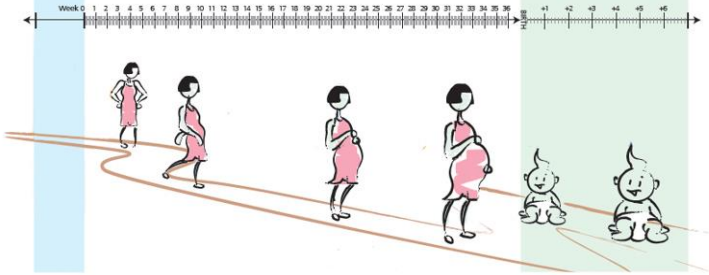


# Prenatal Diagnosis



Anna L David

## تشخیص پیش از تولد

ترجمه

دکتر نیلوفر هدایتی امامی

دکتر محمدحسن هدایتی امامی

	سرشناسه
تشخیص پیش از تولد ترجمه نیلوفر هدایتی امامی، محمد حسن هدایتی امامی	عنوان و نام پدیدآور
رشت ۱۳۹۶	مشخصات نشر
۲۴ صفحه ، مصور	مشخصات ظاهری
	شابک
	وضعیت فهرست نویسی
عنوان اصلی: <b>Prenatal Diagnosis</b> فصل پنجم از کتاب: Obstetrics by ten teachers 20 <sup>th</sup> edition, 2017	یادداشت
علم برای پرستاران ، ماماها و پزشکان	موضوع
مراقبت های پیش از تولد	موضوع
هدایتی امامی - نیلوفر هدایتی امامی - محمد حسن مترجم	شناسه افزوده
	رده بندی کنگره
	رده بندی دیوئی
	شماره کتابشناسی ملی

**OBSTETRICS | 20<sup>th</sup> EDITION**

**by Ten Teachers**

*Edited by*

**Louise C Kenny MBChB (Hons), MRCOG, PhD**

Professor of Obstetrics and Gynecology  
University College Cork  
Cork, Ireland

And

Director

The Irish Centre for Fetal and National Translational Research (INFANT)  
Cork, Ireland

**Jenny E Myers BMBS, BMedSci (Hons), MRCOG,  
PhD**

NIHR clinician Scientist and Honorary Consultant in Obstetrics  
Maternal & Fetal Health Research Centre  
University of Manchester  
Manchester, UK

CRC Press

Taylor & Francis Group

6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300

Boca Raton, FL 33487-2742

© 2017 by Taylor & Francis Group, LLC

CRC Press is an imprint of Taylor & Francis Group, an Informa business

No claim to original U.S. Government works

Printed on acid-free paper

International Standard Book Number-13: 978-1-4987-4439-3 (Pack – Book  
and Ebook)

International Standard Book Number-13: 978-1-4987-4460-7

(Paperback; restricted territorial availability)

## فهرست

۵	مقدمه.....		
۵	چرا "آزمایش‌های تشخیصی پیش از تولد" انجام می‌شود؟.....		
۷	دسته‌بندی آزمایش‌های پیش از تولد.....		
۱۰	روش‌های مداخله‌ای.....		
۱۰	مشاوره پیش از انجام.....		
۱۳	نمونه‌برداری از ویلوس جفت.....		
۱۵	نمونه‌برداری از مایع آمنیوتیک.....		
۱۷	نمونه‌برداری از بندناف.....		
۱۸	مراقبت‌ها پس از انجام هر آزمایش مداخله‌ای.....		
۲۰	سندرم داون و ناهنجاری‌های کروموزومی دیگر.....		
۲۳	دستاوردهای نوین.....		
۲۴	بیماری‌های تک‌ژنی جنین.....		
۲۵	گروه خون جنین.....		
۲۶	ناهنجاری‌های دیگر.....		
۲۹	نکات آموزشی کلیدی.....		

# آزمایش های تشخیصی

## پیش از تولد

### مقدمه

"تشخیص پیش از تولد" عبارتست از یافتن بیماری های جنین پیش از تولد او. در این فصل می گوئیم که چرا باید "آزمایش های تشخیصی پیش از تولد" انجام شود، و انواع این آزمایش ها را شرح می دهیم. این آزمایش ها دو دسته اند: مداخله ای و غیرمداخله ای. پیش از پیشنهاد انجام این آزمایش ها، چه عواملی را باید مد نظر قرارداد؟ بر اهمیت ایجاد رابطه خوب با مادر و تشریک مساعی با همکاران دیگر تاکید می شود.

## چرا "آزمایش های تشخیصی پیش از تولد" انجام می شود؟

آزمایش های تشخیصی پیش از تولد معمولاً زمانی پیشنهاد می شود که در مورد سلامتی جنین نگرانی هایی وجود دارد. مثلاً به دلیل های زیر:

- سابقه خانوادگی بیماری ژنتیکی در چند نفر از افراد خانواده.
- سابقه در آبستنی قبلی، مثل حساس شدن به آنتی ژن RhD.
- از روی نتیجه آزمایش غربالگری سرم - مثلاً برای تری زومی ۲۱.
- از روی نتیجه غربالگری با سونوگرافی : برای تعیین سن جنین در هفته ۱۲ و در جستجوی ناهنجاری ها در هفته ۲۰ آبستنی.

انجام "آزمایش های تشخیصی پیش از تولد" معمولاً پس از انجام "آزمایش های غربالگری پیش از تولد"، پیشنهاد می شود. مبنای آن ممکن است فقط شرح حالی باشد که در اولین مراجعه مادر گرفته می شود یا نتیجه آزمایشاتی باشد که رسماً در این مرحله درخواست

شده است، مثلاً برای جستجوی سندرم داون، بیماری های هموگلوبین، یا غربالگری با سونوگرافی.

آزمایش غربالگری باید دارای خصوصیات زیر باشد:

--- مناسب باشد - حالت مورد بررسی باید در خور بررسی و با اهمیت باشد.

--- بر تدابیر درمانی تاثیر داشته باشد. چاره مناسبی برای حالت مورد بررسی وجود داشته باشد، مثلاً وجود درمان خاص یا امکان پیشنهاد ختم آبستنی.

--- حساسیت. آزمایش مورد نظر باید بتواند با میزان قابل قبولی آن حالت را در جنین بیابد.

--- ویژگی. آزمایش مورد نظر باید بتواند وجود آن حالت را در اکثریت عظیمی از جنین هائی که فاقد آن حالت هستند، رد کند

--- ارزش پیش گوئی - آزمایش باید در مورد جنین هائی که دچار آن حالت هستند یا نیستند، درست پیش - گوئی کند.

--- با صرفه - هزینه انجام آزمایش باید آن قدر ارزان باشد، که همه بتوانند آن را بپردازند.

--- عادلانه - امکان استفاده از آن برای همه فراهم باشد.

## دسته بندی "آزمایش های پیش از تولد"

"آزمایش های تشخیصی پیش از تولد" را می توان دو دسته کرد: با مداخله و بی مداخله. در آزمایش بی مداخله حداکثر از سوزن تزریق، برای گرفتن نمونه خون از زن آبستن استفاده می شود. در آزمایش مداخله ای، برای برداشتن نمونه از جفت و جنین، وسایل دیگری به کار می رود که کمی باعث آزرده گی می شود. آزمایش بی مداخله اصلی، همان غربالگری با سونوگرافی است برای یافتن ناهنجاری های ساختمانی جنین؛ ناهنجاری - هائی نظیر نقص های لوله عصبی، گاسترو اسکیزی، ناهنجاری آدنوماتوئید کیستی ریه، و ناهنجاری های کلیه (جدول ۱).

خون مادر را از نظر ویروس ها هم بررسی می - کنند. اگر مادری در اوایل آبستنی، ایمنوگلوبولین G (IgG) یا M (IgM) ضد ویروس خاصی را نداشته باشد، و در مراحل بعدی آبستنی در خونش IgG یا IgM مربوط به آن پیدا شود، به معنی آنست که در هفته ها و ماه های



قبلی دچار عفونت تحت بالینی (نهان) یا بالینی (آشکار) آن ویروس شده است. خون مادر را معمولاً تنها هنگامی از نظر ویروس‌ها آزمایش می‌کنند که سونوگرافی ردپائی از گرفتاری جنین، نظیر هیدروپس یا بزرگی بطن‌های مغز را نشان بدهد، یا سابقه‌ای از تماس با ویروسی خاص، مثلاً پارو ویروس را بیان کنند.

جدول ۱- نمونه‌هائی از حالت‌ها و راه بررسی برای تشخیص آن‌ها	
<p><u>تشخیص با سونوگرافی</u></p> <p>نقص‌های لوله عصبی گاسترو اسکیزی ناهنجاری آدنوماتوئید کیستی ریه ناهنجاری‌های کلیه ارتباط گردش خون بین دوقلوها</p>	
<p><u>تشخیص با روش مداخله‌ای</u></p> <p>آمنیوسنتز یا نمونه‌برداری از ویلوس کورویون</p> <p>سندروم داون فیروز کیستی تالاسمی‌ها</p>	
<p><u>تشخیص با روش مداخله‌ای</u></p> <p>نمونه‌برداری از بندناف</p> <p>ترمبوسیتوپنی آلوایمنی</p>	
<p><u>اول سونوگرافی، سپس روش مداخله‌ای</u></p> <p>فتق دیافراگمی جنین اگزوفتالمی بزرگی بطن‌های مغز آترزی دوازدهه</p>	

از خون مادر می‌توان "DNA جنینی بدون یاخته" را به دست آورد و با انجام آزمایش روی آن، هم با روش‌های قدیم و هم با روش‌های نوین، وضع ژنتیکی جنین را بررسی کرد. از روی آن می‌توان گروه‌خونی جنین را تعیین نمود و نگرانی‌ها در مورد حساسیت به RhD را بر طرف کرد؛ یا در مورد بیماری‌های وابسته به X، جنس جنین را مشخص کرد، یا دیسپلازی‌های اسکلتی نظیر آکندروپلازی را تشخیص داد. با استفاده از آزمایش "توالی‌یابی نسل جدید"، اکنون امکان آن فراهم شده است که با روشی غیرمداخله‌ای، تنها از روی "DNA جنینی بدون یاخته" موجود در خون مادر، بتوان بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی، هم ناهنجاری‌های کروموزومی، نظیر سندروم داون، هم بیماری‌های تک‌ژنی مثل بیماری‌های هموگلوبین را در جنین تشخیص داد.

نمونه‌برداری از مایع آمنیوتیک (آمنیوسنتز) و نمونه‌برداری از ویلوس جفت، دو روش مداخله‌ای رایج است که برای تعیین کاریوتیپ و بیماری‌های تک‌ژنی جنین به کار می‌رود. این دو آزمایش با احتمالی اندک باعث سقط جنین می‌شوند، به همین دلیل باید آن بیماری که دنبالش می‌گردیم آنقدر با اهمیت باشد که به این خطر کردن بیارزد. نمونه‌برداری از بندناف جنین

هم یکی از روش‌های مداخله‌ای است که خیلی به-  
ندرت مورد استفاده قرار می‌گیرد.

معمولاً در هر مادر، هر دو روش غیرمداخله‌ای و  
مداخله‌ای به کار می‌رود. مثلاً در سونوگرافی ممکن  
است متوجه ناهنجاری ساختمانی قابل ملاحظه، نظیر فتق  
دیافراگمی بشوند، و از آنجائی که جنینی که دچار این  
نوع فتق‌ها است، ممکن است دچار ناهنجاری  
کروموزومی هم باشد، به مادر پیشنهاد می‌کنند بررسی  
مداخله‌ای هم انجام بدهد.

### روش‌های مداخله‌ای

#### مشاوره پیش از انجام

روش‌های مداخله‌ای بیشتر به خاطر یافتن  
ناهنجاری‌های کروموزومی، نظیر "سندرم داون"، یا  
بیماری‌های ژنتیکی نظیر "فیروز کیستی" یا "تالاسمی"  
انجام می‌شود. مادر مختار است که این آزمایش مداخله  
ای را انجام بدهد یا ندهد. تصمیمی است سرنوشت‌ساز  
که عواقبش در سرتاسر عمر دوام می‌کند. بنابراین باید  
تصمیمی باشد کاملاً آگاهانه.

پزشکی که این آزمایش مداخله‌ای را به مادر  
پیشنهاد می‌کند، گفتارش باید ساده، روان و کاملاً قابل

فهم باشد و خود به نکات زیر به خوبی اشراف داشته باشد:

- حالت مورد نظر و شدت آن را خوب بشناسد و آن چنان خوب توضیح بدهد، که مادر بتواند تاثیر داشتن چنان کودکی را بر خود و زندگی بسیار خوب درک کند.

- اطلاعاتی که تاکنون در باره بیماری جنین بدست آورده‌اند، درست است. کمک گرفتن از همکاران بخش ژنتیک اغلب بسیار با ارزش است.

- ارزیابی درست از میزان احتمال ابتلاء جنین به آن بیماری. اینجا هم از همکاران بخش ژنتیک می‌توان کمک گرفت.

- برای حالت مورد نظر، آزمایشی وجود دارد. گاهی هنوز برای بیماری مشکوک جنین، جهش بیماری زائی نیافته‌اند.

- چه نمونه‌ای لازم است و چگونه باید آزمایش را انجام داد.

- دقت آزمایش مورد نظر چقدر است، چه محدودیت‌هایی دارد، چقدر احتمال دارد کشت یاخته

ناموفق باشد و چقدر طول می‌کشد تا جواب حاضر شود.

- آیا انجام آزمایش مورد قبول مادر قرار می‌گیرد. برخی از زنها همان احتمال اندک سقط جنین را نمی‌پذیرند.

- آیا این کار اخلاقی است؟ برخی از جهش‌های ژنتیکی فرد را خیلی رنجور و ناتوان نمی‌کنند. لیکن با امکانات فعلی می‌توانیم این جهش‌ها، مثلاً بیماری یاخته داسی را بیابیم و ممکن است انجام آن را به مادر پیشنهاد بکنیم.

پیش از انجام آزمایش، پزشک باید به مادر توضیح بدهد که اگر نتیجه مثبت شد، چه انتخاب‌هایی در پیش رو دارد. بخش اصلی تصمیم‌گیری در همین مورد است. اگر نتیجه آزمایش فایده‌ای برای مادر و جنین‌اش نداشته باشد، چه جای انجام آزمایش، آن هم آزمایشی که مداخله‌ای است.

سه راه انتخاب موجود، معمولاً یکی از موارد زیر است:

۱- ادامه آبستنی. اطلاعاتی که از آزمایش به دست می‌آید برنامه‌ریزی برای زایمان را راحت‌تر می‌کند، به

مادر و خانواده‌اش کمک می‌کند تا برای مراقبت از کودکی که مشکلات جدی و مهمی دارد، خودشان را آماده کنند.

۲- تاثیر بر تصمیم‌شان برای ختم آبستنی.

۳- ختم آبستنی، ولی با کسب اطلاعاتی که از روی آن می‌توان خطر ابتلاء جنین بعدی را تخمین زد.

برخی از مادرها حاضر به انجام آزمایش‌های مداخله‌ای نمی‌شوند، زیرا فکر می‌کنند اطلاعات مفیدی از آن به دست نمی‌آید و خطر سقط را نمی‌پذیرند. پزشک باید مطمئن شود که

-- مادر تصمیم آگاهانه گرفته‌است.

-- مادر متوجه هست که چرا انجام این آزمایش پیشنهاد شده‌است. فایده‌اش چه هست، محدودیت‌هایش را درک کرده‌است و میزان خطرش را هم خوب فهمیده‌است.

-- چه راه‌های انتخابی پس از حاضر شدن نتیجه آزمایش در اختیارش هست.

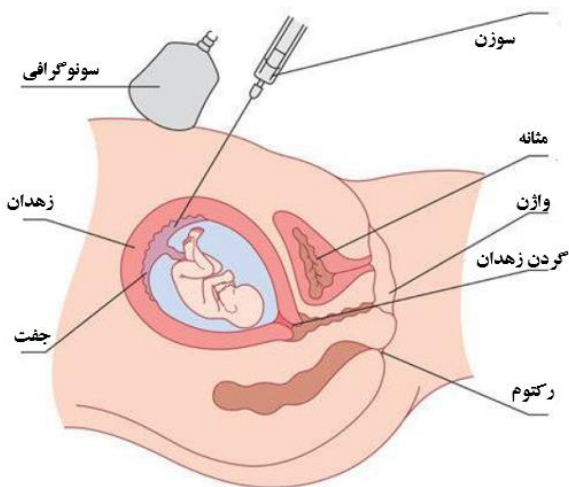
-- پزشک هم چنین باید توجه بکند که مبادا مادر از طرف خانواده، یا از طرف گروه‌های اجتماعی یا

مذهبی تحت فشار باشد. لازم است مادر در فرم رضایت نامه آگاهانه بنویسد که توضیحات کافی به وی داده شده است و ورقه را امضاء کند.

پیش از انجام این کارهای مداخله‌ای، باید نتیجه آزمایش غربالگری ویروس‌های انتقالی از خون، HIV و هپاتیت‌ها را حتماً ببینید. اگر این آزمایش‌ها انجام نشده باشد، خطر انتقال این ویروس‌ها به جنین را به مادر توضیح بدهید. از او بخواهید تا این آزمایش‌ها را انجام بدهد.

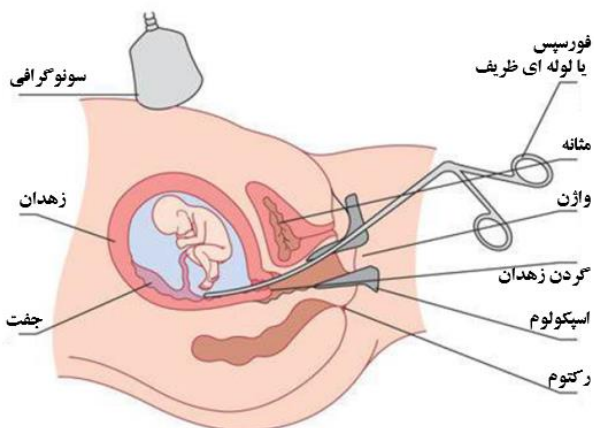
### نمونه‌برداری از ویلوس جفت

یاخته‌های تروفوبلاستی در درون مزانشیم جفت در سه ماهه اول آبستنی به سرعت در حال تقسیم‌اند. با روش نمونه‌برداری از ویلوس جفت، تعدادی از همین یاخته‌های دارای رشد پرشتاب، بیرون کشیده می‌شوند. این کار را به دو روش انجام می‌دهند. یا با وارد کردن سوزنی از راه پوست و دیواره زهدان، یا از راه وارد کردن لوله‌ای نازک از گردن زهدان به درون آن. نوک سوزن یا لوله را به جفت می‌رسانند و نمونه بر می‌دارند. همه این کارها را با راهنمایی همزمان سونوگرافی انجام می‌دهند (شکل ۱ و ۲).



A

شکل ۱ - نمونه برداری از ویلوس جفت با سوزن



B



## شکل ۲ - نمونه برداری از ویلوس جفت با لوله

پیش از اقدام به این کارها، اول مادر را سونوگرافی می کنند تا

الف - مطمئن شوند جنین زنده است.

ب - مطمئن شوند جنین یک قلو است. نمونه برداری از دوقلوها و چندقلوها کاریست بسیار دشوار و پیچیده.

پ - سن آبستنی را تعیین کنند. پیش از هفته دهم آبستنی نمونه برداری از ویلوس جفت انجام نمی شود.

ت - محل جفت را پیدا کنند. از روی آن می - فهمند کدامیک از دو روش را باید انتخاب کنند؛ سوزن از راه شکم یا لوله از راه گردن زهدان را.

معمولاً از راه شکم از ویلوس جفت نمونه برداری می کنند، ولی اگر زهدان به عقب خم شده یا جفت در پائین یا عقب به دیواره زهدان چسبیده باشد، انجام آن از این راه ناممکن است.

نمونه برداری از ویلوس جفت نزدیک به دو درصد، خطر کلی سقط را اضافه می کند. این خطر،

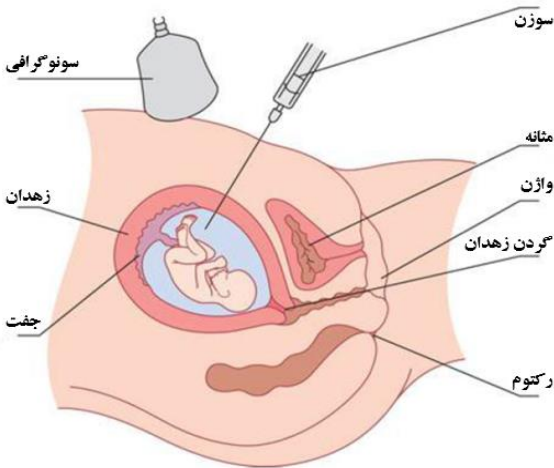
اضافه به خطر زمینه‌ای سقط در سه ماهه اول آبستنی است. بسیاری از آزمایشگاه‌ها می‌توانند در عرض ۴۸ ساعت نتیجه آزمایش روی ویلوس جفت را از نظر ناهنجاری‌های کروموزومی شایع (تری‌زومی ۲۱، ۱۸، ۱۳، X و Y) حاضر کنند. نتیجه کشت کامل، ۷ الی ۱۰ روز طول می‌کشد و نتیجه بیماری‌های ژنتیکی وقت بیشتری می‌خواهد.

گاهی جفت حالت موزائیسیم دارد. به عبارت دیگر، در یک نمونه دو دسته یاخته متفاوت وجود دارد. دسته‌ای سالم هستند، دسته‌ای ناهنجار. نزدیک به یک درصد موارد نمونه برداری از ویلوس جفت، این گونه است؛ بیشتر از موارد نمونه برداری از مایع آمنیوتیک. طرح موزائیک ممکن است فقط در جفت باشد، و جنین دچار آن نباشد. موارد موزائیسیم را باید با متخصص ژنتیک مشورت کرد. گاهی برای رسیدن به تشخیص قطعی، نمونه برداری دیگری از جنین، مثلاً برداشتن نمونه از مایع آمنیوتیک لازم می‌شود.

### نمونه برداری از مایع آمنیوتیک

مایع آمنیوتیک دارای یاخته‌های آمیوسیت و فیبروبلاست است که از پرده‌های جنینی، پوست و مجرای ادراری تناسلی جنین جدا می‌شود. با راهنمایی

همزمان سونوگرافی، سوزنی را از دیواره شکم و زهدان فرو می‌کنند و به مایع آمنیوتیک می‌رسند و ۱۵ الی ۲۰ میلی لیتر از مایع آمنیوتیک را بیرون می‌کشند (شکل ۳).



شکل ۳ - نمونه‌برداری از مایع آمنیوتیک

پیش از نمونه‌برداری از مایع آمنیوتیک، از جنین سونوگرافی می‌کنند. اگر این کار از هفته ۱۵ آبستنی به بعد و با سونوگرافی همزمان انجام شود، میزان سقط کلی (هم زمینه‌ای و هم وابسته به نمونه‌برداری از مایع آمنیوتیک)  $1/9$  در صد (۲/۵ - ۱/۴ CI ۹۵٪) است.

بسیاری از آزمایشگاه‌ها می‌توانند در عرض ۴۸ ساعت نتیجه آزمایش روی مایع آمنیوتیک را از نظر ناهنجاری‌های کروموزومی شایع (تری زومی ۲۱، ۱۸، ۱۳، X و Y) حاضر کنند. نتیجه کشت کامل، ۷ الی ۱۰ روز طول می‌کشد و نتیجه آزمایش بیماری‌های ژنتیکی وقت بیشتری می‌خواهد. این شبیه نمونه ویلوس جفت است.

از مایع آمنیوتیک برای انجام آزمایش‌های ویروس‌شناسی در جنین، مثلاً از نظر سیتومگالوویروس استفاده می‌کنند. در گذشته برای آزمایش‌های بیوشیمیایی (اندازه‌گیری آلفا فتوپروتئین برای اسپینا بیفیدا) یا اسپکتروفوتومتری (برای بیماری همولیتیک RhD) هم مورد استفاده قرار می‌گرفت. امروزه سونوگرافی جای آن‌ها را گرفته‌است.

مزیت نمونه‌برداری از ویلوس جفت بر نمونه‌برداری از مایع آمنیوتیک آن است که زودتر می‌توان آن را انجام داد و اگر نتیجه "بد" بود، به‌موقع می‌توان ختم آبستنی را پیشنهاد داد، و این مرحله‌ای است که زن هنوز لزومی نمی‌بیند آبستنی خود را به افراد خانواده، دوستان یا کارفرمای خود اطلاع بدهد. در مورد برخی بیماری‌های ژنتیکی، نظیر بیماری‌های هموگلوبین، نمونه‌برداری

از ویلوس جفت مناسب تر است، زیرا نمونه DNA کافی برای انجام PCR فراهم می‌شود. خطر اضافی سقط با این روش را هم باید در مد نظر داشت.

### نمونه برداری از بندناف

هرگاه داشتن نمونه از خون جنین یا انجام کشت سریع و کامل یاخته برای کاریوتیپ لازم باشد، از بند ناف نمونه می‌گیرند. شایع‌ترین دلیل برای گرفتن نمونه از خون بند ناف، یکی شک به آنمی شدید در جنین است و دیگر شک به ترومبوسیتوپنی که در صورت اثبات، امکان آن هست که بلافاصله گلبول قرمز یا پلاکت به جنین تزریق شود.

جدول ۲ - مقایسه آزمایش‌های مداخله‌ای

	نمونه برداری از		
	ویلوس جفت	مایع آمنیوتیک	خون بندناف
زمان انجام آزمایش (هفته)	۱۱	۱۵	حدود ۲۰
خطر سقط (%)	۲	۱	۲-۵

با کمک سونوگرافی، سوزن بلندی را از دیواره شکم و دیواره زهدان وارد می‌کنند و معمولاً از نزدیک محل اتصال بندناف به جفت نمونه می‌گیرند. علت انتخاب این محل آن است که در این جا بندناف ثابت است و حرکاتش اندک. از هفته ۲۰ به بعد می‌توان از بندناف نمونه گرفت. برحسب علت نمونه‌برداری و محل قرارگرفتن جفت، خطر سقط جنین فرق می‌کند (جدول ۲).

### مراقبت‌ها پس از انجام هر آزمایش مداخله‌ای

پس از انجام هر کار مداخله‌ای باید اقدامات زیر را انجام داد:

برچسب روی نمونه‌ها باید درست و دقیق باشد.  
با خود بیمار چک کنید.

نمونه را فوراً و از راه مطمئن به آزمایشگاه مناسب بفرستید.

در پرونده مادر شرح کارتان و عوارض پیش آمده را بنویسید.

با پزشک معرف تماس بگیرید.

به زن توصیه کنید تا ۲۴ ساعت از کارهای زور زدنی پرهیز کند.

به زن بگوئید ممکن است اندکی درد شکم داشته باشد. در صورت نیاز آستامینوفن مصرف کند.

به زن بگوئید هر کدام از موارد زیر را داشت بلافاصله مراجعه کند و محل و چگونگی مراجعه را هم به او بگوئید: تب، خونریزی، ترشح آبکی از واژن، یا دردی که با استامینوفن خوب نشود.

شماره تماس به او بدهید.

در باره جواب آزمایش، قرار و مدار بگذارید. باید معلوم باشد که جواب آزمایش چه موقع حاضر می‌شود، چه کسی و از چه راهی جواب را به بیمار می‌رساند.

اگر زن RhD منفی است، دوز مناسبی از آنتی D به او تزریق شود ( اگر آبستنی از هفته ۲۰ گذشته باشد، اول آزمایش Kleihauer انجام شود).

پس از حاضر شدن جواب، برنامه بعدی مراقبت-  
ها را با او به بحث بگذارید.

## سندروم داون و ناهنجاری‌های کروموزومی دیگر

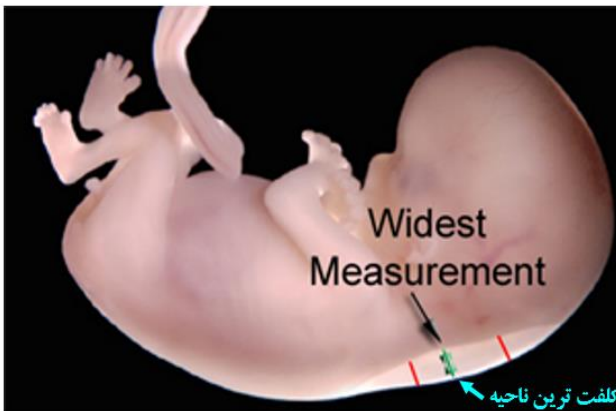
در انگلستان تشخیص پیش از تولد سندرم داون شایع‌ترین دلیل انجام آزمایش تشخیصی مداخله‌ای پیش از تولد است. هنگام غربالگری برای سندرم داون، خطر ابتلاء جنین به ناهنجاری‌های کروموزومی دیگر، نظیر تری‌زومی ۱۳ (سندرم Patau) و تری‌زومی ۱۸ (سندرم Edward) نیز مشخص می‌شود.

پس از آن که در آزمایش‌های غربالگری معلوم شد که "خطر زیاد" است، آزمایش‌های تشخیصی پیش از تولد انجام می‌شود. در انگلستان دو سازمان "انستیتوی ملی بهداشت" و "مراقبت عالی" توصیه می‌کنند که به‌عنوان بخشی از کارهای روتین مراقبت‌های پیش‌از تولد، به‌همه زنان آبستن پیشنهاد بکنند از نظر سندرم داون غربالگری شوند. همچنین توصیه می‌کنند که آزمایش غربالگری پیشنهادی باید لااقل در ۷۵٪ موارد بیماری را بیابد و میزان مثبت کاذب آن کمتر از سه در صد باشد.



چندین آزمایش غربالگری وجود دارد. کمیته ملی غربالگری در سه ماهه اول، غربالگری ترکیبی را توصیه می کند که شامل موارد زیر است: سونوگرافی جنین برای اندازه گیری لوسنسی پس گردن و درازی سر تا ته در هفته ۱۱+۲ الی ۱۴+۱ آبستنی به اضافه آزمایش خون مادر در هفته ۱۰+۰ الی ۱۴+۱ آبستنی برای اندازه گیری گنادوتروپین کوریونی انسان (hCG) و پروتئین پلاسمائی وابسته به آبستنی A (PAPP-A).

اندازه لوسنسی پس گردن عبارتست کلفتی مقدار آبی که در زیر پوست پس گردن جنین جمع می شود. در جنین های مبتلاء به سندرم داون، کلفتی آن بیشتر می - شود، بنابراین هرچه کلفتی آن بیشتر باشد، احتمال آن که جنین دچار سندرم داون باشد، بیشتر است (شکل ۴).



شکل ۴ - کلفتی لوسنسی پس گردن جنین در عکس سونوگرافی.

میزان بدشانسی بروز سندرم داون با سن مادر بیشتر می‌شود. برای تعیین میزان بدشانسی، اول به سن مادر توجه می‌کنند و میزان خطر را مشخص می‌کنند سپس با توجه به کلفتی لوسنی پس گردن و مقدار hCG و PAPP-A، خطر نهائی را تعیین می‌کنند و اگر خطر زیاد باشد به مادر توصیه می‌کنند آزمایش تشخیصی مداخله‌ای پیش از تولد انجام بدهد.

اگر مادر دیر مراجعه بکند یا اندازه‌گیری کلفتی لوسنی پس گردن مقدور نباشد، کمیته ملی غربالگری انگلستان، آزمایش چهارگانه (شامل hCG، آلفا فتوپروتئین، استریول غیرکنژوگه، و Inhibin A) را توصیه می‌کند. این آزمایش چهارگانه در هفته ۱۶+۲ الی ۲۰+۰ آبستنی انجام می‌شود.

پیش از انجام آزمایش‌های غربالگری، زن را تشویق کنید تا پیشاپیش بیندیشد اگر نتیجه آمایش مثبت بود چه کارهائی خواهدکرد و چه احساسی خواهد داشت؟ نکته مهم دیگر آن است که به زن بگوئید این آزمایش مقدماتی، تنها آزمایشی است برای غربالگری؛ آزمایش‌های تشخیصی در پی آن انجام خواهد شد. وقتی آزمایش غربالگری نشان می‌دهد که خطر کم است، احتمال سندرم داون به‌طور کامل رد نمی‌شود؛ مثلاً وقتی

میزان خطر یک در ده هزار گزارش می‌شود، به معنی آن است این زن در بین ده هزار زن تنها مادری است که جنینی مبتلا به سندرم داون دارد. و خطر زیاد یک در ده نفر، یعنی آن که ۹۰٪ جنین‌ها سالم هستند. آزمایش‌های تشخیصی موجود را باید به مادر معرفی کرد و خوب به او توضیح داد.

دقت آزمایش‌های غربالگری برای سندرم داون را می‌توان با اضافه کردن شاخص‌های دیگر، بیشتر کرد. مثل اندازه‌گیری استخوان بینی، زاویه پیشانی - فک - بینی، جستجوی رگورژیتاسیون تری کوسپید، و توجه به شکل موج جریان خون در مجرای وریدی. این یافته‌ها حساسیت آزمایش غربالگری را زیاد و میزان مثبت کاذب آن را کم می‌کند. به هر حال این یافته‌ها گرچه کفه را سنگین‌تر می‌کنند، باز هم برای رسیدن به تشخیص قطعی، باید آزمایش‌های تشخیصی پیش از تولد را انجام داد.

استفاده از "DNA بی یاخته" به عنوان آزمایش غربالگری برای سندروم داون و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی، به سرعت در حال گسترش است. مطالعات کنونی نشان می‌دهد که آزمایش‌های غیرمداخله‌ای پیش از تولد با استفاده از DNA بی یاخته، ۹۵٪ تمام جنین -

های مبتلا به سندرم داون، Patau و Edward را کشف می‌کند. آزمایش‌های غیرتهاجمی پیش از تولد، کاری تشخیصی نیست، و باید به همه مادران توصیه کرد برای تأیید تشخیص، آزمایش تشخیصی پیش از تولد را هم انجام بدهند.

## دستاوردهای نوین

قطعاتی از DNA جنینی و جفت به درون خون مادر سرریز می‌کند. در خون مادر "DNA بی‌یاخته" خود مادر هم وجود دارد. غلظت "DNA بی‌یاخته جنینی" در خون مادر در هفته دهم آبستنی حدود ده درصد کل DNA بی‌یاخته موجود در خون مادر است و با افزایش سن آبستنی به مقدار آن افزوده می‌شود. پس از زایمان سطح آن در خون مادر به سرعت سقوط می‌کند و در همان روز اول، عملاً دوسه ساعت بعد، حتی قابل اندازه‌گیری هم نیست. با کمک PCR می‌توان DNA بی-یاخته جنینی را به مقدار انبوه در آورد و از این طریق به ژنوتیپ جنین پی برد.

برپایه این نوآوری می‌توان شیوه تازه‌ای از آزمایش‌های تشخیصی پیش از تولد را به مادران پیشنهاد

کرد. در اوایل آبتنی که نسبت درصد غلظت DNA بی-یاخته جنینی در خون مادر (در واقع بخش جنینی DNA بی‌یاخته) کمتر است باید بیشتر دقت کرد و در هفته‌های دیگر که سطح آن در خون مادر افزایش می‌یابد، آزمایش را تکرار نمود. مادران چاق خون بیشتری دارند، لذا غلظت DNA بی‌یاخته جنینی در خونشان کمتر، و رسیدن به رقمی مناسب، دشوارتر است. امروزه برای یافتن بیماری‌های تک‌ژنی و تعیین گروه خون جنینی از این روش استفاده کرده‌اند.

### بیماری‌های تک‌ژنی جنین

اکنون می‌توان تعدادی از بیماری‌های تک‌ژنی غالب اتوزومی را تشخیص داد. انجام این آزمایش‌ها را در موارد زیر پیشنهاد می‌کنند:

وقتی که پدر مبتلا به بیماری ژنتیکی معلوم باشد،

در مواردی که خطر ابتلاء جنین به بیماری خانوادگی وجود داشته باشد،

برمینیای یافته‌هایی در سونوگرافی جنین به بیماری‌ها ژنتیکی مشکوک بشوند (مثل دیسپلازی‌های اسکلتی شدید غالب اتوزومی، نظیر آکندروپلازی و دیسپلازی تاناتفوریک که در اثر جهشی در ژن گیرنده

فاکتور رشد فیروبلاست ۳ [FGFR3] به وجود می‌آید). یافته‌ها در سونوگرافی این جنین‌ها عبارتند از کوتاهی استخوان‌های دراز (کمتر از صدک ۳)، قفسه‌سینه کوچک و باریک و سری با اندازه طبیعی و اندازه‌هایی غیر طبیعی در شکم.

اگر مادر سالم باشد، ژن وی طبیعی است. هرگاه آزمایش PCR روی DNA بی‌یاخته در خون مادر، جهشی در این ژن نشان بدهد، معلوم می‌شود که این ژن جهش‌یافته از جنین آمده است، و اوست که دچار بیماری مربوطه است. اگر آزمایش PCR از نظر ژن منفی باشد، به معنی آن است که جنین سالم است. نیازی به انجام آزمایش‌های مداخله‌ای تشخیصی پیش از تولد نیست.

### گروه خون جنین

اگر در خون مادری که RhD منفی است، DNA اره‌اش D مثبت به دست آید، به معنی آن است که از جنین آمده است، ( زیرا خود مادر فاقد DNA مربوط به اره‌اش D مثبت است) لذا آزمایش نشان می‌دهد که جنین اره‌اش D مثبت است. در مادر اره‌اش D منفی که دارای آنتی بادی ضد D است، از این آزمایش برای تعیین گروه خونی جنین استفاده می‌کنند؛ زیرا جنین

ارهاش D مثبت در معرض ابتلا به بیماری همولیتیک الوایمیون است و جنین ارهاش D منفی دچار این بیماری نمی‌شود. مادری که دارای جنین ارهاش D مثبت است تحت مراقبت شدید قرار می‌گیرد و به مادری دارای جنین ارهاش D منفی مژده می‌دهند که از این نظر خطری تهدیدش نمی‌کند. گروه خون جنین را می‌توان در همان سه اول آبستنی در DNA بی‌یاخته موجود در نمونه خون مادر ، با آزمایش از نظر ژن آنتی‌ژن‌های گروه خونی شایع ، از جمله Rh و Kell تعیین کرد.

### ناهنجاری‌های دیگر

دانشمندان برای تشخیص پیش‌از تولد در جستجوی راه‌های غیرمداخله‌ای دقیق‌تری هستند. یکی از این راه‌ها استفاده از توانائی‌های بالقوه آزمایش‌های مختلف روی DNA جنینی بی‌یاخته است. یکی دیگر انجام MRI جنین است. Chromosomal microarray analysis راه دیگری است برای یافتن ناهنجاری‌ها در جنین.

استفاده از DNA جنینی بی‌یاخته برای تشخیص سندرم داون ، آن هم بدون انجام اقدامی مداخله‌ای و تنها در نمونه‌ای از خون مادر، در حال تکمیل است تا با دقتی قابل قبول، سندرم داون را در جنین تشخیص

بدهند. روش "شمارش تک مولکول ها"، نظیر PCR دیزیتال برمبنای یافتن نسخه‌ای اضافی از کروموزوم ۲۱ و افتراق جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ از جنین سالم طراحی شده‌است. طرح متیلاسیون DNA مادر و جنین متفاوت است و بر همین اساس فکر می‌کنند با یافتن تفاوت در DNA های موجود درخون مادر بتوانند توالی "DNA جنینی بی یاخته" را تعیین کنند. این کار را از روی نسبت نواحی متیله شده خاص روی کروموزوم ۲۱ در جنین و افراد سالم انجام می دهند. این آزمایش بالقوه می‌تواند جایگزین آزمایش مداخله ای تشخیص پیش از تولد شود.

با MRI جنین، ناهنجاری‌های دستگاه عصبی را بهتر می‌توان بررسی کرد؛ و مخصوصاً از نظر بزرگی بطن‌های مغز، که کارائی سونوگرافی محدودتر است اطلاعات مفیدی بدست آورد. چون جنین دائم حرکت می‌کند، کار با MRI مشکل می‌شود؛ این دشواری هم با دستگاه‌های پرسرعت جدید تا اندازه زیادی برطرف شده است. انتظار می‌رود که با MRI بتوان کار جفت را خوب بررسی کرد؛ توانائی سونوگرافی در این مورد محدود بوده است. سونوگرافی سه بعدی و چهار بعدی جنین هنوز نقشی، هر چند محدود، در تشخیص دارد..



بازسازی سطح جنین و بازسازی حجم جنین با MRI در تشخیص بسیاری از ناهنجاری‌های جنینی کمک می‌کند. با بازسازی سطحی، می‌توان شکاف لب و کام را به-راحتی تشخیص داد. با بازسازی حجم، می‌توان حجم اعضاء جنین مثلاً ریه او را تعیین کرد. با بازسازی سه-بعدی، در صورت بزرگ‌شدن بطن‌ها، خوب می‌توان کورپوس کولوزم را مشاهده کرد؛ با سونوگرافی این امکان وجود ندارد.

### Chromosomal microarray analysis یا CMA

روشی نسبتاً تازه‌ای است برای یافتن ناهنجاری کروموزومی، از جمله ناهنجاری بسیار کوچکی که در کاریوتایپ معمولی قابل دیدن نیستند. برای بررسی جنین باید بافتی از جنین برداشت. لذا تنها با نمونه-برداری از ویلوس جفت، یا مایع آمنیوتیک، یا خون بندناف انجام شدنی است. پس از آن که سونوگرافی در جنین نوعی ناهنجاری ساختمانی نشان داد، پیشنهاد می-شود که CMA هم انجام بشود. با این کار ممکن است متوجه ناهنجاری‌های متعدد و گوناگون در جنین بشوند که ماهیت و اهمیت بالینی شان معلوم نیست، و این خود مایه نگرانی بسیار مادر و خانواده‌اش می‌شود. بنابراین مشاوره قبلی مفصلی لازم است.

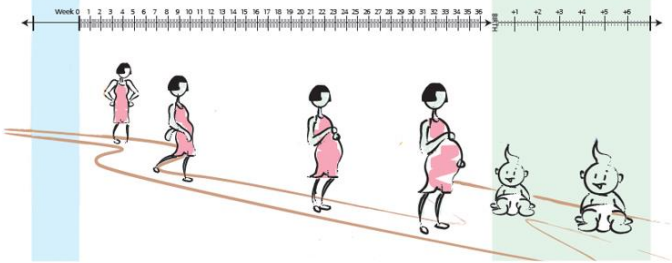
## نکات آموزشی کلیدی

اول مشاوره بکنید، سپس اقدام به کارهای غربالگری یا تشخیصی. مادر پیشاپش باید آگاه شود که عواقب این کار چیست، چه راه‌های انتخابی در پیش رو دارد. باید او را تشویق کرد که راه‌های پیش رو را از همین حالا در مد نظر بگیرد، و دریابد که پس از مثبت شدن جواب، دست به چه کاری خواهد زد، چه تصمیمی خواهد گرفت.

اگر پیش از تولد متوجه ناهنجاری در جنین شدید، لازم است همکاران دیگر هم به چاره جوئی دعوت شوند. با این کار، مادر در مورد سرنوشت جنین و کودک خود اطلاعات بهتری بدست می‌آورد، در مورد آبتنی تصمیم بهتری می‌گیرد، و در این شرایط دشوار، حمایت کارشناسان کارگشته‌ای در اختیارش گذاشته می‌شود.



# Prenatal Diagnosis



Anna L David

## Prenatal Diagnosis

*Translated*

Niloufar Hedayati Omami, MD  
MH Hedayati Omami, MD