

غلامرضا هدایتی؛ کارشناس نظارت و ارزیابی،
مدیریت امور آزمایشگاه ها، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مروری کوتاه بر آزمایشات غربالگری سلامت جنین - بخش ۱

تریزومی ۲۱ (سندرم داون) از جمله اختلالات کروموزومی است که به جای ۴۶ کروموزوم ۴۷ کروموزوم دارد. وبه صورت تصادفی در هر بارداری اتفاق می افتد.

مقاله حاضر مروری بر آزمایش های غربالگری سلامت جنین، با توجه به شیوع نسبتا زیاد سندرم داون بوده و آزمایشات غربالگری می تواند در یافتن زنان در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به اختلالات کروموزومی کمک کننده باشد.

روش های گوناگون غربالگری برای شناسایی زنان باردار ابداع شده و در صورتی که نتایج تست غربالگری مثبت باشد، تست های ژنتیک پیش از تولد توصیه می شود. بیش از ۶۰ درصد خطاهای آزمایشگاهی، مربوط به مرحله

نام آزمایش	زمان ارزیابی	میزان ارزش تشخیصی
AFP ALONE	> 15 weeks	20%
AFP & hCG	>15 weeks	60%
AFP,hCG,uE3	>15 weeks	65-70%
AFP,hCG,uE3,Inhibin A	>15 weeks	70-75%

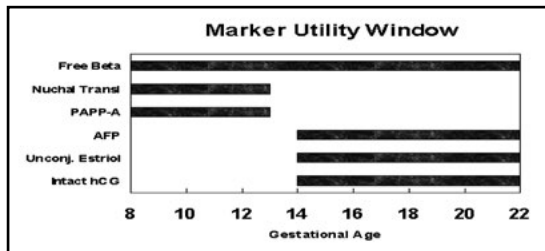
آزمایشات غربالگری ناهنجاری جنین

«آلفا - فیتوپروتئین (AFP) پروتئین اصلی سرم در جنین است. در اوایل حاملگی کیسه زرده جنین و در مراحل بعدی حاملگی دستگاه گوارش و کبد جنین، این گلیکوپروتئین را تولید می کنند. تا هفته ۱۳ غلظت AFP به طور ثابت هم در سرم مادر و هم در مایع آمنیون افزایش می یابد و پس از آن بسرعت از میزان آن کاسته می شود. پس از آن AFP با مقادیری که به طور ثابت افزایش می یابد در سرم مادر یافت می شود. در جنین مبتلا به نقص لوله عصبی، نشت AFP به مایع آمنیون، باعث می شود AFP سرم مادر نیز افزایش یابد. به جهت ضرورت آگاهی والدین برای انتخاب غربالگری ناهنجاری جنین و محدودیت زمان اخذ معجز سقط قانونی، انجام آزمایشات برای کاهش بیماری های مادرزادی با آزمایشات غربالگری ناهنجاری جنین یا تست های تشخیصی ناهنجاری های جنین (امنیوسنتز و CVS) انجام می گیرد. - سه ماهه اول بارداری یا سه ماهه دوم بارداری (۱. دابل مارکر ۲. تریپل یا کواد مارکر ۳. آلفا فیتوپروتئین)

پیش از آزمایش است و اگر نمونه ای نامناسب باشد با بهترین دستگاه ها و کارکنان هم نمی توان از آن نمونه، نتیجه درستی کسب نمود. برای همین، آزمایش دهنده باید با شرایط و آمادگی کامل به آزمایشگاه بیاید و «شرایط لازم برای نمونه گیری» را داشته باشد. موثرترین راهکار برای یافتن خطاهای قبل از انالیز و مهار آنها و جلوگیری از تداخلات، گرفتن شرح حال از بیماران است.

- تست های غربالگری تست های تشخیصی نبوده و غربالگری جنین در دوران بارداری اهمیت دارد.
- باید تست تشخیصی در مورد کسانی که تست غربالگری آنها مثبت می شود، وجود داشته باشد.
- مقرون به صرفه و کم خطر بوده و درمان مشخصی در مورد بیمارانی که تشخیص داده می شوند، وجود داشته باشد.
- ناهنجاری های مادر زادی (ناهنجاری کروموزومی و نقایص لوله عصبی) علت اصلی مرگ و میر دوره نوزادی محسوب می شود. با انجام غربالگری ناهنجاری جنین برخی از اختلالات کروموزومی و نقایص لوله عصبی کشف می شود.

* مارکرها در بارداری



نحوه غربالگری در سه ماهه اول combined test
غربالگری سه ماهه اول از هفته ۱۳ تا ۱۰ با اندازه گیری سطح سرمی Free B-HCG و PAPP-A انجام می شود:

free β hCG (human chorionic gonadotropin)
PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A)

آنالیت های NT (nuchal translucency) سونوگرافی استاندارد

آنالیت های سرم شامل HCG (یا B-HCG آزاد) و PAPP-A هستند. در سه ماهه اول در صورت ابتلای جنین به سندرم داون F-BhCG سرم بالاتر و میزان PAPP-A پائینتر خواهد بود. Free B-hCG، فرم آزاد B-hCG که از تروفوبلاست جنین ترشح شده و مانع تحلیل جسم زرد در بارداری می گردد. در سه ماهه اول نسبت به B-hCG صحت بیشتری برای شناسایی سندرم داون دارد. Free B-hCG، در سندرم داون افزایش و در سندرم ادوارد کاهش پیدا می کند.

PAPP-A، از طریق تروفوبلاست جنینی به ویژه خارج پری تولید می شود. در سندرم داون و در سندرم ادوارد کاهش می یابد.

نتایج غربالگری

- ۱- ریسک پایین: پایین بودن احتمال وقوع سندرم داون، عدم نیازه انجام روش های تشخیصی تهاجمی (آمنیوسنتز یا CVS)
- ۲- ریسک بالا و مثبت: به معنای ابتلای جنین به سندرم داون نیست. ولی برای تشخیص قطعی نیازه انجام روش های تشخیصی تهاجمی (آمنیوسنتز یا CVS) است.

نوع تریزومی	Free B-hCG	PAPP-A
(سندرم داون) تریزومی ۲۱	↑	↓
تریزومی ۱۸/۱۳	↓	↓

سندرم داون: از شایع ترین اختلالات کروموزومی شناخته شده و یکی از علل مهم عقب ماندگی ذهنی در کودکان که اولین بار توسط جان لنگدون داون (۱۸۶۶) گزارش شد. افراد مبتلا، پوستی شکننده (انعطاف پذیری کم) و با صورت پهن تر و بزرگ تر نسبت به اندام ها و بینی کوچک در ظاهر و ضریب هوشی پائین تر از مشخصات این بیماری است. علت سندرم داون، وجود یک اختلال ژنتیکی که علت آن سه تایی شدن کروموزوم ۲۱ است. این افراد به جای ۴۶ کروموزوم ۴۷ کروموزوم دارند. حتی اگر سابقه فامیلی، خانوادگی یا زایمان قبلی نباشد، احتمال وقوع سندرم داون با افزایش سن افزایش می یابد.

سندرم ترنر: در این ناهنجاری کروموزومی، نوزاد دختر به جای دو کروموزوم جنسی X تنها یک کروموزوم X دارد و یا اینکه یکی از کروموزوم های X آنها ناقص است. تقریباً از هر ۲۰۰۰ تا ۲۵۰۰ نوزاد دختر یکی با این سندرم متولد می شود. سندرم ترنر نیز توسط آمنیوسنتز یا CVS در دوران بارداری قابل تشخیص است.

• در میان سیگاری ها سطوح F-BhCG و PAPP-A و UE3 کاهش و میزان AFP و Inhibin A افزایش پیدا می کند.

آنالیت هایی مورد ارزیابی برای غربالگری جنینور کلی
A-PPAP: پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی - (Pregnancy-associated plasma protein A)

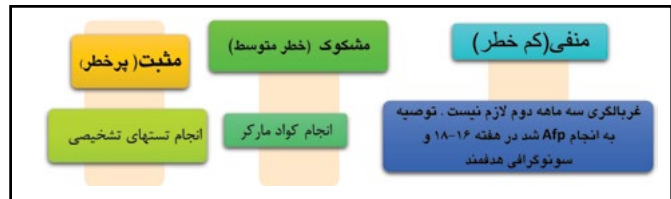
F-BhCG زیر واحد بتای گنادوتروپین کوریونی انسانی. این هورمون از سلول های تروفوبلاست ترشح می شود. سطح این هورمون در بارداری های توام با سندرم داون افزایش می یابد.
• UE3: استریول غیرکونژوگه، در جفت، کبد و آدرنال جنین سنتز می شود.

• inh: اینهیپین دایمری آلفا، گلیکوپروتئین مترشح از جفت، سطح آن در هفته های ۱۵ تا ۲۰ حاملگی تقریباً ثابت بوده و بعد از آن با شیب بسیار کم تا اواخر بارداری افزایش می یابد. مقدار آن در جنین های مبتلا به سندرم داون افزایش یافته و به طور متوسط به دو برابر مقدار آن در جنین های سالم می رسد. در جنین های مبتلا به تریزومی ۱۸ مقدار آن کاهش می یابد.

*اهداف غربالگری در سه ماهه اول، امکان شناخت زودرس بیماری های مهلک مانند ناهنجاری های قلبی و... در جنین را فراهم می کند.

نتایج غربالگری در سه ماهه اول

- کم خطر: احتمال وقوع ناهنجاری کم است، در نتیجه روش های تهاجمی و غربالگری سه ماهه دوم نیازی نیست.
- در معرض خطر: در همان آزمایشگاه، آزمایشات غربالگری سه ماهه دوم انجام شود تا جواب هر دو مبنای تصمیم گیری قرار گیرد.



- پر خطر: در اسرع وقت بررسی تکمیلی با روش های تهاجمی

تصمیم گیری بر اساس جواب غربالگری سه ماهه اول

- * غربالگری جنین در سه ماهه اول بارداری توصیه می شود زیرا حساسیت بیشتری دارد.
- اگر خانم بارداری پس از ۱۳ هفته و ۶ روز بارداری مراجعه نماید پس از مشاوره، غربالگری سه ماهه دوم درخواست می شود. نحوه غربالگری در سه ماهه دوم Quad marker که بهترین زمان انجام، هفته ۱۵ تا ۱۷ بارداری است.
- شامل آنالیز تست های زیر:

freeβhCG (human chorionic gonadotropin)
AFP(alpha-fetoprotein)
uE3(unconjugated estriol)
Inhibin A

نتایج غربالگری در سه ماهه دوم

انومالی	AFP	BHCG	UE3	Inhibin A
(سندرم داون) تریزومی ۲۱	↓	↑	↓	↑
تریزومی ۱۸	↓	↓	↓	↑

- کم خطر: احتمال وقوع ناهنجاری های مورد بررسی کم است.
- پرخطر: آمنیوسنتز ضروری است.

نکته: غربالگری سه ماهه دوم بارداری پس از هفته ۱۸ بارداری توصیه نمی شود.

هدف این مقاله، در جهت تعیین بهترین آزمایشاتی است که در زمان مناسب با ارزش تشخیصی بالا، کمترین خطر و بالاترین حساسیت را داشته باشد. تصمیم گیری انجام آزمایش قبل از تولد و اینکه از نتایج آزمایش های غربالگری، در ختم قانونی بارداری یا مراقبت های پزشکی که ممکن است کودک به آن نیاز داشته باشد والدین برنامه ریزی کنند.

به یاد داشته باشیم هدف انجام آزمایشات پیش از تولد و شناسایی اختلالات دوره جنینی، ایجاد محدوده ای از انتخاب های آگاهانه برای زوج هایی است که در معرض خطر احتمالی به دنیا آوردن کودکی با نوعی اختلال هستند. یک آزمایش غربالگری مثبت، فقط به ما می گوید که مراجعه کننده در معرض خطر بیشتری برای تولد نوزاد مبتلا به سندرم داون یا یک آنیوپلوئیدی دیگر قرار دارد. حال برای نتیجه مطمئن تر، باید یک آزمایش تشخیصی انجام گردد. در حال حاضر، تست های غربالگری نسبت به تست های تهاجمی بیشتر مورد توجه هستند.

منابع:

1. Nicolaidis KH. Serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018.
2. Haddow JE, Knight GJ, Williams J, Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 2019.
3. Spencer K, Liao AW, Nicolaidis KH. The influence of fetal sex in screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2020.