

## مقایسه تست های Step-wise, Integrated & Contingent

ها، روش Sequential step\_wise (گام به گام) است که در آن تست سه ماهه اول انجام می شود و در صورت مثبت بودن جواب تست، بلافاصله تست های تشخیصی به بیمار توصیه می شود (Cuckle et al., 2001). با این روش امکان تشخیص زود هنگام برای بخش قابل توجهی از بارداریهای همراه با سندرم داون وجود دارد که برای بیمار ایمن تر و احتمال صدمه دیدن بیمار کمتر است. در این روش بیمارانی در ناحیه کم خطر قرار گرفته اند، برای انجام تست سه ماهه دوم ارسال میگردند. روش دیگر تست contingent است که مشابه روش قبلی است با این تفاوت که تنها گروهی که در ناحیه احتیاط (بین دو تریشلند) قرار میگیرند، جهت انجام تست سه ماهه دوم ارسال می گردند (Cuckle et al., 2004). روش های آماری نشان میدهد که روش گام به گام به اندازه Integrated کارآمد است اما کارآمدترین روش پیشنهادی تا به امروز، الگوریتم Contingent است. (Wright et al., 2004; Benn et al., 2005; Cuckle et al., 2005). تست های ترکیبی Integrated, Step-wise & Contingent هر سه نسبت به تست combined جواب دقیق تری میدهند اما به طور کلی تست contingent با نرخ شناسایی یکسان نسبت به دیگر تست های جامع از میزان مثبت کاذب کمتری برخوردار است. در مقاله ای که در سال 2011، Benn et al. بر روی 7292 زن باردار صورت گرفت، نرخ شناسایی و میزان مثبت کاذب در الگوریتم های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه در سه ماهه اول مارکرهای hCG، AFP، free beta، PAPP-A، NT و در سه ماهه دوم hCG، uE3 و اندازه گیری شد. بعد از انجام کاربوتایپ از تعداد فوق 21 مورد بارداری همراه با سندرم داون و 6 مورد بارداری همراه با تریزومی 18 دیده شد. نرخ شناسایی به دست آمده توسط پنل integrated برابر 90٪ (19٪ از 21 مورد) برای سندرم داون و 100٪

در غربالگری زنان باردار جهت انجام تست های تهاجمی پیش از تولد (در صورت مثبت بودن تریزومی ها)، سن مادر همراه با مارکرهای سرولوژیکی و اطلاعات سونو مورد ارزیابی قرار می گیرد. اگرچه غربالگری سه ماهه اول سندرم داون به دلیل مزایای تشخیص زود هنگام آن، به یک حقیقت کلینیکی تبدیل شده است اما کارآمدترین پروتکل ها، تستهایی است که ترکیبی از مارکرهای سه ماهه اول و سه ماهه دوم را در بر دارد. تست Sequential (متوالی) با ترکیبی از مارکرهای سه ماهه اول و دوم موجب شده است که نرخ شناسایی نسبت به هریک از سه ماهه های اول و دوم جهت تشخیص سندرم داون به میزان قابل توجهی افزایش یابد. تکنیک های غربالگری سرولوژیکی میتواند شامل ترکیبی از مارکرهای سه ماهه اول و دوم و ارائه یک ریسک در سه ماهه دوم همچون تست Integrated باشد (Wald et al., 1999, 2006, Guanciali Franchi et al., 2010) یا همچون تست Step-wise یا Contingent از روشی استفاده کند که ابتدا نتایج غربالگری سه ماهه اول به بیمار داده شود و سپس بخشی از این بیماران جهت انجام تست سه ماهه دوم انتخاب می شوند (Benn et al., 2010; Guanciali Franchi et al., 2007; et al., 2010). Integrated در سال 2003 به عنوان اولین نوع از تست ترکیبی متوالی پیشنهاد شد، این تست از ترکیب 2 مارکر NT و PAPP-A در سه ماهه اول و چهار مارکر hCG، AFP، uE3 و Inhibin-A در سه ماهه دوم به دست می آید (Wald et al., 2003). در این روش در سه ماهه اول، گزارشی به بیمار داده نمی شود و بعد از انجام تست سه ماهه دوم، یک گزارش بر مبنای نتایج سه ماهه اول و دوم به بیمار ارائه داده می شود. پس از تست Integrated دو تست متوالی دیگر پیشنهاد شد که در آن بر خلاف تست Integrated به بیمار بر اساس اطلاعات سه ماهه اول گزارش داده می شد. بنابراین تست Free Beta نیز در سه ماهه اول به همراه دو مارکر دیگر در محاسبه ریسک لحاظ می شود. یک از این روش

به طور کلی، در روش های Step-wise & Integrated تعداد زیادی از بیماران جهت انجام تست سه ماهه دوم ارسال می گردند. در حالیکه بیماران با ریسک منفی بسیار پایین و یا ریسک مثبت بسیار بالا به ندرت با انجام تست سه ماه دوم از مثبت به منفی و یا بالعکس تغییر می یابند. بر اساس مقاله های معتبر، با انجام تست Contingent تنها ۱۴٪ از بیماران جهت انجام تست سه ماهه دوم ارسال می گردند و نه تنها نرخ شناسایی کاهش نمی یابد بلکه میزان مثبت کاذب در بیماران کاهش می یابد. ضمن اینکه میزان منفی کاذب از نسبت به Integrated کاهش خواهد یافت. به نظر میرسد با توجه به نکات بیان شده در حال حاضر پنل Contingent هم از نظر اقتصادی و هم از نظر دقت جوابدهی، کارآمدترین روشی است که جهت انجام تست غربالگری پیشنهاد شده و مورد استفاده قرار می گیرد.

## REFERENCES

1. Paolo Guanciali, et al. 2011. Comparison of combined, stepwise sequential, contingent, and integrated screening in 7292 high-risk pregnant women. *Prenat Diagn* 2011; 31: 1077– 1081.
2. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. 2003. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 10(2): 56–104.
3. Cuckle H. 2001. Integrating Down's syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynaecol* 13(2): 175–181.
4. Cuckle H, Arbuzova S. 2004. Multianalyte maternal serum screening for chromosomal defects. In *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment* (5th edn), Milunsky A (ed.). Johns Hopkins University Press: Baltimore, USA; 795–835.
5. Wright D, Bradbury I, Benn P, Cuckle H, Ritchie K. 2004. Contingent screening for Down's syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening. *Prenat Diagn* 24(10): 762–766.
6. Benn P, Wright D, Cuckle H. 2005. Practical strategies in contingent sequential screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 25(8): 645–652.

برای تریزومی ۱۸ بود. میزان نرخ مثبت کاذب در این پنل ۳,۴٪ بوده و دو عدد منفی کاذب مشاهده شد. در حالی که با استفاده از تست Combined نرخ شناسایی ۸۱٪ و میزان مثبت کاذب ۴٪ می رسیم. بنابراین در مقایسه با تست integrated نرخ شناسایی ۹٪ کاهش و میزان مثبت کاذب ۰,۶٪ افزایش می یابد. با انجام تست Sequential، ۶۹۸۱ بیمار با نتیجه منفی و ۳۱۱ بیمار مثبت در سندرم داون در سه ماهه اول جهت انجام تست سه ماهه دوم ارسال می گردند که نتایج به دست آمده مشابه نتایج روش Integrated است و تنها تفاوت در انتشار و عدم انتشار نتایج در سه ماهه اول است. به طور کلی سه تفاوت عمده بین این دو تست وجود دارد:

۱. در تست Sequential، ۸۴٪ بارداریهای همراه با سندرم داون در سه ماهه اول شناسایی میشوند.
۲. در تست Sequential، برای گروهی که در سه ماهه اول مثبت گزارش داده شده اند شانس انجام زودتر تست های تشخیصی وجود دارد.
۳. نرخ مثبت کاذب به ۵,۲٪ نسبت به تست Integrated افزایش یافته است.

اگر تست Contingent برای این جمعیت انجام شود، تنها ۱۰۱۵ مورد از ۷۲۹۲ مورد، حدودا ۱۴٪ از این گروه جهت تست تریپل ارسال میشود. با این روش حدود ۵۲٪ (۱۱ از ۲۱ مورد) بیماران در سه ماهه اول با قراردادن تریشلد ۱:۳۰ شناسایی است. با افزایش این تریشلد امکان افزایش نرخ شناسایی در سه ماهه اول نیز وجود دارد اما به طبع آن نرخ مثبت کاذب افزایش مییابد. در سه ماهه دوم بارداری دیگر مثبت های شناسایی نشده در سه ماهه اول (۸ مورد از ۲۱) مشخص میگردند. نرخ مثبت کاذب در این روش نسبت به تست Integrated به ۲,۶٪ کاهش مییابد. به طور کلی تفاوت عمده بین این تست و تست Integrated عبارتست از:

۱. در تست Contingent، ۵۲٪ بارداریهای همراه با سندرم داون در سه ماهه اول شناسایی می شود.
۲. تنها ۱۳٪ بیماران برای تست ۳ ماهه دوم ارجاع داده می شوند.
۳. در این تست، برای گروهی که در سه ماهه اول مثبت گزارش داده شده اند شانس انجام زودتر تست های تشخیصی وجود دارد.

جدول زیر نرخ شناسایی و مثبت کاذب را در هر پروتکل بیان کرده است.