری در مطالعه مورد نظر و گزارش‌های سایر کشورها در جدول ذیل آمده است:

جدول ۵- بررسی مقایسه‌ای پارامترهای غربالگری، بین مطالعه حاضر با سایر مطالعات در سندرم داون

نوع پروتکل	شیوع		نرخ تشخیص		مثبت کاذب (٪)		OAPR	
	مطالعه حاضر	نرم سایر کشورها	مطالعه حاضر (٪)	نرم سایر کشورها	مطالعه حاضر (٪)	نرم سایر کشورها	مطالعه حاضر	نرم سایر کشورها
FTS	1:649	1:700	85.2	85-86	3.3	3-5	1:25	1:23

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

بالاتر بودن میزان شیوع سندرم داون در مطالعه حاضر نسبت به سایر کشورها به دو دلیل می‌باشد: اول این که توزیع سنی بیماران در این آزمایشگاه نامناسب بوده است، زیرا در سایر کشورها میزان زایمان در زنان بالای ۳۵ سال در حدود ۵ درصد گزارش شده ولی در مطالعه مورد نظر این میزان حدود ۱۶/۱ بوده است. بدیهی است به دلیل بالا بودن ریسک اولیه (Prior risk) این گروه مادران، احتمال بروز سندروم‌دان بیشتر خواهد بود.

دوم آن که اکثر موارد مثبت کاذب از سایر آزمایشگاه‌ها جهت چک مجدد به این آزمایشگاه ارسال می‌شوند که این امر نمونه گیری تصادفی که کل جامعه را بدون تقسیم بندی خاص در بر می‌گیرد را برهم می زند. بنابراین تأثیر این دو عامل که سبب غربال اولیه بیماران می‌شود، می‌تواند عاملی برای افزایش بیشتر شیوع شود.

نتایج استخراج شده از جدول شماره ۱- نشان دهنده آن است که با در نظر گرفتن cut-off مساوی و یا بیشتر از ۱:۲۵۰، ۳,۳٪ بیماران در این گروه قرار گرفته و در ۲۵۹ مورد از ۳۰۴ مورد کل، سندرم داون تشخیص داده شد (DR=85.2%) و در بیمارانی که ریسکشان بین ۱:۲۵۱ تا ۱:۱۵۰۰ قرار داشت (که در پروتکل قبلی به عنوان گروه با خطر بینابین برای اختلالات آنوپلوئیدی محسوب می‌شدند)، به ۱۹۳۲۷ نفر (معادل ۹,۵٪ مثبت کاذب) باید انجام کارهای بیشتری تحمیل می‌شد تا ۳۰ مورد سندرم داون تشخیص داده شود که این امر منجر به افزایش ۱۰٪ در میزان قدرت تشخیص می‌گردید و به طور کلی باید به ۸۷ نفر کارهای بیشتری توصیه می‌شد تا یک مورد سندرم داون در جنین آن‌ها تشخیص داده شود. در مطالعه دکتر Huang و همکاران که در سال ۲۰۱۷ در کانادا انجام شد با در نظر گرفتن cut-off معادل ۱:۲۰۰ و یا بیشتر، ۳,۳٪ بیماران در این گروه قرار گرفتند که قادر به تشخیص ۲۲۲ مورد سندرم داون از ۲۵۳ مورد شد (DR=88%) و در گروه با خطر بینابین که ریسک بین ۱:۲۰۱ تا ۱:۱۵۰۰ داشته‌اند توصیه به انجام NIPT شد که باعث تشخیص ۱۸ مورد سندرم داون گردید و همین امر باعث افزایش قدرت تشخیص ۷ درصدی و افزایش مثبت کاذب ۱۶ درصدی پروتکل غربالگری شد (۳).

اگر cut-off در بازه‌های ۵۰ تایی تفکیک نماییم و میزان افزایش قدرت تشخیص و موارد مثبت کاذب با هم مقایسه شود ملاحظه می‌شود که میزان افزایش OAPR در بازه‌های مختلف به شدت افزایش می‌یابد. به طور مثال، در محدوده ریسک بین ۱:۲۵۱ تا ۱:۵۰۰ با توصیه به ۲,۱٪ بیماران (۴۰۶۶ نفر) برای انجام کارهای بیشتر، قدرت تشخیص ۴,۹٪ افزایش می‌یابد، که این مطالعه با مطالعه دکتر کاگان و همکاران که در سال ۲۰۱۴ در آلمان گزارش شده است مشخص شده است هم خوانی دارد. در مطالعه دکتر کاگان و همکاران در گروه دارای ریسک ۱:۱۰۱ تا ۱:۵۰۰ با توصیه بیشتر به ۳,۶٪ از بیماران جهت انجام کارهای بیشتر، سبب افزایش ۷,۲٪ در میزان قدرت تشخیص شده است گردید (۴). به نظر می‌رسد توصیه به این گروه‌ها (از cut-off ۱:۲۵۱ به ۱:۱۵۰۰)، با توجه به میزان افزایشی که در قدرت تشخیص و موارد مثبت کاذب ایجاد می‌کند و به نسبت هزینه‌ای که به بیمار وارد می‌شود، باید مورد بازنگری قرار گیرد.

در این گروه‌ها (بیمارانی که ریسک اختلالات آنوپلوئیدی‌شان بین ۱:۲۵۱ تا ۱:۱۵۰۰ است) برای آن که معیارهای مختلف سنجیده شود تا با کمترین افزایش در میزان مثبت کاذب و OAPR، افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان قدرت تشخیص ایجاد کند علاوه بر کات آف، دو معیار دیگر در این مطالعه نیز مورد ارزیابی قرار گرفت:

۱- افزایش ۳ برابری در نسبت MoM هورمون Free BhCG به MoM هورمون PAPP-A

۲- قرار گرفتن عدد NT بیمار در محدوده بین 95^{th} تا 99^{th}

برای سنجش معیار اول طبق نتایج استخراج شده از جدول شماره ۳ و ۴- مشخص گردید که اضافه کردن این معیار به همراه در نظر گرفتن ریسک تا کات آف ۱:۱۱۰۰، سبب می‌شود که با افزایش اندک ۰,۸٪ در میزان مثبت کاذب (فقط به ۱۶۵۴ بیمار از ۹۴۶۱ بیماری که ریسکشان در محدوده ۱:۲۵۱ تا ۱:۱۰۰۰ قرار گرفت درخواست انجام کار تشخیصی و یا NIPT داده شد)، قادر به تشخیص حداقل ۱۲ مورد از ۲۶ مورد کل سندرم داون موجود در این بازه cut-off بشویم، که به نوبه خود باعث افزایش ۳,۹٪ قدرت تشخیص می‌شود و در حین حال سطح OAPR هم

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

از ۱:۲۵,۸ به ۱:۲۹,۹ می‌رسد. یعنی به عبارتی با افزودن این دو معیار با هم (سطح cut-off و نسبت MoM دو هورمون مذکور) اثر بخشی این پروتکل به طور قابل ملاحظه افزایش می‌یابد. در مطالعه دکتر Lindquist و همکاران (که در سال ۲۰۱۸ در ملبورن استرالیا انجام شد) مشخص گردید که بیشترین شیوع اختلالات کروموزومی زمانی مشاهده می‌شود که یا ریسک غربالگری سه ماهه اول بیمار بیشتر از ۱:۱۰ بوده و یا سطح آنالیت های سرمی زیر ۰,۲ MoM می‌باشند و تقریباً نیمی از بیمارانی که سطح آنالیت های آن‌ها زیر ۰,۲ MoM است ریسکشان بیشتر از ۱:۱۰ می‌باشد (۵).

در مطالعه دکتر کاگان و همکاران که در سال ۲۰۰۹ در آلمان انجام شده و طی غربالگری ۱۹۶۱۴ بیمار که شامل ۱۲۲ مورد سندرم داون بوده است، مشاهده شد که در گروه حاوی جنین‌های مبتلا به سندرم داون میانگین MoM در تست free BhCG معادل ۲,۰ و برای PAPP-A معادل ۰,۵ می‌باشد و به عبارتی نسبت Free BhCG به PAPP-A مساوی و یا بیشتر از ۴ است (۶). در مطالعه دکتر کوانس و همکاران در سال ۲۰۰۹ در انگلیس در ۷۲۲ جنین مبتلا به سندرم داون میانگین MoM در تست free BhCG معادل ۲,۰ و برای PAPP-A معادل ۰,۵۴۹ می‌باشد و به عبارتی نسبت Free BhCG به PAPP-A مساوی و یا بیشتر از ۳,۶ است (۷).

در مطالعه دکتر ووگل و همکاران در سال ۲۰۱۸ مشخص شد که از ۵۷۵ بیماری که برایشان روش تهاجمی با متد Chromosomal Microarray (CMA) انجام شد ۲۲ بیمار اختلال کروموزومی شایع (۲۱، ۱۸ و ۱۳)، ۶ مورد اختلالات کروموزوم‌های جنسی، ۸ نفر سایر اختلالات آنوپلوئیدی و ۱۵ نفر هم Pathogenic Copy Number Variant (Pathogenic CNV) داشته‌اند و اگر از cut-off ۱:۵۰ در پروتکل Contingent NIPT/invasive test استفاده شود ۱۰۰ درصد Pathogenic CNV و در صورت استفاده از cut-off ۱:۱۰۰ در این پروتکل ۶۰ درصد Pathogenic CNV قابل شناسایی نیستند. به عبارتی قسمت اعظم Pathogenic CNV در زمانی که ریسک تست غربالگری بین ۱:۱۰۰ تا ۱:۳۰۰ باشد مشاهده می‌شود. بنابراین در این مقاله توصیه شده است که از cut-off ۱:۳۰۰ و یا معیار PAPP-A MoM کمتر و یا مساوی ۰,۲، برای کاندید کردن بیمار جهت آمنیوسنتز و بررسی به روش CMA استفاده شود. هرچند در این مقاله ارتباط بین NT بالا و Pathogenic CNV مشاهده گردید و همین طور مشخص شد که قسمت اعظم تریزومی‌های شایع زمانی مشاهده می‌شود که ریسک غربالگریمان بزرگ‌تر و مساوی ۱:۵۰ باشد (۸۱,۸٪ موارد) که نسبت به آمار ما خیلی بیشتر می‌باشد (۸). البته هنوز روش CMA به طور روتین در ایران مورد استفاده قرار نمی‌گیرد (در این روش برخلاف کاریوتایپ می‌توان حذف شدن و یا اضافه شدن قطعات کوچک ژنتیکی در ساختار کروموزوم را تعیین کرد که به این قطعات کوچک CNV گفته می‌شود).

برای سنجش معیار دوم (قرار گرفتن NT در محدوده بین 95^{th} – 99^{th}) هم طبق جدول شماره ۵- مشاهده گردید که فقط در یک بیمار از ۴۵ بیمار دارای جواب منفی کاذب، عدد NT جنین با توجه CRL در محدوده بین 95^{th} – 99^{th} قرار داشته است. به عبارتی این معیار به تنهایی در افزایش ریسک اختلالات آنوپلوئیدی نقشی نداشته و یا ممکن است ناشی از آن باشد که طبق بسیاری از گایدلاین ها این محدوده نیاز به انجام کار بیشتری داشته و در نتیجه موارد مشکل دار تشخیص داده شده و از گروه منفی کاذب خارج شده است. داده‌های این مطالعه با مطالعات دکتر برادی و همکاران (مربوط به گروه دکتر نیکولائیدس) در سال ۱۹۹۸ مطابقت دارد (۹).

در مطالعه دکتر کاگان و همکاران در سال ۲۰۰۹، در گروه دارای جنین مبتلا به سندرم داون در ۴۶,۷٪ موارد عدد NT بالای 99^{th} بوده و در ۳۰,۳٪ موارد هم میزان NT بین 95^{th} تا 99^{th} بوده است که با توجه به یافته‌های این مطالعه و مطالعه دکتر Souka و همکاران در انتها توصیه شده است که از آنجایی که شیوع اختلالات کروموزومی در این گروه از بیماران بین ۳,۵ تا ۳,۷٪ بوده و احتمال اختلالات ساختاری ۲,۵٪ (در گروه با NT پایین‌تر از 95^{th}، ۱,۶٪ می‌باشد) و احتمال اختلالات قلب و عروقی

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

٠,۵٪ اســت، بهتر اســت این افراد کاندید انجام تست‌های بیشتر برای بررسی اختلالات کروموزومی (به ویژه NIPT)، آنومالی اسکن و اکوکاردیوگرافی شوند (۶ و ۱۰).

توصیه نهایی: بنابراین طبق یافته‌های فوق نحوه پیگیری بیماران در پروتکل کشوری غربالگری سه ماهه اول می‌تواند به صورت ذیل انجام گردد:

۱- بیمارانــی که ریســک تســت غربالگری ســه ماهه اولشــان بیشتر و یا مساوی ۱:۵۰ شــده است: این بیماران تست غربالگری‌شــان مثبت بوده و کاندید انجام تست‌های تشخیصی (CVS) شوند.

تبصــره: در صــورت دسترســی بــه روش SNP - Array CGH (Chromosomal Microarray) بهتر است این cut-off تا ۱:۳۰۰ شود و همین طور روش SNP-Array CGH بهتر اســت برای زمانی که جنین یک اختلال ساختاری، NT افزایش یافته و یا اختلال رشد داخل رحمی (IUGR) داریم و یا یک ســابقه خانوادگی از عقب ماندگی‌های غیر وابسته به کروموزوم‌های شایع داریم، انجام شود.

۲- بیمارانی که میزان ادم ناحیه پس گردنشــان (NT) بیشــتر و مســاوی ۳,۵ میلی متر و یا میزان NT بالاتر از ۹۹ پرســانتایل سن جنین اســت: کاندید انجام تست‌های تشخیصی (CVS) شوند.

۳- بیمارانی که ریسک تست غربالگری سه ماهه اولشان بین ۱:۵۱ تا ۱:۲۵۰ شده است: کاندید تست NIPT شوند.

۴- بیمارانــی که ریســک تســت غربالگری‌شــان بین ۱:۲۵۱ تا ۱:۱۱۰۰ و همزمان نســبت MoM دو هورمون Free BhCG به PAPP-A بیشــتر از ۳ باشــد: کاندید انجام NIPT شوند.

۵- بیمارانی که ریسک تست غربالگری سه ماهه اولشان بیــن ۱:۲۵۱ تــا ۱:۱۱۰۰ و همزمان نســبت MoM دو هورمون Free BhCG به PAPP-A کمتر از ۳ باشــد: کاندید انجام تســت کواد مارکر و گزارش پروتکل ترکیبی (سکوئنشیال) شوند.

۶- بیمارانی که ریســک تست غربالگری سه ماهه اولشان کمتر از ۱:۱۱۰۰ شده: به عنوان گروه کم خطر قلمداد شوند و فقط یک AFP با محاســبه MoM در هفته ۱۶ برای رد اختلالات طناب عصبی و یا جداره دیواره شکمی و نیز یک آنومالی اســکن دقیق برای رد اختلالات ساختاری بدن در هفته ۱۸ تا ۲۰ توصیه شود.

تبصره: در صورت در دســترس بودن یک آنومالی اسکن بــا کیفیت بالا در هفته ۱۸ تا ۲۰ جهت رد اختلالات طناب عصبــی، می‌توان اندازه گیــری AFP را حذف نمود و این پروتکل فقط در زنان دارای BMI مساوی و یا بیشتر از ۴۰ و یا در موارد عدم دسترسی به آنومالی اسکن با کیفیت بالا اندازه گیری سطح سرمی AFP و محاسبه AFP MoM هنوز پیشنهاد می‌گردد.

۷- مواقعــی کــه NT در حد فاصل بیــن 95^{th} تا 99^{th} قرار دارد: انجــام NIPT برای رد اختــلالات کروموزومی شــایع، آنومالی اســکن بــرای رد اختلالات ســاختاری و اکوکاردیوگرافی بــرای رد اختلالات قلبی – عروقی توصیه می‌شــود. اگر این یافته با Tricuspid Regurgitation و یــا وجــود مــوج معکــوس در Ductus Venosus همــراه باشــد اکوکاردیوگرافــی در هفته‌هــای زودتــر (Early echocardiogram) ضروری خواهد بود.

تبصره ۱: به گروه‌های ذیل درخواست انجام تست NIPT به عنوان First Tier Screening توصیه می‌شود:

- وجود یک تســت غربالگری مثبت (مانند تســت‌های غربالگری ســه ماهه اول، دوم، اینتگریتد و یا سکوئنشیال) رجوع شود به تبصره ۲
- وجود یافته‌ای در ســونوگرافی که نشان دهنده افزایش ریسک اختلالات آنوپلوئیدی است.

مشــاهده حداقل یک یافته مثبت سونوگرافیک با اهمیت کم موســوم به Soft Markers به نفع آنومالی‌های شایع. درخواســت NIPT در چنین مواردی برای کاهش نگرانی مادر باردار، کاهش ســقط غیرقانونی و یا ســقط ناشــی از آمنیوســنتز غیر ضروری انجام می‌شود. این سافت مارکرها شامل موارد ذیل است:

-- ونتریکولومگالی خفیف (۹ تا ۱۱ میلی متر)

-- Short Long Bones (FL, HL < 5^{th} Percentile)

-- بینی هایپوپلاستیک (از هفته ۱۵ به بعد)

-- NF> 6 mm

-- Aberrant Right Subclavian Artery (ARSA)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

-- وجود Echogenic Bowel بعد از هفته ۱۸
-- پیلکتازی خفیف (بین ۵ تا ۱۰ میلی متر در هفته‌های ۱۸ تا ۲۰)
-- یا وجود حداقل دو سافت مارکر
● وجود سابقه قبلی داشتن جنین و یا فرزند مبتلا به تریزومی های شایع (بدون ترانسلوکیشن)

تبصره ۲: بهتر است وجود یک تست غربالگری مثبت کاندید انجام تست‌های تشخیصی شود به جز در موارد ذیل:
- زنانی که وحشت زیادی از نمونه گیری تست‌های تشخیصی مثل آمنیوسنتز و یا CVS دارند،
- زنانی که زیر بار ریسک سقط تست‌های تشخیصی نمی‌روند،
- زنانی که سابقه سقط مکرر دارند، به شرط آن که کاریوتایپ پدر و مادر نرمال باشد (علت سقط مکرر اختلالات کروموزومی نباشد)،
- زنانی که خونریزی واژینال دارند (تهدید به سقط هستند)،
- زنانی که Rh منفی هستند،
- زنانی که HIV و یا HCV مثبت هستند،
- زنانی که Hbe Ag مثبت دارند و یا HBV viral load > 1,000,000 copies/ml
- زنانی که جفت پایین دارند،
- زنانی که مالتیپل فیبروما دارند،
- زنانی که سابقه پارگی کیسه آب (PROM) دارند،
- مواردی که کشت آمنیوسیت ها موفقیت آمیز نمی‌باشد،
- مواردی که با یک جنین طلایی مواجه شده‌ایم.

جنین‌طلایی به جنینی گفته می‌شود که:
- بعد از چندین سال ناباروری حاصل شده است،
- از والدین با سن خیلی بالا حاصل شده است،
- حاصل استفاده از ART (Artificial Reproductive Technology) مثل IVF و یا ICSI می‌باشد.

References

1- Practice Bulletin: Screening for fetal Aneuploiy. ACOG & SMFM, May 2016; No.163: 1-15.

2- Perinatal Services BC Obstetric guideline: Prenatal Screening for Down Syndrome, Trisomy 18 and Open Neural Defects, 2020 ; Version 2:1-16.

3- Huang T, and et al. J Obstet Gynaecol Can, 2017 Sep; 39 (9): 742-9.

4- Kagan KO, and et al. Ultrasound Obstetric Gynecol, 2015; 45: 42-7.

5- Lindquist A, and et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Apr; 51(4): 487-92. doi: 10.1002/uog.18979.

6- Kagan KO, and et al. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009 Jul; 34(1): 14-8.

7- Cowans NJ, and et al. Prenat Diagn, 2009; 29: 578-81.

8- Vogel I, and et al. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018 Apr; 51(4): 480-6.

9- Brady AF,and et al. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. J Med Genet 1998; 35: 222–4.

10- Souka Ap, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, and Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. Am J Obstet Gynecol, 2005; 192: 1005-21.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]