مقاله پژوهشی

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۲ شماره ۲ خرداد و تیر ۱۳۸۹ صفحات ۷۲-۶۷

غربالگری برای سندرم داون و تریزومی کروموزوم ۱۸ در سه ماهه دوم بارداری با استفاده از اندازه گیری مارکرهای بیوشیمیائی در سرم مادران باردار

سید مجتبی محدث اردبیلی: دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
Email: mohaddesmo@yahoo.com
جعفر محسنی : آزمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر محدث
اکبر امیر فیروزی: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۱۲/ ۲۲ ، پذیرش: ۸۸/۱۰/۲۷

چکیده

زمینه و اهداف: هدف مطالعه حاضر ارزیابی کارآیی غربالگری سه ماهه دوم بارداری در مورد سندروم داون و تریزومی کروموزومی ۱۸ در جمعیت زنان باردار در آذربایجانشرقی می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه ۳۰۰ زن باردار که در بین هفته های ۲۰-۱۵ حاملگی در غربالگری شرکت نمودند مورد مطالعه قرار گرفت. برای این منظور سطوح آلفا فتوپروتئین[1]، گونادوتروپین جفتی[2] و استریول غیر کونژوگه[3] در نمونه های خون تهیه شده از افراد اندازه گیری شد. خطر مرکب مربوطه با استفاده از برنامه های نرم افزاری و مقادیر میانه بدست آمده طی این مطالعه برای هر یک از نشانگرهای بیوشیمیائی مذکور محاسبه گردید. بارداریهای غربال مثبت برای تشخیص پیش از تولد با استفاده از روشهای سیتوژنتیک استاندارد و مولکولی معرفی شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی در جمعیت مورد مطالعه ۵/۴۷ ± ۲۵/۱۱ سال بود. ۲۱ بارداری برای سندرم داون (۷ درصد) و ۹ بارداری برای سندرم ادوارد (۳ درصد) غربال مثبت تشخیص داده شدند و میانگین سنی در این دو گروه به ترتیب با ۷/۸۸ ± ۳۰/۶۲ سال و ۴/۲۶± ۳۰ سال بود. ۲۷۰ نمونه باقی مانده غربال منفی تشخیص داده شدند و میانگین سنی در این گروه نیز برابر با ۵/۴۵ ± ۲۴/۷۵ سال بود. تشخیص پیش از تولد با استفاده از روش هیبریداسیون فلورسانس در جای اینترفازی[4] و روش استاندارد سیتوژنتیکی جنین به سندرم داون را در سه بارداری مورد تآیید قرار داد. جنین مربوط به دو بارداری غربال مثبت برای سندرم داون به دلیل مرگ جنین خاتمه داده شد. در هیچ یک از بارداری های غربال مثبت برای سندرم ادوارد ابتلای جنین به روشهای مذکور مورد تآیید قرار نگرفت.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این مطالعه با مطالعات مشابه مطابقت می‌کند. این نتایج حاکی از آن است که بررسی مادران باردار در ۳ ماهه دوم میتواند مدل غربالگری قابل استفاده در تشخیص سندروم داون باشد..

کلید واژه ها: سندرم داون، سندرم ادوارد، AFP، UE3، Intact hCG

مقدمه:

حدود ۲۰ درصد از کل جنین‌هایی که تشکیل می‌شوند و ۱-۰/۵ درصد از نوزادان، مبتلا به اختلالات کروموزومی هستند (۱). تریزومی کروموزومهای اتوزومی نزدیک به یک سوم از اختلالات کروموزومی را به خود اختصاص می‌دهند. یکی از متداولترین این نوع ناهنجاریها سندرم داون با فراوانی حدود یک در هر ۷۰۰-۶۵۰ نوزاد است. در ۹۵ درصد از مبتلایان به این سندرم سه کپی (تریزومی) از کروموزوم شماره ۲۱ وجود دارد، در ۴ درصد از مبتلایان جابجایی بین کروموزوم شماره ۲۱ و یکی از

1. Alpha Feto Protein, AFP
2. human Chorionic Gonadotropin, hCG
3. Unconjugated Estriol 3, UE3
4. Interphase Fluorescence In Situ Hybridisation, Interphase FISH

کروموزومهای آکروسانتریک دیگر[1] و در ۱ درصد از افراد مبتلا حالت موزائیک دیده می شود (۲). ژنهای تعیین کننده فنوتیپ های غیر طبیعی در سندرم داون در ناحیه 21q22 واقع شده اند. این سندروم موجب کندی شدید ذهن[2]، هیپوتونی، براکی سفالی و اختلالات قلبی مادرزادی (در۴۰ درصد از موارد) در مبتلایان می‌شود. در صورت عدم وجود اختلالات شدید قلبی در این افراد، طول عمر متوسط آنها در حدود ۶۰ سال خواهد بود (۱).

دو نوع دیگر از تریزومی‌های اتوزومی که نسبتاً رایج هستند عبارتند از: سندرم ادوارد (تریزومی ۱۸) و سندرم پاتو (تریزومی ۱۳). در مبتلایان به این سندرم ها، اختلالات شدید جسمی – فنوتیپی و عقب ماندگی ذهنی بطور مشترک ملاحظه می شود. طول عمر متوسط افراد مبتلا به این دو نوع تریزومی در حدود چند هفته است اما حدود ۱۰ درصد از آنها بیش از یک سال زنده می مانند (۱).

تنها راه جلوگیری از تولد نوزادان مبتلا به اختلالات کروموزومی تشخیص پیش از تولد است (۳). این اختلالات با بکارگیری روشهای سیتوژنتیکی و با استفاده از نمونه هایی مثل مایع آمنیوتیک، پرزهای کوریونی یا خون جنینی و با دقتی بسیار بالا قابل تشخیص هستند، لیکن با توجه به تهاجمی و گران بودن (۳ و ۴) نمی توانند در مورد کلیه بارداریها بکار گرفته شوند، چرا که اغلب بارداریها از نظر کروموزومی طبیعی هستند و خطر سقط جنین در این صورت بسیار بیشتر از خطر تولد نوزادان مبتلا به اختلالات کروموزومی خواهد بود. به علاوه هزینه سنگینی را بر خانواده ها تحمیل می نماید. به منظور اجتناب از بکارگیری روشهای تهاجمی و گرانقیمت، ابتدا با استفاده از روشهای غربالگری[3]، که روشهایی غیرتهاجمی و ارزان قیمت هستند بارداهایی که در معرض خطر بیشتری هستند معین می‌شوند، سپس ابتلاء یا عدم ابتلا جنین در بارداریهای پرخطر تشخیص داده می شود.

غربالگری برای آنوپلوئیدی‌های اتوزومی با استفاده از اندازه گیری مقادیر مارکرهای بیوشیمیائی موجود در سرم خون مادران باردار از جمله روشهایی است که طی دهه های اخیر بطور وسیع در بسیاری از کشورها مورد استفاده قرار گرفته است (۵ و ۶). نتایج مطالعات قبلی نشان می دهد که سطوح سرمی آلفا فتو پروتئین، گنادوتروپین جفتی سرمی مادر (MS-hCG) و استریول آزاد (UE3) در بارداریهای حامل جنین های مبتلا به تریزومی های ۱۸ و ۲۱ تغییر می‌کند (۹-۷). میزان نشانگرهای فوق در جریان خون مادر با پیشرفت سن حاملگی در طی سه ماهه اول و دوم افزایش می‌یابد. تبدیل سطوح AFP سرم مادری به صورت ضریب میانه[4] اثر سن بارداری را از محاسبات حذف می‌کند و امکان می‌دهد تا توزیع مقادیر آن در بارداریهای دارای تریزومی و نرمال قابل مقایسه شود. بکارگیری توام سه نشانگر بیوشیمیایی فوق به همراه سن مادر، حساسیت تست‌های غربالی را به صورت قابل توجهی بالا می برد (۸ ۱۰ و ۱۱).

برنامه های غربالی مبتنی بر بکارگیری تا پنج نوع مارکر بیوشیمیایی نیز گزارش شده است اما پیشرفت قابل توجه و بالاتر از آنچه که از طریق استفاده توأم از AFP، hCG و سن یا UE3،hCG،AFP و سن در قدرت تشخیصی آنها بدست می آید حاصل نشده است.

علی رغم شیوع بالای سندرم داون و سندرم ادوارد در ایران، به نظر می رسد مطالعهٔ قابل توجهی در مورد بکار گیری اینگونه روشها که از جایگاه بسیار مهمی در اغلب کشورهای جهان برخوردار است، برای پیشگیری از تولد نوزادان مبتلا به این نوع اختلالات صورت نگرفته است. در این مطالعه ضمن تعیین میانه مقادیر نرمال مربوط به مارکرهای بیوشیمیایی AFP، hCG و UE3 در هفته های مورد نظر بارداری در جمعیت مورد مطالعه میزان حساسیت مارکرهای فوق در غربال بارداریها برای اختلالات مربوط اختلالات کروموزومی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روشها

زنان بارداری که از مرکز استان آذربایجانشرقی و شهرهای همجوار به بیمارستانهای تبریز مراجعه می کردند با استفاده از روش نمونه گیری آسان در دسترس و در هفته های ۱۵ الی ۲۰ بارداری در مطالعه شرکت داده شدند. مجموعاً ۳۰۰ نمونه مربوط به هفته های مختلف بارداری مورد مطالعه تهیه گردید. مقادیر مارکرهای بیوشیمیایی مورد مطالعه، به روش Elisa که بر اساس اندازه گیری ایمونوآنزیمی طراحی شده است، با استفاده از کیت α-FETOPROTEINA, IEMA WELL (RADIM SpA-Via del Mare, Italia, Cat No: KP20IW) برای AFP، کیت hCG IEMA WELL (RADIM SpA-Via del Mare, Italia, Cat No: KP141W) برای hCG و Estriol unconjugated ELISA (IBL Immuno Biological Laboratories, Cat. No: bm52011) برای استریول غیر کونژوگه و مطابق با روش ارائه شده بوسیله شرکت سازنده کیت اندازه گیری شد.

مقادیر اندازه گیری شده برای ۱۰۰ نمونه اول به عنوان معیار نسبی برای محاسبه مقادیر نرمال میانه جمعیت مورد مطالعه مورد استفاده قرار گرفت، سپس مقادیر ضریب میانه مربوطه با استفاده از سطوح میانه بدست آمده طی این مطالعه محاسبه گردید. سن بارداری با استفاده از مشخص کردن دقیق اولین روز آخرین پریود[5] یا از طریق نتیجه سونوگرافی محاسبه شد. از نرم افزار آماری Prisca (PRISCA, Prenatal Risk Calculation, TYPOLOG Software/GmbH, Hamburg, Germany) برای محاسبه احتمالات آماری استفاده شد. این نرم افزار نتایج حاصل از اندازه گیری مقادیر مارکرهای بیوشیمیایی برای هر نمونه را با خطر سن مادر ترکیب می کند و مقادیر حاصله را بر حسب نژاد، وزن مادر، سیگاری بودن مادر، وجود سابقه ابتلای به آنوپلوئیدی های اتوزومی در بارداریهای قبلی، ابتلای مادر به دیابت تصحیح و در نهایت خطر ابتلاء جنین به هر یک از اختلالات

1. Robertsonian Translocation
2. Mental Retardation
3. Screening Tests
4. Multiple Of Median, MOM
5. Late Menstrual Period (LMP)

مورد نظر را مشخص می‌کند. در نرم افزار پریسکا نقطه برش[1] ثابتی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد، بلکه معیار غربالگری ۵٪ نتیجه مثبت کاذبی است که بصورت از پیش تعریف شده در نرم افزار در نظر گرفته شده است.

بارداریهای غربال مثبت برای سندرم داون و سندرم ادوارد برای آمنیوسنتز و متعاقب آن انجام آزمایش هیبریداسیون فلورسانس در جای اینترفازی[2] و همچنین کشت آمنیوسیت جنینی و تشخیص اختلالات کروموزومی بروش استاندارد سیتوژنتیکی با استفاده ه از روش GTG-Banding انتخاب شدند.

به منظور تشخیص سریع آنوپلوئیدی‌های مربوط به کروموزومهای ۲۱ و ۱۸ حدود ۵-۳ میلی لیتر از نمونه مایع آمنیوتیک ارسالی برای هر بیمار برای تهیه سلولهای اینترفازی از آمنیوسیت های جنینی[3] مورد استفاده قرار گرفت. تهیه آمنیوسیت های اینترفازی با استفاده از روشهای استاندارد سیتوژنتیکی با اعمال تغییرات جزئی (۱۲) انجام گرفت.

در این مطالعه از پروب 831B9 نشاندار شده با FITC[4] که بطور اختصاصی با 21q22 هیبرید می شود برای تشخیص تعداد کروموزوم شماره ۲۱ و از پروب D18Z1 نشاندار شده با Rhodamine برای تشخیص تعداد کروموزوم ۱۸ برروی آمنیوسیت های کشت داده نشده جنینی و روش گزارش شده قبلی (۱۳) استفاده گردید.

حدود ۱۵ میلی لیتر از مایع آمنیوتیک ارسالی توسط پزشک معالج، برای تشخیص پیش از تولد اختلالات کروموزومی با استفاده از کشت آمنیوسیت و مطالعه کروموزمها بروش GTG-Banding استفاده شد. کشت، جمع آوری آمنیوسیت های جنینی و تهیه لامها بر اساس روشهای استاندارد سیتوژنتیکی انجام شد (۱۳). آنالیز نتایج حاصله به طور جداگانه بوسیله سه کارشناس مختلف انجام و ثبت گردید. در نهایت داده های به دست آمده از مطالعه به وسیله روش های آماری توصیفی (فراوانی - درصد و میانگین ± انحراف معیار) و آزمون مجذور کای یا آزمون دقیق فیشر و آزمون تفاوت میانگین برای گروههای مستقل (ANOVA) و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS.13 مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در این مطالعه مقدار P کمتر از ۵٪ از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ۵/۴۷ ± ۲۵/۱۱ سال، در جمعیت غربال مثبت برای سندرم داون ۷/۸۸ ± ۳۰/۶۲ سال، در جمعیت غربال مثبت برای سندرم ادوارد ۴/۲۶ ± ۳۰/۰۰ سال و برای جمعیت غربال منفی ۵/۴۵ ± ۲۴/۷ سال بود. بررسی نتایج آزمونهای آماری نشان داد که تفاوت میانگین سنی در گروههای مورد مطالعه از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد (P=۰/۷۲). نتایج حاصل از مطالعه حدود ۱۰۰ نمونه اول برای محاسبه میانه مربوط به مارکرهای مورد نظر در این بررسی مورد استفاده قرار گرفت. سطوح میانه محاسبه شده در جدول-۱ نشان داده شده است.

به منظور از بین بردن اثر سن بارداری برروی مقادیر اندازه گیری شده و فراهم شدن امکان مقایسه بارداریهای سالم و مبتلا، میزان ضریب میانه هر یک از مقادیر بدست آمده از طریق تقسیم مقدار بدست آمده برای هریک از مارکرهای اندازه گیری شده بر مقدار میانه مربوط به همان هفته بارداری محاسبه گردید. ضرایب میانه محاسبه شده بروش فوق در نرم افزار پریسکا برای تعیین خطر بروز سندرمهای داون و ادوارد به کار گرفته شد. از مجموع ۳۰۰ نمونه مورد مطالعه، ۲۱ نمونه (۷ در صد) برای سندرم داون و ۹ نمونه (۳ درصد) برای سندروم ادوارد غربال مثبت تشخیص داده شدند.

مقادیر پائین AFP و UE3 به همراه سطوح بالای hCG در سندرم داون مشاهده شد. در سندرم ادوارد مثل سندرم داون مقادیر پائین AFP و UE3 ملاحظه گردید، لیکن بر خلاف سندروم داون در سندرم ادوارد مقادیر hCG نیز کاهش نشان داد (جدول ۲).

از ۱۹ بارداری غربال مثبت برای سندرم داون، انجام آمنیوسنتز و استفاده از روش هیریداسیون درجا با استفاده از پروب اختصاصی کروموزوم ۲۱، ابتلاء جنین به سندرم داون در سه بارداری مورد تآیید قرار گرفت. همزمان با روش هیبریداسیون درجا ترکیب کروموزومی در هر نمونه با استفاده از روشهای استاندارد سیتوژنتیکی مورد مطالعه قرار گرفت و کاریوتایپ دو نمونه به صورت 47,XY, +21 و یک نمونه به صورت 47,XX, +21 (شکل ۱) و در بقیه موارد نرمال تشخیص داده شدند. شکل ۲، یک سلول اینترفازی تهیه شده از آمنیوسیت های جنین مبتلا به سندرم داون را نشان می‌دهد که با پروب اختصاصی کروموزوم شماره ۲۱ هیبرید شده است. وجود سه سیگنال برروی سلول نمایانگر وجود سه نسخه از کروموزوم ۲۱ در سلول فوق است. بیمار شماره ۲۰۸ که در بارداری قبلی نوزاد مبتلا به تریزومی ۲۱ به دنیا آورده بود در بارداری اخیر نیز غربال مثبت تشخیص داده شده است. انجام تشخیص پیش از تولد و پی‌گیری بعدی تولد نوزاد نرمال در بارداری فوق را تآیید نمود. دو بارداری منتهی به مرگ داخل رحمی شدند که با عمل سزارین بارداری خاتمه یافت. بارداری دیگری تا انتها ادامه یافت ولی جنین متولد شده یک روز بعد از تولد فوت نمود. از علت فوت نوزاد فوق اطلاعی حاصل نشد. در بقیه بارداریها موردی مشاهده نگردید. از ۳۰۰ نمونه مورد مطالعه ۹ بارداری برای سندرم ادوارد غربال مثبت تشخیص داده شدند. بررسی بارداری های فوق بوسیله هر دو روش هیبریداسیون درجا و روش استاندارد سیتوژنتیکی با استفاده از آمنیوسیت های جنینی، واجد جنین نرمال تشخیص داده شدند. از ۹ نمونه فوق ۲ نمونه مربوط به بارداریهای بالای ۳۵ سال و ۷ نمونه زیر ۳۵ سال بودند. نتایج آزمونهای آماری رابطه معنی داری بین وزن مادران باردار، وزن نوزاد، جنسیت جنین و ازدواج فامیلی و غیر فامیلی و مرگ جنین با غربال مثبت بودن بارداری نشان نداد.

1. Cut-off level
2. Interphasse Fluorescence In Situ Hybridisation (Interphase FISH)
3. Uncultured amniocytes
4. Fluorescein Iso-Thio-Cyanate

بحث

غربالگری جمعیتی، عبارت است از آزمون کل افراد یک جمعیت به منظور شناسائی افرادی که در معرض خطر بیشتری از ابتلا به یک بیماری هستند تا متعاقب آن بتوان با استفاده از روشهای دقیقتر نسبت به تشخیص قطعی اقدام نمود. این روش قابل بکارگیری در مورد همه انواع بیماریهای ژنتیکی نیست، چرا که شروط خاصی برای تحقق امکان استفاده از آنها وجود دارد، از جمله اینکه: بیماری کاملا تعریف شده باشد، از فراوانی قابل توجهی برخوردار باشد، امکان تشخیص زودهنگام آن وجود داشته باشد، میزان جواب‌های مثبت کاذب و منفی کاذب روش پایین باشد (روش از حساسیت و اختصاصی بودن قابل قبولی برخوردار باشد) و ارزان قیمت باشد. بنابراین اگرچه بسیاری از بیماریهای ژنتیکی کاملاً تعریف شده هستند ولی بقدری نادر هستند که ارزش غربالگری را ندارند. از سوی دیگر زمانی غربالگری برای یک بیماری ژنتیکی ارزشمند خواهد بود که امکان تشخیص بموقع پیش از تولد یا بلافاصله بعد از تولد آن وجود داشته باشد، در حالی که در مورد بسیاری از بیماریهای ژنتیکی چنین امکانی وجود ندارد.

یکی از عوامل مهم تاثیرگذار در ارائه یک تفسیر صحیح از نتایج غربالگری تعیین دقیق سن بارداری است. چرا که سن بارداری در تبدیل مقادیر مارکرهای مورد استفاده در مطالعه به مقادیر ضریب میانه تأثیر مستقیم دارد. Zeitune و همکاران (۱۴) زمان شروع قاعدگی را به عنوان مبنای سنجش سن بارداری پیشنهاد می کنند، در صورتی که در مطالعه ای که Benn و همکاران (۱۵) و همچنین Aittken و Crossley (۳) انجام دادند به این نتیجه رسیدند که با تعیین سن بارداری بوسیله اولتراسونوگرافی، تعداد افرادی که برای تشخیص سندرم داون نیاز به آمنیوسنتز پیدا می کنند کاهش پیدا می کند در عین حال که نسبت های تشخیصی حفظ و حتی بهبود می‌یابند. مطالعه حاضر نشان می دهد که استفاده از تاریخ شروع آخرین عادت ماهانه برای معین کردن زمان نمونه گیری به دلیل خطاهای احتمالی مناسب نیست و باید از اولتراسونوگرافی برای این کار استفاده شود.

اینکه چگونه تریزومی‌های جنینی بر روی سطوح سرمی مارکرهای بیوشیمیائی مورد بررسی در این مطالعه تاثیر می گذارند معلوم نیست، اما با توجه به اینکه مواد فوق توسط جنین یا جفت ساخته می‌شوند، احتمال داده می‌شود که تریزومی‌های بافتی و تغییرات ارگانیک حاصل از آن در این رابطه نقشی را ایفا می کنند. آلفا فتوپروتئین بوسیله کبد جنینی ساخته می شود، استریول بوسیله غدد فوق کلیوی جنین، کبد و جفت و hCG بوسیله جفت ساخته می شود (۱۶).

با ۷ درصد افراد غربال مثبت حاصل در این مطالعه، حدود ۶۴ درصد از کلیه جنین های مبتلا در جمعیت مورد مطالعه شناسائی شدند. میزان افراد غربال مثبت و به همین ترتیب قدرت تشخیص روش غربالگری با افزایش سن مادران باردار افزایش می‌یابد که این اهمیت سن مادر در محاسبه احتمال خطر و شیوع سندرم داون را نشان می‌دهد. در جمعیت مورد مطالعه در این تحقیق میانگین سنی مادرانی که غربال مثبت شناخته شدند ۵/۷۳ ± ۲۵/۱۱ که در مقایسه با میانگین سنی سایر مطالعات پایین‌تر می باشد. Wasant و همکاران (۱۷) در مطالعه‌ای که در همین مورد انجام دادند درصد بالاتری از افراد غربال مثبت (۱۶/۳ درصد) و دقت تشخیص بیشتری را گزارش کردند، اما ۶۰/۴۰ درصد از افراد مورد مطالعه دارای سن بیشتر از ۳۵ سال بودند. همچنین Wenstrom و همکاران (۱۸) درصد بالاتری از افراد غربال مثبت و دقت تشخیص بیشتری را در مطالعه خود گزارش کردند ولی متوسط سن مادران باردار در مطالعه آنها در حدود ۳۸ سال بوده است. این تفاوت نشانگر پایین بودن متوسط سن بارداری در جمعت مورد مطالعه ما می‌باشد. همچنین در این مطالعه تفاوت کاملا معنی داری بین میانگین سنی افراد غربال منفی با افراد غربال مثبت برای هر دو نوع آنوپلوئیدی تریزومی ۱۸ و ۱۳ مشاهده گردید که این مشاهده نیز تایید دیگری بر تأثیر سن مادران در حین بارداری برروی افزایش خطر ابتلای جنین به انواع آنوپلوئیدی ها می باشد.

گرچه از ۳۰۰ بارداری مورد بررسی در این مطالعه فقط یکی از مادران دارای سابقه تولد یک نوزاد مبتلا به سندرم داون بود که در آزمایشات به عمل آمده به عنوان غربال مثبت تشخیص داده شد، اما نتایج گزارش شده از مطالعات قبلی نیز مؤید افزایش خطر بروز آنوپلوئیدی ها در چنین مادرانی به حدود یک درصد است (۱۹).

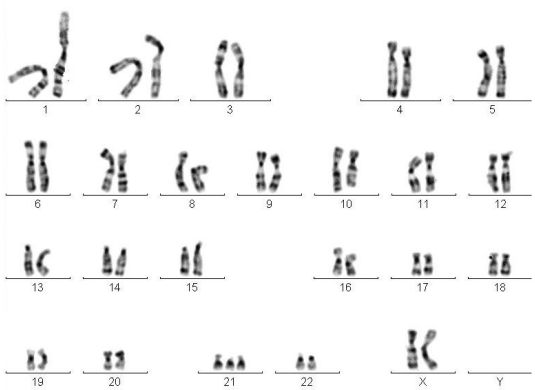
نتایج علمی گزارش شده حاکی از آن است که مقادیر تغییر یافته فولات در سرم خون مادران بارداری که برای ژن متیلن تترا هیدرو فولات ردوکتاز (MTHFR) و ژن متیونین سینتتاز ردوکتاز (MTRR) حالت هموزیگوت موتانت دارند ناپایداری کروموزومی و وقوع عدم تفرق کروموزومی را تشدید می کند (۲۰ و ۲۱).

جدول ۱: مقادیر میانه MS-AFP(ng/ml)، MS-hCG(IU/L) و MS-UE3(ng/ml) در هفته های مختلف بارداری

	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰
MS-AFP	۲۱/۷	۳۰	۳۳/۹	۴۱/۹	۴۷/۳	۵۷/۹
MS-hCG	۳۸۰۰	۳۴۶۵	۲۸۳۵	۲۳۸۰	۱۲۶۰	–
MS-UE3	۱/۰۸	۱/۷۶	۲/۴۰	۳/۰۵	۳/۷۹	–

جدول شماره ۲: میانگین MOM مربوط به AFP، hCG و UE3 در بارداریهای غربال مثبت برای سندرم داون و ادوارد.

	AFP	hCG	UE3
سندروم داون	۰/۸۲۴	۳/۶۱۶	۰/۸۸۳
سندروم ادوارد	۰/۸۲۸	۰/۳۴۵	۰/۵۷۱



شکل – ۱: ترکیب کروموزومی جنین مبتلا به سندرم داون با کاریوتایپ 47, XX, + 21

شکل ۲: سلول اینترفازی تهیه شده از آمنیوسیت جنینی هیبرید شده با پروب اختصاصی کروموزوم شماره ۲۱

با توجه به مشاهدات فوق می‌توان چنین نتیجه گیری کرد که انتقال ژنهای موتانت فوق از نسلی به نسل دیگر در یک فامیل خطر بروز انواع آنوپلوئیدی‌ها و از جمله سندرم داون را افزایش می دهد. به همین دلیل می‌توان گفت گرچه آنوپلوئیدی ها در اثر عدم تفرق کروموزومی به وجود می‌آیند ولی با توجه به اینکه انتقال ژنهای کنترل کننده فرایند جدا شدن کروموزومها از قوانین مندل تبعیت می‌کند، بروز این نوع اختلالات کروموزومی در یک فامیل تا حدودی جنبه توارثی داشته و به همین علت است که خطر بروز مجدد سندرم داون بعد از تولد نوزاد یا نوزادان مبتلا در یک خانواده، به نحو چشمگیری افزایش می یابد. این یافته در کنار یافته‌های دیگری که مؤید تاثیر اسید فولیک در پیشگیری از اختلالات لوله عصبی و آنوپلوئیدی‌ها است بر اهمیت تغذیه مادران باردار در حوالی بارداری بوسیله اسید فولیک تاکید می کند.

از ۳۰۰ بارداری غربال شده برای سندرم ادوارد در این مطالعه، ۹ بارداری به عنوان غربال مثبت تشخیص داده شدند (۳ درصد). میزان افراد غربال مثبت در این مطالعه در مقایسه با مطالعات مشابه در کشورهای دیگر بالاتر می‌باشد. Palmoki و همکاران حدود ۰/۵ درصد از بارداریهای غربال شده و Akbas و همکاران حدود ۱/۸ درصد از بارداریهای غربال شده را غربال مثبت برای سندرم ادوارد گزارش نمودند. در این مطالعه چون همه ۹ بارداری غربال مثبت که برای آمنیوسنتز معرفی شدند نرمال تشخیص داده شدند، امکان تعیین دقت تشخیص برای سندرم ادوارد فراهم نیامد. در مطالعات قبلی از هر ۱۴ بارداری غربال مثبت برای سندروم ادوارد یک بارداری مبتلا تشخیص داده شده است (۲۲).

نتایج حاصل از این مطالعه توانایی روش بکار گرفته شده در غربالگری بارداریها برای اختلالات کروموزمی در سه ماهه دوم بارداری را نشان می‌دهد، اما چون فرصت کمی را برای اعمال روشهای تشخیص پیش از تولد در اختیار می گذارد قابل اجرا بودن آن را دچار تردید می نماید.

تقدیر و تشکر

این مطالعه بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی است و محل اجرای آن دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز بوده است. نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از مساعدتهای صمیمانه مسئولین محترم معاونت پژوهشی دانشگاه اعلام می دارند.

References:

1. Connor JM, Ferguson Smith MA. *Essential Medical Genetics*. 50th ed. Oxford, Blackwell Sciences, 1997; PP: 116-117.
2. Huang T, Owolabi T, Summers AM, Meier C, Wyatt PR. The identification of risk of spontaneous fetal loss through second-trimester maternal serum screening. *AM J Obstet Gynecol* 2005; **193**(2): 395-403.
3. Aitken DA, Crossley JA. Screening for chromosome abnormalities. *Current Obstetrics and Gynecology* 1992; **2**: 65-71.
4. Gilmore DH, Aitken DA. Specific diagnostic techniques, In: *Prenatal Diagnosis in Obstetric Practice*. (MJ Whittle, JM Connor eds). New York, Blackwell Scientific Pub, 1989; PP: 1-6.

5. McDuffie RS, Haverkamp AD, Stark CF, Haverkamp C, Barth CK. Prenatal screening using maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin and unconjugated estriol: two-year experience in a health maintenance organization. *J Matern Fetal Med* 1996; **5**(2):70-73.
6. Thix J. Prenatal serum screening of aneuploidy and of neural tube defects in the second trimester of pregnancy among the population of Luxembourg. Evaluation of risk by the triple test (AFP+THCG+UE3). *Bull Soc Sci Med Grand Luxemb* 1997; **134**(1): 25-29.
7. Zeitune M, Aitken DA, Crossley JA. Estimating the risk of a fetal autosomal trisomy at mid-trimester using maternal serum alphafetoprotein and age: a retrospective study of 142 pregnancies. *Prenatal Diagn* 1991; **11**: 847-858.
8. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br Med J* 1988; **29**(7): 883-887.
9. Crossley JA, Aitken DA, Connor JM. Prenatal screening for chromosome abnormalities using maternal serum chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and age. *Prenatl Diagn* 1991; **11**: 83-101.
10. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Sunderji SG. Maternal serum Down syndrome screening: unconjugated estriol is not useful. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**(3): 672-673.
11. Beekhuis JR, Mantingh A, De Wolg BT, Van Lith JM, Breed AS. Serum screening of pregnant women for fetal neural tube defects and Down syndrome; initial experiences in The Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1993; **137**(26): 1303-1307.
12. Klinger K, Landes G, Shook D, Harvey R, Lopez L, Locke P. Rapid detection of choromosome aneuploidies in uncultured amniocytes by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Am J Hum Genet* 1992; **51**: 55-65.
13. Mohaddes SM, Boyd E, Morris A, Morrison N, Connor JM. A practical strategy for detection of major chromosome aneuploidies using ratio-mixing fluorescence in situ hybridization. *Molecular and Cellular Probes* 1996; **10**: 147-154.
14. Benn PA, Borgida A, Horne D. Down syndrome and neural tube defect screening: The value of using gestational age by ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **15**: 1056-1061.
15. Wenstrom KD, Owen J, Chu DC, Boots L. Alpha fetoprotenin, free beta human chorionic gonadotropin and dimeric inhibin A produce the best results in three analyte, multiple marker screening test for fetal Down syndrome. *Am J Obstet Gynechol* 1997; **17**(7): 987-991.
16. Wasant P, Liammongkolkul S. Prenatal genetic screening for Down syndrome and open neural tube defects using maternal serum markers in Thai pregnant women. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; **34** (3): 244-228.
17. Wenstrom KD, Desai R, Owen J, DuBard MB. Comparison of multiple marker screening with amniocentesis for the detection of fetal aneuploidy in women > 35 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **17**(3): 1287-1292.
18. Mueller RF, Young ID. Emery's *Elements of Medical Genetics*. 3rd ed. Chuchill Livingstone, 1998; PP: 246-248.
19. Al-Gazali LI, Padmanabhan R, Melnyk S, Pogribny IP, Pogribna M, Bakir M. Abnormal folate metabolism and genetic polymorphism of the folate pathway in a child with Down syndrome and neural tube defect. *Am J Med Genet* 2001, **103**(2): 128-132.
20. Busby A, Armstrong B, Dolk H, Armstrong N, Haeusler M, Berghold A. Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity. *Report Toxicol* 2005; **20**(3): 393-402.
21. Wintxileos AM, Ananth CV, Fisher AJ, Smulian JC, Salivatore D, Beazoglou T. An economic evaluation of prenatal strategies for detection of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **17**(9): 1220-1224.