

## پنتا مارگر (پنتا اسکرین) جدیدترین پروتکل غربالگری سندرم داون



دکتر مهدی طاهری امین

### تاریخچه غربالگری سندرم داون

در سال ۱۹۷۲، دکتر بروک و همکارانش دریافتند که ابتلاء جنین به NTDS با افزایش غلظت العافتو پروتئین در سرم مادر می‌شود. بنابراین در اواخر دهه ۷۰ میلادی اندازه‌گیری سطح العافتو پروتئین در سرم مادر به عنوان تست غربالگری NTDS معرفی شد.

در سال ۱۹۸۴ مشخص شد، کاهش العافتو پروتئین در جنین‌های مبتلاء به سندرم داون را می‌توان به عنوان مارگری برای غربالگری مورد استفاده قرار داد. در همان سال‌ها نیز ارتباط بین سطح بالای hCG و سطح پایین استریول آزاد در خون مادر با وجود سندرم داون مشخص گردید و در سال ۱۹۸۸ تست آپیل مارگر که در آن سطح العافتو پروتئین، hCG و استریول آزاد خون مادر برای تعیین ریسک سندرم داون، اریزومی ۱۸ و NTDS اندازه‌گیری می‌شود، ابداع شد. نرخ تشخیص این تست برای سندرم داون حدود ۶۷٪ و نرخ مثبت کاذب آن ۵٪ است (۱/۵ از تمام کسانی که تست آپیل مارگر برای آنان انجام می‌شود جواب مثبت دریافت می‌کنند).

در سال ۱۹۹۲ دکتر نیکولایس و همکارانش ارزش اندازه‌گیری چین پمٹ گردن جنین را در ارزیابی ریسک سندرم داون اثبات کردند. این یافته بر مبنای وجود امز زیر جلدی در جنین‌های مبتلاء به سندرم داون دستور بود. در همان زمان دانشمندان دریافتند که مارگرهای بیوشیمیایی PAPP-A و hCG-β آزاد نیز دارای ویژگی و حساسیت قابل قبولی برای غربالگری سندرم داون در سه ماهه اول بارداری هستند. تستی که بر اساس اندازه‌گیری دو مارگر بیوشیمیایی PAPP-A و hCG-β آزاد برای غربالگری سندرم داون استفاده می‌شد به تست دوگانه یا قابل مارگر موسوم بود و در صورتی که علاوه بر اندازه‌گیری مارگرهای بیوشیمیایی، مارگر NT نیز اندازه‌گیری شده و در محاسبه ریسک از آن استفاده گردد، تست حاصل غربالگری دولم سه ماهه اول خوانده می‌شود. در پروتکل قادر به تعیین ریسک سندرم داون، اریزومی ۱۸ و اریزومی ۱۲ هستند، گرچه هیچ کدام قادر به غربالگری NTDS نیستند. نرخ تشخیصی تست قابل مارگر و غربالگری دولم سه ماهه اول برای سندرم داون به ترتیب ۶۷٪ و ۸۵٪ است.

دانش برای یافتن مارگرهای جدید جهت غربالگری سندرم داون ادامه یافت تا این که در سال ۱۹۹۸ ارزش اندازه‌گیری مارگر Inhibin A در خون مادر برای ارزیابی ریسک سندرم داون اثبات گردید. با اضافه کردن این مارگر به تست آپیل مارگر، تست غربالگری جدیدی موسوم به تست کواد مارگر (= کوادراپل مارگر) ابداع گردید. نرخ تشخیصی تست کواد مارگر برای سندرم داون ۷۷٪ است.

در سال ۲۰۰۲ تست اینتگریتد یا «یکپارچه» که متشکل از مارگرهای NT و PAPP-A در سه ماهه اول و مارگرهای تست کواد مارگر در سه ماهه دوم بود معرفی شد. نرخ تشخیصی این روش برای سندرم داون حدود ۹۲٪ است. در صورتی که اندازه‌گیری NT از غربالگری اینتگریتد حذف شود تست جدید سرم اینتگریتد خوانده می‌شود و نرخ تشخیصی آن برای سندرم داون به ۸۵٪ کاهش می‌یابد.

از آغاز قرن بیست و یکم نیز الاش‌های فراوانی برای یافتن سایر مارگرهای بارزیش در غربالگری سندرم داون صورت پذیرفت که منجر به یافتن چند مارگر جدید و در پی آن ابداع چند روش نوین برای غربالگری سندرم داون گردید.

البته مارکر مفروض مزبور در حال حاضر برای سندرم داون وجود ندارد، اما مارکرهای متعددی هستند که سطح آن هادر دو جمعیت ملاران دارای چنین نرمال و ملاران دارای چنین مبتلا به سندرم داون متفاوت است با وجودی که توزیع سطح این مارکرها در دو جمعیت سالم و مبتلا به یکدیگر همپوشی دارد.

به عنوان مثال تصویر شماره دو توزیع مارکر AFP در دو جمعیت ملاران دارای چنین نرمال و ملاران دارای چنین مبتلا به سندرم داون را نشان می‌دهد. همان گونه که مشاهده می‌شود توزیع سطح این مارکر در جمعیت مبتلا کمتر از جمعیت نرمال است. این مارکر به تنهایی مارکر مناسبی برای غربالگری سندرم داون نیست، بدین دلیل که توزیع سطح آن در دو جمعیت نرمال و مبتلا، همپوشی زیادی دارد. این بدان معنی است که سطح AFP در بسیاری از موارد، در دو جمعیت نرمال و مبتلا تفاوت معناداری ندارد و تنها در صورتی که سطح آن بسیار زیاد و یا بسیار کم باشد می‌تواند دو جمعیت را با نرخ تشخیص قابل قبولی از یکدیگر جدا سازد.

این همپوشی همچنین باعث بروز موارد مثبت کاذب و منفی کاذب هنگام قضاوت در مورد وجود یا عدم وجود سندرم داون بر اساس سطح مارکر نیز می‌شود. در مورد AFP هر چه مقادیر بیشتری به عنوان سطح تفکیک کننده، ملاک قضاوت قرار گیرد، باعث بروز موارد مثبت کاذب بیشتر و همچنین نرخ تشخیص بیشتر سندرم داون می‌شود. هر چه مقادیر کمتری به عنوان سطح تفکیک کننده ملاک قضاوت قرار گیرد سبب بروز موارد مثبت کاذب کمتر و نیز نرخ تشخیص کمتر می‌شود.

در صورتی که سطحی از AFP به عنوان سطح تفکیک کننده ملاک قرار گیرد که در آن سطح، موارد مثبت کاذب ۵٪ باشد، نرخ تشخیص AFP برای سندرم داون تنها حدود ۴۰٪ خواهد بود.

بر این مبنای پروتکل‌های غربالگری سندرم داون همواره تلاش بر آن بوده است تا از ترکیب مارکرها استفاده شود. هنگام قضاوت بر سر وجود یا عدم وجود یک اختلال در پروتکل‌های غربالگری، هر چه از مارکرهای بیشتری استفاده شود (مشروط به این که شرایط یک مارکر مناسب را داشته باشند) نرخ تشخیص تست افزایش می‌یابد. به همین دلیل نرخ تشخیص تریپل مارکر نسبت به AFP بیشتر بوده و به همین دلیل نیز نرخ تشخیص کوآد مارکر نسبت به تریپل مارکر بیشتر است.

## ویژگی‌های یک مارکر مناسب برای غربالگری

لیس غربالگری بر اندازه‌گیری مارکرهایی استوار است که اولاً با وجود یک اختلال در جمعیت مورد مطالعه مرتبط باشند و ثانياً سطح آن‌ها در جمعیت نرمال و جمعیت دچار اختلال متفاوت باشد. بررسی مارکرهای غربالگری از آنجا نباید با انجام آزمایش نوام باشد. به عنوان مثال سن مادر که در گذشته به عنوان یک مارکر برای غربالگری سندرم داون به کار می‌رفت، به خودی خود و بدون نیاز به انجام آزمایش، دو گروه پرخطر و کمخطر را از یکدیگر جدا می‌کرد، گرچه این مارکر نرخ تشخیص اندکی برای سندرم داون داشت (۲۰٪) به دلیل این که ۸۰٪ از چنین‌های مبتلا به سندرم داون از ملاران زیر ۳۵ سال متولد می‌شوند.

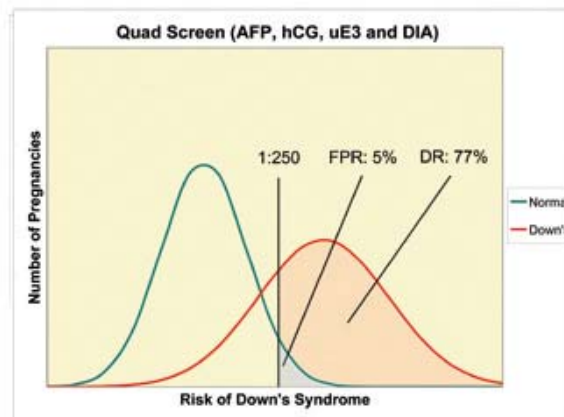
زمانی یک مارکر، مارکر غربالگری مناسب تلقی می‌شود که دارای دو ویژگی اصلی زیر باشد:

(۱) میزان آن در دو جمعیت نرمال و غیر نرمال متفاوت باشد (در این حاستح سرمی مارکر در ملاران دارای چنین نرمال و ملاران دارای چنین مبتلا به سندرم داون).

(۲) بتواند با دقت زیاد، در سطح گسترده و با هزینه قابل قبول (مناسب) اندازه‌گیری شود.

به عبارت دیگر کارآمد و مقرون به صرفه باشد. هر چه سطح یک مارکر در دو جمعیت نرمال و غیر نرمال اختلاف بیشتری داشته باشد، مارکر کارآمدتری محسوب می‌شود.

تصویر شماره ۱: توزیع سطح سرمی یک مارکر فرضی با کارآمدی ۱۰۰٪



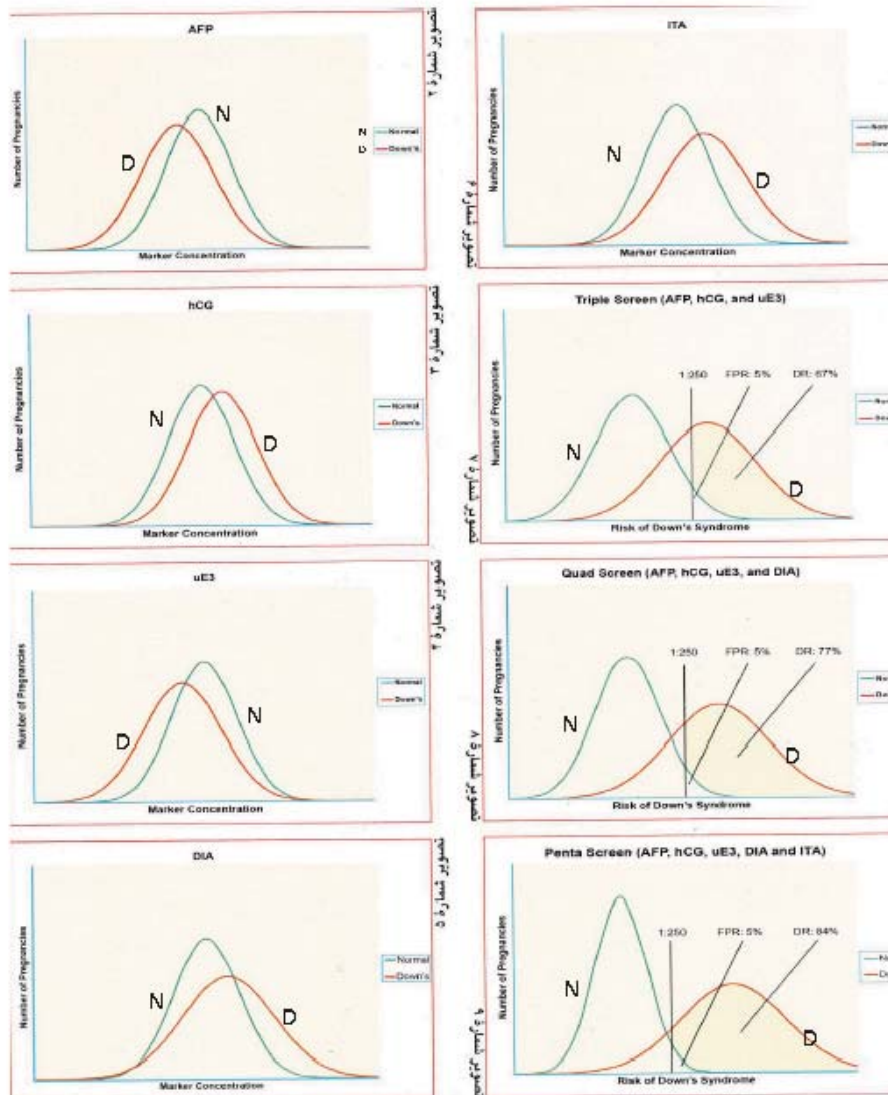
تصویر شماره یک توزیع سطح سرمی یک مارکر فرضی با کارآمدی ۱۰۰٪ را در دو جمعیت نرمال و غیر نرمال نشان می‌دهد. از آنجا که توزیع سطح این مارکر در دو جمعیت نرمال و غیر نرمال هیچ گونه همپوشی با یکدیگر ندارد اگر میزان این مارکر از سطح تفکیک کننده (cut off) بیشتر باشد نشان دهنده غیر نرمال بودن وضعیت و در صورتی که از سطح تفکیک کننده کمتر باشد نشانگر نرمال بودن وضعیت است. نرخ تشخیص این مارکر فرضی تقریباً ۱۰۰٪ است.

تصویر شماره پنج توزیع سطح مارکر Inhibin A را در دو جمعیت زرمال و مبتلاء نشان می‌دهد. سطح Inhibin A در بارداری‌های متأثر از سندرم داون بیشتر است، لذا این مارکر نیز همگند سایر مارکرها به فتهایی مارکری متلب برای غربالگری سندرم داون نیست. هنگامی که مارکر مزبور با مارکرهاي hCG, AFP و استریول آزاد تلافیق شود (تست کواد مارکر)، ریسک به دست آمده برای سندرم داون در دو جمعیت زرمال و مبتلاء باز هم فاصله بیشتری از یکدیگر می‌گیرد (افزایش بیشتر فرخ تشخیص و کاهش موارد مثبت کاذب) (تصویر شماره هشت).

در صورتی که در قرابتد غربالگری، مارکر hCG را به مارکر AFP بیفزاییم به وضعیت بهتری دست خواهیم یافت. تصویر شماره سه توزیع سطح hCG در دو جمعیت زرمال و مبتلاء به سندرم داون را نشان می‌دهد.

همان گونه که مشاهده می‌شود مارکر hCG، که سطح آن در سرم مادران دارای جتین مبتلاء به سندرم داون بیشتر است، نیز به فتهایی مارکری متلب برای غربالگری سندرم داون نیست، اما زمانی که این مارکر با مارکر AFP تلافیق شود، ریسک سندرم داون محاسبه شده برای دو جمعیت زرمال

و مبتلاء فاصله بیشتری از هم می‌گیرد. در صورتی که به مجموعه دو مارکر AFP و hCG، مارکر استریول آزاد (تصویر شماره چهار) را که سطح آن در بارداری متأثر از سندرم داون کمتر است، بیفزاییم (تست تریپل مارکر)، ریسک سندرم داون به دست آمده برای دو جمعیت زرمال و مبتلاء از یکدیگر فاصله بیشتری می‌گیرد (افزایش فرخ تشخیص و کاهش موارد مثبت کاذب) (تصویر شماره هفت).



## استریول غیر کوئز وگه (uE3)

استریول غیر کوئز وگه در جفت، کبد و آدرنال جنین سنتز می‌شود. کلاسترول (با منشأ خون مادر) در آدرنال جنین به پرگنولون و سپس DHEA تبدیل می‌شود. DHEA آن گاه در کبد هیدروکسیلاسه شده و به ۱۶-هیدروکسی DHEA تبدیل می‌شود. ترکیب اخیر به استریول آزاد تبدیل شده و وارد گردش خون می‌گردد. این ترکیب در کبد مادر با گلوکوکورتیکوئید وگه شده و از طریق کلیه دفع می‌شود. میزان استریول آزاد تا اواخر دوره بارداری افزایش می‌یابد سطح استریول آزاد خون مادر در بارداری متأثر از سندرم داون کمتر از حد معمول است.

## Inhibin A (DIA)

Inhibin A یک گلیکوپروتئین متشکل از دو زیر واحد A و B است که از تخمدان‌ها و جفت ترشح می‌شود. سطح آن در سه ماهه اول بارداری افزایش می‌یابد و در سه ماهه دوم رو به کاهش می‌گذارد و سپس در سه ماهه سوم مجدداً افزایش می‌یابد. سطح Inhibin A در بارداری‌های متأثر از سندرم داون بیشتر از حد معمول است. سطح Inhibin A در مادرانی که در معرض ریسک بالای پرماکلامیسی هستند نیز افزایش می‌یابد.

## Invasive Trophoblast Antigen (ITA)

ITA یک واریانت فنڈی شده از hCG با زنجیره‌های حلیه اولیگو ساکارییدی بیشتر است. ITA توسط سلول‌های کم تمایز یافته با سلول‌های تروفوبلاست نهایمی تولید می‌شود. تولید ITA مستقل از تولید hCG است که از سلول‌های سنسیتیوئر تروفوبلاست ترشح می‌شود. سطح ITA در اوایل بارداری به سرعت افزایش یافته در هفته نهم بارداری به حداکثر می‌رسد و سپس رو به کاهش می‌گذارد. نسبت ITA به کل hCG در هفته‌های ۴ تا ۶ بارداری حدود ۱٪، در هفته‌های ۶ تا ۸ بارداری حدود ۱۱٪، در ماه سوم بارداری حدود ۲۹٪ و در سه ماهه سوم بارداری حدود ۲٪ است. سطح ITA در بارداری‌های متأثر از سندرم داون بیشتر از حد معمول است.

## پنتا مارکر (پنتا اسکریبن)

همان‌طور که گفته شد در دو دهه اخیر همواره سعی بر آن بوده است تا با افزودن مارکرهای کارآمد جدید به پروتکل‌های غربالگری موجود، نرخ تشخیص این پروتکل‌ها برای سندرم داون افزایش یابد. در این روند نرخ تشخیص سندرم داون از سال ۱۹۸۴ تا سال ۲۰۰۰ از ۷۴٪ (برای تست AFP) به ۸۵٪ (برای غربالگری نوآم سه ماهه اول) افزایش یافت و پس از آن با ترکیب مارکرهای سه ماهه اول و سه ماهه دوم، نرخ مزبور به ۹۲٪ رسید. از جدیدترین مارکرهایی که در سه ماهه دوم بارداری برای غربالگری سندرم داون کشف شده، مارکری به نام ITA است. اهمیت و ارزش این مارکر برای غربالگری سندرم داون اولین بار در سال ۱۹۹۹ توسط دکتر کول و همکارانش به اثبات رسید و از آن پس مطالعات کلینیکی بسیاری توسط سایر دانشمندان در نقاط مختلف دنیا در راستای اثبات کارآمد بودن این مارکر برای غربالگری سندرم داون صورت پذیرفت.

تمامی مطالعات مورد اشاره مؤید این نکته بودند که اضافه کردن مارکر ITA به تست کوآد مارکر به میزان ۶ تا ۷٪ نرخ تشخیص سندرم داون را افزایش می‌دهد و بر این مبنای سرانجام در اواخر ۲۰۰۶ این مارکر به صورت رسمی به تست کوآد مارکر اضافه شد و تست جدید، پنتا مارکر یا پنتا اسکریبن نام گرفت. تست پنتا مارکر شامل اندازه‌گیری AFP، hCG، استریول آزاد (uE3)، Inhibin A و ITA است. نرخ تشخیص پنتا مارکر برای سندرم داون بیشترین نرخ تشخیص در میان تمام پروتکل‌های غربالگری سه ماهه دوم بوده و برابر با ۸۴٪ است.

## آلفا فتو پروتئین (AFP)

آلفا فتو پروتئین یک آنکوفتال پروتئین مشابه با آلبومین است که ابتدا در کیسه زرده و سپس در کبد جنین سنتز می‌شود. مقداری از آلفا فتو پروتئین سنتز شده از طریق جفت وارد گردش خون مادر می‌گردد. میزان این ماده تا اواخر سه ماهه دوم بارداری افزایش می‌یابد و پس از آن رو به کاهش گذاشته، جای خود را به آلبومین می‌دهد. سطح آلفا فتو پروتئین خون مادر در بارداری‌های متأثر از سندرم داون کمتر از حد معمول است.

## کور یونیک گونادوتروپین انسانی (hCG)

hCG نخستین فرآورده قابل اندازه‌گیری بارداری است و در هفته‌های اول بارداری غلظت آن تقریباً روزانه دو برابر می‌شود و در هفته‌های ۱۰ تا ۱۲ بارداری به حدود ۱۰۰۰۰۰ mIU/ml می‌رسد و سپس تا اواخر دوره بارداری رو به کاهش می‌گذارد به نحوی که در سه ماهه سوم بارداری به حدود ۱۰۰۰۰ mIU/ml می‌رسد. غلظت hCG در گردش خون جنین کمتر از ۱٪ مقدار آن در گردش خون مادر است. مطالعات گوناگون نشان داده‌اند که hCG خون جنین اهمیت فراوانی در تکامل آدرنال و غوندهای جنین در سه ماهه دوم بارداری دارد. سطح hCG خون مادر در بارداری‌های متأثر از سندرم داون بیشتر از حد معمول است.

نصوب شماره شش توزیع سطح مارکر ITA در دو جمعیت بارداری‌های نرمال و بارداری‌های متأثر از سندرم داون را نشان می‌دهد. این مارکر نیز به نهایه مارکری مناسب برای غربالگری سندرم داون نیست اما زمانی که با مارکرهای AFP، hCG، استریول آزاد و Inhibin A تلفیق شود، ریسک به دست آمده برای سندرم داون در دو جمعیت باردار نرمال و باردار مبتلا به فصله بسیار زیادی از یکدیگر می‌یابد و این امر به معنای افزایش هر چه بیشتر نرخ تشخیص و کاهش موارد مثبت کاذب است (تصویر شماره ۳).

همان‌گونه که ذکر شد نرخ تشخیصی تست پنتا اسکریپن برای سندرم داون حدود ۸۴٪ است که بیشترین نرخ تشخیصی در میان تمامی تست‌های غربالگری سه ماهه دوم بارداری محسوب می‌شود. تست مزبور از هفته ۱۴ تا ۲۲ بارداری قابل انجام است گرچه بهترین زمان برای انجام این تست هفته‌های ۱۵ تا ۲۰ بارداری است. در ایران بهترین زمان برای انجام تست‌های غربالگری سه ماهه دوم، هفته ۱۵ بارداری است.

### اساس محاسبه ریسک در تست پنتا مارکر

ابتدا مقادیر اندازه‌گیری شده مارکرها در تست پنتا مارکر با مدین‌های جمعیت در آن سن بارداری مقایسه شده و نتایج به صورت MoM نشان داده می‌شود:

(مدین هفته و روز بارداری ۱ میزان اندازه‌گیری شده مارکر = MoM) سپس احتمال وجود تریزومی ۲۱ از روی محاسبات آماری انجام شده بر روی MoMها، سن مادر و پارامترهای دیگر محاسبه می‌شود. MoMهای به دست آمده از نتایج آزمایش MoMهای خام هستند و باید با در نظر گرفتن پارامترهایی همچون وزن، دیابت، بارداری‌های دوفلو و غیره اصلاح شوند تا MoMهای تصحیح شده به دست آیند و سپس در محاسبات آماری مورد استفاده قرار گیرند. در صورتی که MoMها اصلاح نشوند ریسک صحیحی برای بیمار به دست نخواهد آمد.

نکته بسیار مهم در مورد MoMها این است که به دست آوردن MoM برای یک بیمار باید با استفاده از مدین‌های همان جامعه

صورت پذیرد و اگر برای انجام این کار از مدین‌های جوامع دیگر استفاده شود، ریسک صحیحی برای سندرم داون محاسبه نخواهد شد. به همین دلیل نمی‌توان از مدین‌های به دست آمده در سایر کشورها برای تعیین MoM در ایران استفاده کرد.

از آن‌جا که میزان هر پنج مارکر اندازه‌گیری شده در تست پنتا مارکر در روزها و هفته‌های مختلف بارداری تغییر می‌یابد، بنابراین برای رسیدن به MoM صحیح باید سن بارداری دقیقاً مشخص باشد.

در این رستاسونوگرافی دقیق‌ترین روش برای تعیین سن بارداری است (در صورتی که LMP به‌طور دقیق مشخص نباشد). انجام سونوگرافی از نظر دیگری نیز اهمیت فراوانی دارد و آن حصول اطمینان از زنده بودن جنین است.

در صورت زنده نبودن جنین تمامی مارکرها کاهش یافته و ریسک ابتلاء به صورت مثبت‌الیه محاسبه می‌شود. ریسک تفکیک کننده در تست پنتا مارکر همانند تست کواد مارکر ۱:۲۵۰ است.

### احتمال مبتلاء بودن جنین در صورت مثبت بودن جواب تست غربالگری

احتمال مبتلاء بودن جنین، در صورت دلشتن جواب مثبت در غربالگری و یا OAPR، همان‌گونه که از نام آن برمی‌آید احتمال مبتلاء بودن جنین به یک ناهنجاری خاص (در اینجا سندرم داون) است. در صورتی که نتیجه غربالگری برای آن ناهنجاری مثبت باشد به هیچ عنوان نباید انتظار دلشت تمام و یا درصد زیادی از کسانی که نتیجه تست‌های غربالگری آنان مثبت است، دارای جنین‌های مبتلاء باشند. OAPR به صورت ۱:۱۱۱ نشان داده می‌شود. به عنوان مثال اگر OAPR برای یک پروتکل غربالگری سندرم داون ۱:۲۰ باشد بدان معنا است که از هر بیست نفری که نتیجه تست غربالگری آنها مثبت است تنها یک نفر دارای جنین مبتلاء به سندرم داون است. OAPR شاخصی از ارزش پیشگویی مثبت یک تست غربالگری است. ارزش پیشگویی مثبت به صورت درصد بیان می‌شود.

در پایان لازم به یادآوری است که کالچ طب زنان و زایمان آمریکا در سال ۲۰۰۷ رسماً توصیه کرد که تمامی زنان باردار، صرف نظر از سن آنان، مورد آزمون‌های غربالگری سندرم داون قرار گیرند.

\* نرخ تشخیص هنگامی که مثبت کتاب ۵/۵ باشد

نرخ تشخیص *	پروتکل غربالگری
۴۲٪	سن و AFP
۶۰٪	سن، AFP و hCG
۶۷٪	uE3 و AFP، hCG (Triple Screen)
۷۷٪	Inhibin A (Quad Screen) و AFP، hCG، uE3
۸۴٪	ITa و AFP، hCG، uE3، Inhibin A (Penta Screen)

جدول ۱:  
نرخ تشخیص  
پروتکل‌های  
غربالگری  
سه ماهه دوم

جدول شماره ۲: تغییرات مارکرهاى سه ماهه دوم در اختلالات مختلف

	AFP MoM	hCG MoM	uE3 MoM	Inhibin MoM	FTA MoM
ONTD	High	Normal	Normal	Normal	Normal
Anencephaly	High	Normal	Low	Normal	Normal
Down's Syndrome	Low	High	Low	High	High
Trisomy 18	Low	Low	Low	Low / Normal	Low
Turner's Syndrome Without Hydrops Fetalis With Hydrops Fetalis	Low / Low	Low / High	Low / Low	Low / Normal / High	Unknown / Unknown
Fetal Demise	High / Low	High / Low	Low	High / Low	Unknown

جدول شماره ۲ تغییرات مارکرهاى سه ماهه دوم را در اختلالات مختلف نشان می دهد.

جدول شماره ۳ اطلاعات کلملى را پیرامون هر یک از پروتکل های غربالگری سندرم داون به دست می دهد.

Screening Protocol	First Trimester	First and Second Trimester Combined			Second Trimester		
	First Trimester Combined Screen	Serum Integrated Screen	Integrated Screen	Sequential Screen	Triple Screen	Quadruple Screen	Penta Screen
Down's Syndrome Detection Rate	85%	95%	92%	94% (97%)	87%	77%	84%
False Positive Rate (FPR)	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
QAPR	1 in 23	1 in 22	1 in 21	1 in 9 1 in 16	1 in 50	1 in 33	1 in 25
Trisomy 18 Detection Rate	80%	90%	90%	90%	70%	80%	90%
ONTD Detection Rate	-	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Markers	NT + PAPP-A + 18 hCG	PAPP-A AFP + hCG + uE3 + Inhibin A	NT + PAPP-A AFP + hCG + uE3 + Inhibin	NT + PAPP-A + 18 hCG AFP + hCG + uE3 + Inhibin	AFP + hCG + uE3	AFP + hCG + uE3 + Inhibin	AFP + hCG + uE3 + Inhibin + FTA
Timing	11 w 0 d 13 w 6 d	10 w 3 d 13 w 6 d  15 w 0 d 22 w 6 d	11 w 0 d 13 w 6 d  15 w 0 d 22 w 6 d	11 w 0 d 13 w 6 d  15 w 0 d 22 w 6 d	15 w 0 d 22 w 6 d	15 w 0 d 22 w 6 d	15 w 0 d 22 w 6 d

جدول شماره ۳: اطلاعات جامع پیرامون هر یک از پروتکل های غربالگری سندرم داون

#### REFERENCES:

[1] Lahn A et al., 4th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - Screening  
Group and Proceedings, Vancouver, Canada, 2004.

[2] Lahn A et al., 4th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - Vol 4, No. 4, Spring 2004.

[3] Lahn A et al., 4th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - Vol 4, Spring 2004.

[4] Lahn A et al., 4th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - Vol 4, No. 4, 2004.

[5] Naidoo J et al., Journal of Clinical Chemistry, Vol. 49, No. 11, 2004.

[6] Lahn A et al., 4th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - Vancouver, Canada, 2004.

[7] Lahn A et al., 4th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - Vancouver, Canada, 2004.

[8] Lahn A et al., 4th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - Vancouver, Canada, 2004.

[9] Lahn A et al., 4th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - Vancouver, Canada, 2004.

[10] Lahn A et al., 4th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - Vancouver, Canada, 2004.