

**نویسنده:**

پروفیسور کیپروس نیکولایڈس

**مترجم:**

دکتر حمیرا وفائی سی سخت

## سونوگرافی ۱۱-۱۴ هفتگی

بنیاد طب جنینی  
لندن

تقدیم به

هرودوت و دسپینا

## مقدمه

### ۱. تشخیص نقایص کروموزومی در سه ماهه اول.....۷ روزالیند اسنیجر، کیپروس نیکولایدس

تشخیص نقایص کروموزومی  
غربالگری برای نقایص کروموزومی  
ریسک اختصاصی بیمار برای نقایص کروموزومی  
ضخامت چین گردنی  
تمایل خانم ها برای غربالگری در سه ماهه اول

### ۲. تظاهرات سونوگرافیک نقایص کروموزومی.....۶۷ ویکتوریا هیس، کیپروس نیکولایدس

سونوگرافی سه ماهه اول  
سونوگرافی سه ماهه دوم

### ۳. افزایش ضخامت چین گردنی با کاریوتایپ نرمال.....۱۱۱ آتنا سوکا، کنستانتین ون کیسنبرگ، کیپروس نیکولایدس

سرانجام جنین های دارای افزایش ضخامت چین گردنی  
اختلالات همراه با افزایش ضخامت چین گردنی  
پاتوفیزیولوژی افزایش ضخامت چین گردنی  
اداره حاملگی های دارای افزایش ضخامت چین گردنی

### ۴. چند قلوئی.....۱۴۵ نیل سبیر، کیپروس نیکولایدس

اپیدمیولوژی  
تعیین زیگوسیتی و کوریونیسیتی  
کوریونیسیتی و عوارض حاملگی  
نقایص کروموزومی در حاملگی چند قلو

## ○ مقدمه مؤلف

در سال ۱۸۶۶ میلادی، لانگدون، داون (Langdon Down)، نقص در الاستیسیته پوست (وجود سطح بزرگتر پوست نسبت به بدن)، صورت پهن (flat face) و بینی کوچک را بعنوان تظاهرات شایع تریزومی بیست و یک معرفی کرد. در دهه ۱۹۹۰ مشخص شد که این تظاهر پوستی سندرم داون، در ماه سوم حاملگی بصورت افزایش ترانس لوسنسی گردن (NT: nuchal translucency) دیده می شود. اندازه گیری ضخامت NT در هفته های ۱۱-۱۳<sup>+</sup> (در متن کتاب، بجای ۱۳<sup>+</sup> از ۱۴ استفاده می کنیم.)، همراه با سن مادر روش مؤثری برای غربالگری تریزومی ۲۱ می باشد. با این روش در ۵ درصد موارد نیاز به انجام تست های تهاجمی وجود دارد و حدود ۷۵ درصد حاملگی های مبتلا به تریزومی بیست و یک تشخیص داده می شوند. اگر همزمان مقدار free  $\beta$ -hCG و پلاسما پروتئین A وابسته به حاملگی (PAPP-A) اندازه گیری شود، میزان تشخیص نقایص کروموزومی تقریباً ۸۵-۹۰ درصد است.

در سال ۲۰۰۱ مشخص شد که استخوان بینی در ۶۰-۷۰ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱، در سونوگرافی ۱۱-۱۴ هفتگی، دیده نمی شود. در نظر گرفتن این واقعیت میزان تشخیص سونوگرافی و

تست های بیوشیمیایی سرم را به بیش از ۹۵ درصد افزایش می دهد.

افزایش ضخامت NT نه تنها در ارزیابی ریسک تریزومی ۲۱، بلکه در تشخیص تعداد زیادی از نقایص کروموزومی دیگر، اختلالات قلب و عروق بزرگ و سندرم های ژنتیکی کمک کننده است.

سایر فواید سونوگرافی در ۱۴-۱۱ هفتهگی شامل مشخص کردن زنده بودن جنین، تعیین تاریخ دقیق حاملگی، تشخیص نقص های عمده و چند قلوپی می باشد. همچنین این سونوگرافی جهت تعیین کوریونیسیته - عامل اصلی تعیین کننده پیامد حاملگی چند قلوپی - مفید و قابل اعتماد است.

مانند همه تکنولوژی های جدید، باید کسانی که این سونوگرافی را انجام می دهند، به میزان کافی آموزش دیده باشند. بنیاد طب جنینی در لندن دوره های آموزشی ترتیب داده و نهایتاً به کسانی که بتوانند بخوبی و نزدیک به استاندارد این نوع سونوگرافی را انجام دهند و نکات تشخیصی و درمانی وضعیت موجود در سونوگرافی را بخوبی بدانند، گواهی (certificate of competence) داده می شود.

# فصل اول

## تشخیص نقایص کروموزومی در سه

### ماه اول

در سال ۱۸۶۶ میلادی، لانگدون داون موردی از تریزومی ۲۱ را گزارش کرد که سطح پوست بیشتر از سطح بدن، بینی کوچک و صورت پهن داشت. این ناهنجاری کروموزومی بعداً سندرم داون نامیده شد. در دهه گذشته مشاهده این شواهد در سونوگرافی ماه سوم حاملگی، میسر گردید. حدود ۷۵ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱، افزایش ضخامت NT را دارند و ۶۰-۷۰ درصد آنها، استخوان بینی ندارند (شکل ۱ و ۲).

# تشخیص نقایص کروموزومی

## روشهای تشخیصی غیر تهاجمی

### (Non-invasive diagnosis)

در سی سال اخیر، تحقیقات زیادی در جهت پیدا کردن يك روش تشخیصی غیر تهاجمی بر پایه جدا کردن و مطالعه سلول های جنینی در خون مادر، انجام شده است. از هر  $10^3-10^7$  گلبول قرمز هسته دار در خون مادر، يك سلول متعلق به جنین است.

با روش هایی مانند Magnetic cell sorting یا fluorescent activated cell sorting با استفاده از اتصال آنتی بادی فلورسنت یا نشانگر مغناطیسی به مارکرهای سلول جنینی می توان تعداد سلول های جنینی را به يك در ده یا صد سلول افزایش داد. نمونه بدست آمده، بدلیل وجود تعداد زیاد سلول مادری، جهت آنالیز سیتوژنتیک معمولی مناسب نیست. با این حال، با استفاده از پروب های اختصاصی DNA و fluorescent in situ hybridization (FISH) با دیدن هسته های سه سیگنالی در خون مادر می توان به تریزومی جنین شك کرد.





**شکل ۱.** تجمع مایع در فضای زیر جلد پشت گردن جنین.  
(عکس توسط دکتر Eva Pajkrt از دانشگاه آمستردام تهیه شده است.)



**شکل ۲.** تصویر سونوگرافی یک جنین ۱۲ هفته مبتلا به تریزومی ۲۱ که افزایش ضخامت NT و عدم وجود استخوان بینی را نشان می دهد.

با توجه به تکنولوژی در دسترس، مطالعه سلول های جنینی موجود در خون مادر بیش از آنکه روش تشخیصی غیر تهاجمی نقایص کروموزومی باشد، جهت تعیین ریسک و خطر این نقایص قابل استفاده است. حساسیت این روش با تست های سرمی قابل مقایسه است. انجام تست های سرمی ساده است و می توان آنها را براحتی برای جمعیت زیادی انجام داد، ولی آنالیز سلول های جنین در خون مادر مشکل است و به مهارت زیادی نیاز دارد. روش های افزایش تعداد سلول های جنین در نمونه باید بهبود یابند تا بتوان همزمان نمونه های زیادی را آنالیز کرد.

اخیراً تشخیص وجود DNA آزاد جنینی در پلاسمای مادر و تشخیص DNA جنین پسر با روش real-time quantitative PCR، توجه زیادی را بخود جلب کرده است. در تعدادی از مطالعات، میزان DNA آزاد در تریزومی ۲۱ افزایش یافته ولی در بعضی از مطالعات تفاوت قابل ملاحظه ای با حاملگی نرمال نداشته است. جهت پاسخ به این سؤال که آیا می توان از این تست بعنوان یکی دیگر از مارکرهاى سرمی مادر در غربالگری سندرم داون استفاده کرد یا نه، مطالعات بیشتری لازم است.

## روشهای تشخیصی غیر تهاجمی

\*

DNA

\*

## روشهای تشخیص تهاجمی ( Invasive diagnosis )

### آمניوسنتز

فقط يك مطالعه تصادفی وجود دارد که خطرات آمنیوسنتز را با گروه کنترل مقایسه کرده است. در این مطالعه، ۴۶۰۶ خانم ۲۵-۳۴ ساله سالم و کم خطر (Low risk) در هفته های ۲۰-۱۴ حاملگی بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. جهت يك گروه آمنیوسنتز انجام شد و گروه دیگر فقط توسط سونوگرافی ارزیابی شدند (Tabor et al 1986). میزان کل از دست دادن جنین در گروهی که آمنیوسنتز انجام شده بود، يك درصد بیشتر از گروه کنترل بود. همچنین طبق این مطالعه، آمنیوسنتز خطر سندرم زجر تنفسی (Respiratory distress syndrome) و پنومونی (Pneumonia) را افزایش می دهد.

انجام آمنیوسنتز در هفته های ۱۴-۱۱ حاملگی نیز میسر است. ولی مطالعات تصادفی

نشان داده اند که میزان از دست دادن جنین حدود ۲ درصد بیشتر و بروز پاچنبری (talipes equinovarus)، ۱/۶ درصد بیشتر از نمونه برداری از پرزهای کوریونی (Chorionic Villus Sampling) در سه ماهه اول یا آمنیو سنتز در سه ماهه دوم می باشد.

## نمونه برداری از پرزهای کوریونی (CVS)

مطالعات تصادفی نشان داده اند که میزان از دست دادن جنین بعد از CVS ترانس ابدومینال با آمنیو سنتز سه ماهه دوم یکسان است. در مورد میزان از دست دادن جنین بعد از CVS ترانس سرویکال، اختلاف نظر وجود دارد. احتمالاً در مراکز مجرب و تحت هدایت سونوگرافی خطرات آمنیو سنتز و CVS (بدون توجه به روش انجام CVS)، یکسان است.

در صورت انجام CVS قبل از هفته ده حاملگی میزان نقایص استحاله ای اندام (fetal transverse limb abnormalities)، میکروگناتی (Micrognathia) و میکروگلوسی (Microglossia) افزایش می یابد. بنابراین نکته مهم این است که CVS فقط بعد از هفته یازده و توسط فرد آموزش دیده انجام شود.

## تستهای تهاجمی

\*

CVS

\*

\*

CVS \*

\*

## غربالگری برای نقایص کروموزومی

در غربالگری قبل از تولد برای تریزومی ۲۱، بجای واژه میزان غربالگری مثبت (Screen positive rate)، می توان از واژه میزان تست تهاجمی (invasive testing rate) استفاده کرد، زیرا اکثر خانم هایی که تست غربالگری مثبت دارند، تست تهاجمی انجام می دهند. در این صورت، از آنجایی که اکثر این جنین ها نرمال هستند، میزان مثبت کاذب (FPR: false positive rate) را داریم.

در اوایل دهه ۱۹۷۰، غربالگری تریزومی ۲۱ بر اساس سن مادر بود. بدلیل خطر سقط جنین با آمنیو سنتز و هزینه زیاد، آشکار بود که

نباید از آمنیو سنتز (روش های تشخیصی تهاجمی) برای همه خانم های حامله استفاده کرد. بهمین دلیل، آمنیو سنتز برای خانم های حامله مسن تر از ۴۰ سال انجام می شد. بتدریج که آمنیو سنتز بیشتر انجام شد و ایمنی آن بیشتر شد، حداقل سنی ۳۵ سال را بعنوان گروه پر خطر در نظر گرفتند. این گروه ۵ درصد حاملگی ها را در بر می گرفت. در سی سال اخیر دو سیاست دگماتیک در غربالگری ایجاد شده است. دگمای اول در کشورهای وجود دارد که سیستم مراقبت خصوصی دارند. در این کشورهای پیشرفته، سن مادران حامله افزایش یافته است و گروه غربالگری مثبت بر اساس سن مادر، ۱۵ درصد حاملگی ها را شامل می شود. دگمای دوم در کشورهای است که سیستم مراقبتی ملی دارند. در این کشورها تست تهاجمی برای ۵ درصد از پرخطرترین افراد انجام می شد و حداقل سنی برای تست های تهاجمی از ۳۵ به ۳۸ سال افزایش یافته است. با تغییر حداقل سن مادران، ۵ درصد جمعیت حامله پرخطر در نظر گرفته می شوند و این گروه فقط ۳۰ درصد بچه های سندرم داون را در بر می گیرد.

در اواخر دهه ۱۹۸۰، یک روش جدید غربالگری ایجاد شد که علاوه بر سن مادر، شامل تعیین غلظت محصولات مختلفی از جنین و جفت در خون مادر بود. در هفته ۱۶ حاملگی، غلظت میانه آلفا فتو پروتئین (AFP)، استریول غیرکونژوگه

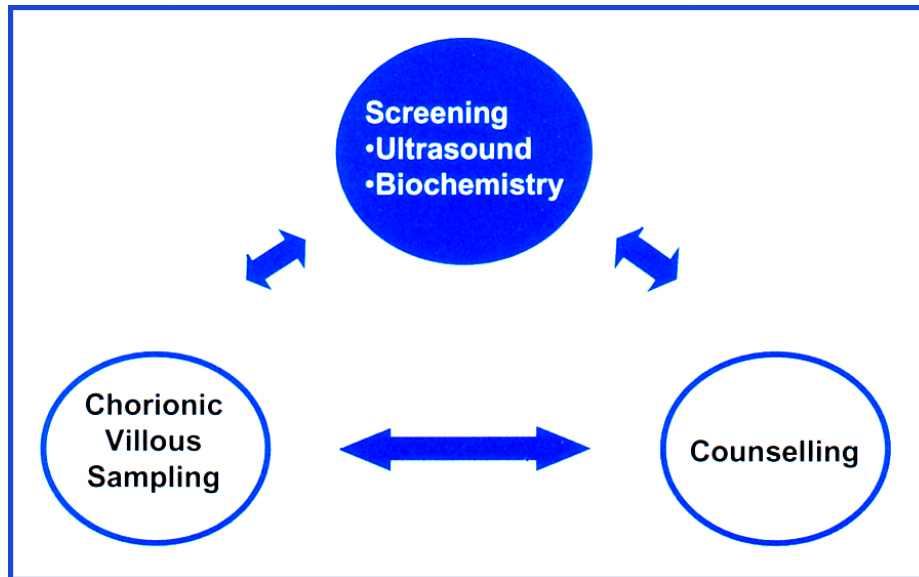
(uE3)،  $\beta$ -hCG - آزاد و کل- و اینهیبین A-(Inhibin-A)، در حاملگی های دارای جنین با تریزومی ۲۱ با حاملگی های نرمال در حدی متفاوت است که می توان از آنها جهت تعیین گروه پرخطر استفاده کرد. این روش غربالگری مؤثرتر از سن مادر به تنهایی است و با میزان نیاز به تست تهاجمی یکسان (حدود ۵ درصد)، می تواند حدود ۷۰-۵۰ درصد از جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ را مشخص کند.

در دهه ۱۹۹۰، غربالگری بر اساس سن مادر و ضخامت NT در سونوگرافی ۱۴-۱۱ هفتگی انجام شد. با این متد با وجود ۵ درصد میزان غربالگری مثبت، حدود ۷۵ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ شناسایی می شوند.

نهایتاً سن مادر همراه با NT و تست های بیوشیمیایی سرم مادر (free  $\beta$ -hCG و PAPP-A) در سه ماهه اول، حدود ۹۰-۸۵ درصد جنین های مبتلا را شناسایی می کند. بعلاوه با روش های جدید بیوشیمیایی که در عرض سی دقیقه از خون گیری، نتیجه آماده می شود، یکبار حضور در کلینیک جهت ارزیابی ریسک کافی است. این سیاست (OSCAR: One- Stop Clinics for Assessment of Risk) نامیده می شود (شکل ۳).

در سال ۲۰۰۱ مشخص شد که در ۷۰-۶۰ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱، در سونوگرافی ۱۴-۱۱ هفتگی، استخوان بینی دیده نمی شود.

اضافه کردن این یافته به سونوگرافی سه ماهه اول و تست های بیوشیمیایی، میزان تشخیص را به بیش از ۹۵ درصد افزایش می دهد (جدول ۱).



### شکل ۳. جهت ارزیابی ریسک نقایص کروموزومی

می توان از سن مادر، اندازه گیری NT در سونوگرافی، وجود یا عدم وجود استخوان بینی و اندازه گیری free  $\beta$ -hCG و PAPP-A استفاده کرد. بعد از مشاوره بیمار می تواند در مورد تست های تهاجمی و کاریوتایپ تصمیم بگیرد و در همان ویزیت می توان CVS انجام داد.



**جدول ۱.** مقایسه میزان شناسایی سندرم داون با روش های غربالگری مختلف با در نظر گرفتن ۵ درصد مثبت کاذب.

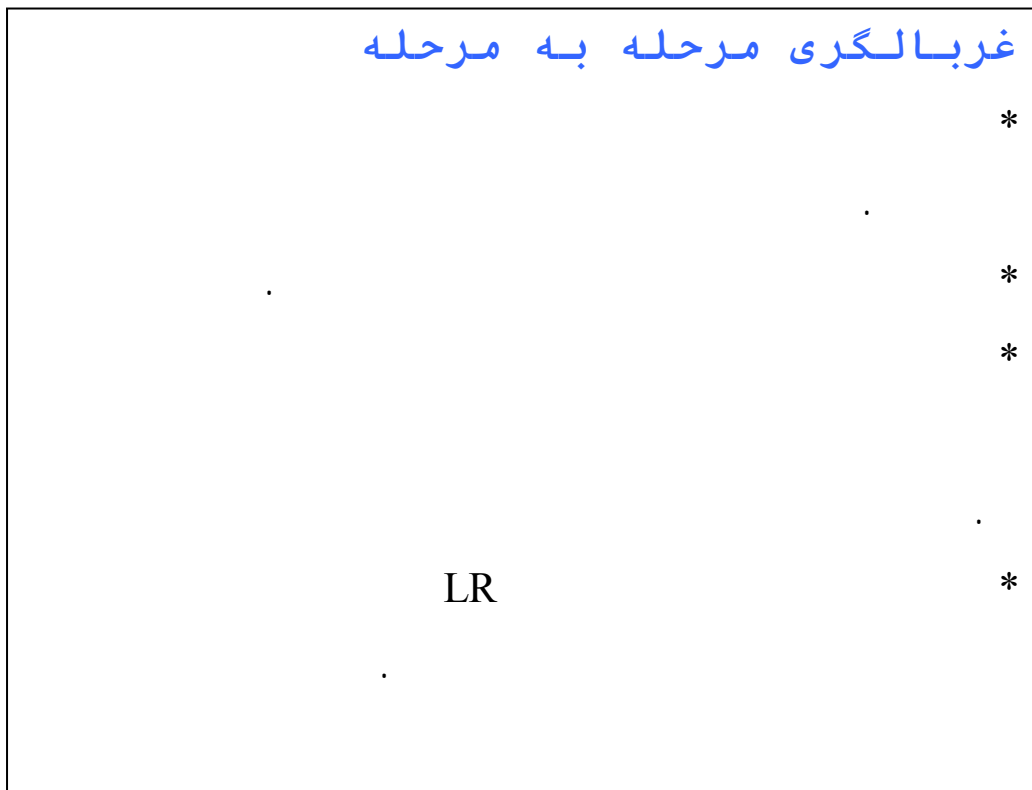
Method of screening	DR (%)
Maternal age (MA)	30
MA and maternal serum biochemistry at 15-18 weeks	50-70
MA and fetal nuchal translucency (NT) at 11-13 <sup>+6</sup> wks	70-80
MA and fetal NT and maternal serum free $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11-13 <sup>+6</sup> wks	85-90
MA and fetal NT and fetal nasal bone (NB) at 11-13 <sup>+6</sup> wks	90
MA and fetal NT and NB and maternal serum free $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11-13 <sup>+6</sup> wks	95

## ریسک اختصاصی بیمار برای نقایص کروموزومی

احتمال داشتن جنین مبتلا به نقص کروموزومی در همه حاملگی ها وجود دارد. جهت تعیین ریسک اختصاصی، ابتدا باید ریسک اولیه (Prior risk) را که بر اساس سن مادر و سن حاملگی است، در نظر بگیریم. سپس این ریسک با توجه به نتایج تست های غربالگری تغییر می کند. نسبت احتمالی (LR: Likelihood Ratio) برای یک یافته سونوگرافی یا تست بیوشیمیایی بر اساس تقسیم درصد جنین های

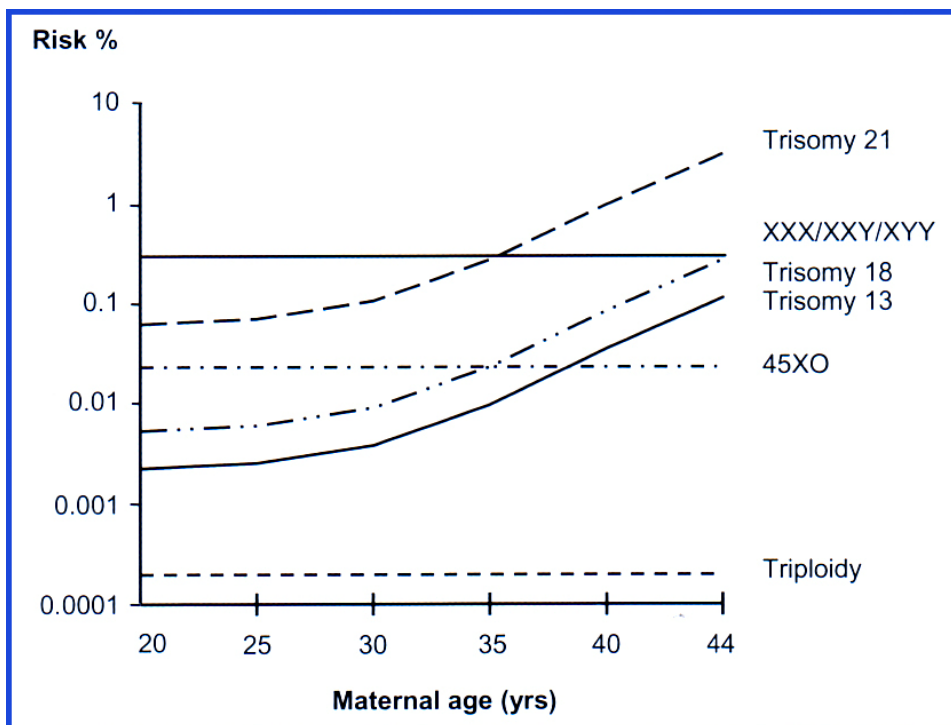
غیر طبیعی به جنین های طبیعی دارای آن یافته، بدست می آید. هر زمان تستی انجام می شود، ریسک اولیه در LR آن تست ضرب می شود و ریسک جدیدی بدست می آید که در واقع ریسک اولیه برای تست بعدی است (Snijders and Nicolaides 1996).

تست های مختلف از هم مستقل هستند. اگر تست ها از هم مستقل نباشند، باید از روش های آماری مشکل تری مانند تست های آماری چند متغیری استفاده کرد. با سیاست OSCAR می توان همه مراحل غربالگری را در یک مرحله در هفته ۱۲ حاملگی انجام داد (شکل ۳).

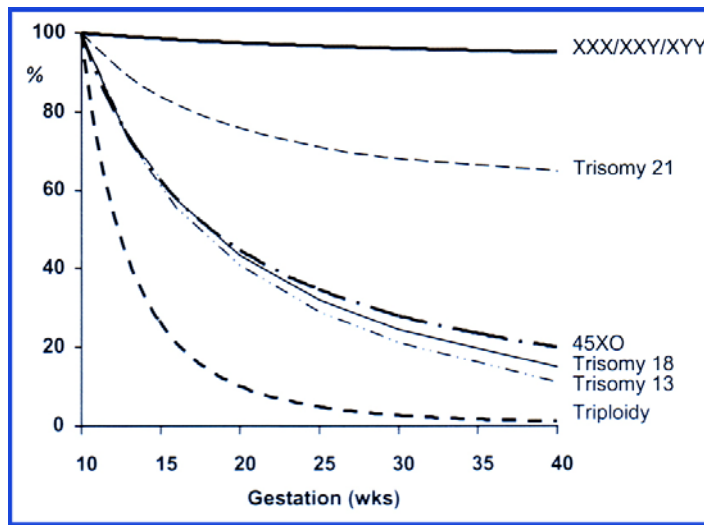


## سن مادر و سن حاملگی

خطر ایجاد بسیاری از نقایص کروموزومی با افزایش سن مادر، افزایش می یابد (شکل ۴).  
بعلاوه از آنجائی که احتمال مرگ داخل رحمی در جنین های مبتلا به نقص کروموزومی بیشتر است، خطر داشتن جنین مبتلا به نقص کروموزومی، با افزایش سن حاملگی کاهش می یابد (شکل ۵).



شکل ۴. رابطه سن مادر با نقایص کروموزومی جنین



**شکل ۵.** رابطه سن حاملگی با اختلالات کروموزومی. خطوط نشاندهنده ریسک نسبی بر اساس ریسک ۱۰ هفتگی می باشند.

قبل از معرفی روش های تشخیصی پری ناتال، تخمین ریسک بر اساس سن مادر بود (Hecht and Hook 1994).

در پانزده سال اخیر، با توجه به وجود تست های بیوشیمیایی و سونوگرافی در مراحل مختلف حاملگی، لازم شد که ریسک اختصاصی بر اساس سن مادر و سن حاملگی محاسبه شود (Snijders et al 1995 و 1999). این تخمین بر اساس مقایسه میزان شیوع تریزومی ۲۱ هنگام تولد با میزان شیوع هنگام آمنیو سنتز در سه ماهه دوم یا CVS در سه ماهه اول در خانم های هم سن بدست می آید.

میزان مرگ خودبخود در جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱، بین هفته ۱۲ (زمانی که NT اندازه گیری می شود) و هفته ۴۰ حدود ۳۰ درصد، بین هفته ۱۶ (زمانی که تست های بیوشیمیایی انجام می شود) و هفته ۴۰ حدود ۲۰ درصد است. از روش های مشابهی برای تخمین ریسک سایر نقایص کروموزومی استفاده شده است. ریسک تریزومی ۱۸ و ۱۳ با افزایش سن مادر افزایش و با افزایش سن حاملگی کاهش می یابد. میزان سقط و مرگ جنین بین ۱۲ و ۴۰ هفتگی حدود ۸۰ درصد است (جدول ۲).

سندرم ترنر اغلب بدلیل نداشتن کروموزوم X پدری است. بنابراین میزان شیوع سندرم ترنر به سن مادر بستگی ندارد. میزان شیوع سندرم ترنر در هفته ۱۲، ۲۰ و ۴۰ به ترتیب یک در ۱۵۰۰، یک در ۳۰۰۰ و یک در ۴۰۰۰ می باشد. میزان بروز سایر نقایص کروموزوم جنسی (۴۷xxx، ۴۷xxy، ۴۷xyy) با افزایش سن مادر تغییر چندانی ندارند. از آنجائی که در این موارد، میزان مرگ جنین نسبت به جنین های نرمال تفاوتی ندارد، میزان کل شیوع (حدود یک در پانصد) با افزایش سن حاملگی کاهش نمی یابد.

پلی پلوئیدی حدود ۲ درصد از حاملگی ها را در بر می گیرد، ولی چون بسیار کشنده است، بندرت در تولدهای زنده دیده می شود. شیوع آن

در هفته ۱۲ و ۲۰ حاملگی بترتیب حدود يك در ۲۰۰۰۰ و يك در ۲۵۰۰۰۰ می باشد.

**جدول ۲.** ريسك تخمينی (يك به ازای عدد ذكر شده) تريزومی ۲۱، ۱۸ و ۱۳ و رابطه آن با سن مادر و سن حاملگی

Maternal age (yrs)	Trisomy 21 Gestation (wks)				Trisomy 18 Gestation (wks)				Trisomy 13 Gestation (wks)			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

اثر سن مادر و سن حاملگی بر ريسك  
نقايس کروموزومی

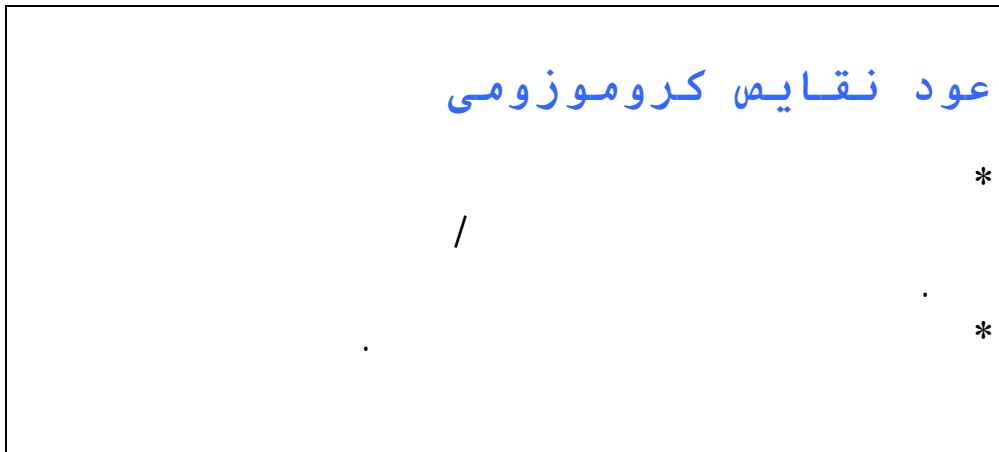
\*  
\*  
\*  
\*  
\*

## سابقه قبلی تریزومی

در خانم حامله ای که سابقه جنین یا بچه مبتلا به تریزومی دارد، خطر وجود تریزومی بیشتر از میزان مورد انتظار برای سن وی می باشد. ریسک عود در خانمی که قبلاً حاملگی مبتلا به سندرم داون داشته، حدود ۰/۷۵ درصد بیشتر از میزان خطر برای همان سن و همان سن حاملگی می باشد. بنابراین ریسک تریزومی ۲۱ در هفته دوازدهم برای خانم ۳۵ ساله ای با سابقه قبلی از يك در ۲۴۹ (۰/۴ درصد) به يك در ۸۷ (۱/۱۵ درصد) افزایش می یابد، و برای يك خانم بیست و پنج ساله، از يك در ۹۴۶ (۰/۱۵۶ درصد) به يك در ۱۱۷ (۰/۸۵۶ درصد) افزایش می یابد.

در کمتر از ۵ درصد مواردی که در حاملگی قبلی دارای جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ بوده اند، موزائیسیم پدری یا يك نقص ژنتیک وجود دارد که در پروسه طبیعی جدا شدن کروموزوم (dysjunction)، اشکال ایجاد می کند. این پدیده مکانیسم احتمالی افزایش ریسک عود می باشد. در واقع در اکثر موارد (بیش از ۹۵ درصد)، ریسک عود افزایش نمی یابد. شواهد اخیر

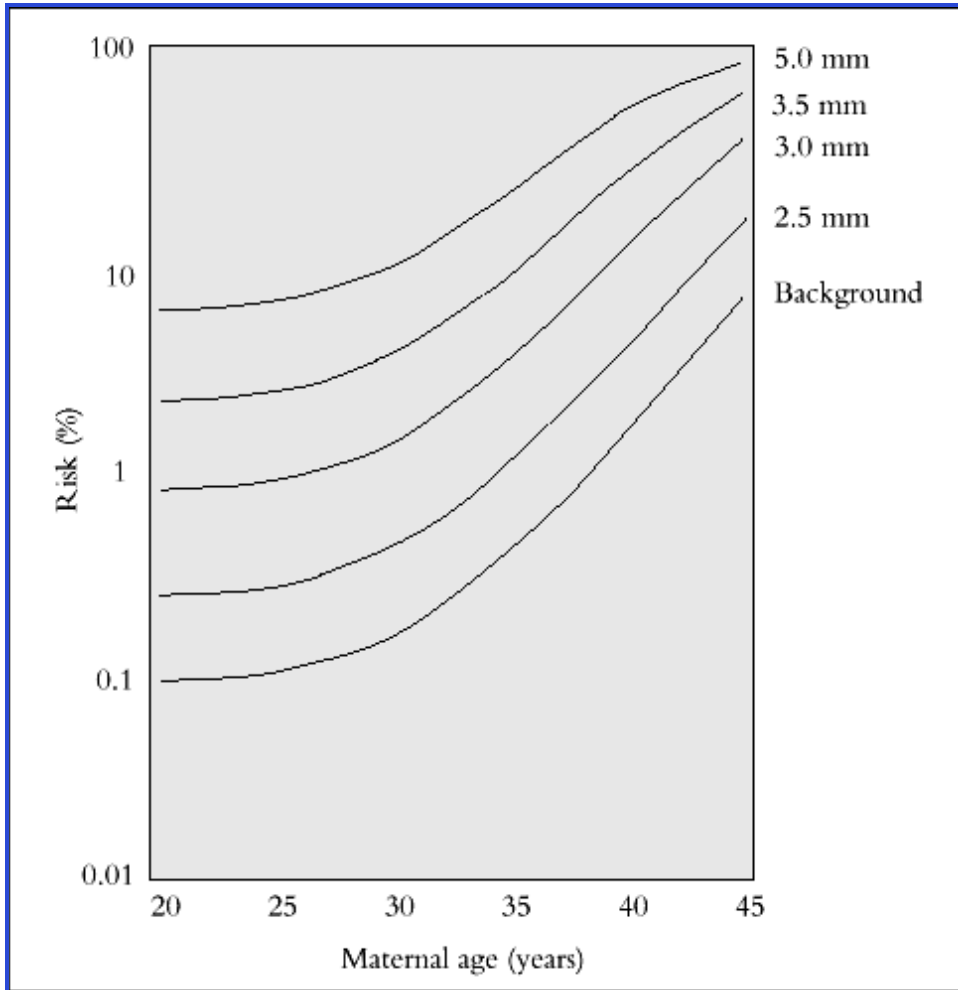
نشان داده اند که عود برای هر کروموزوم اختصاصی است. بنابراین در اکثر موارد، مکانیسم احتمالی افزایش عود، موزائیسیم پدری می باشد.



## ترانس لونسی گردن (NT: Nuchal Translucency)

NT جنین بطور طبیعی با افزایش سن حاملگی افزایش می یابد. در هر سن حاملگی (بر اساس CRL)، ضخامت NT یک نسبت احتمالی (Likelihood Ratio: LR) ایجاد می کند که در ریسک اولیه بر اساس سن مادر و سن حاملگی، ضرب می شود. هر چه میزان NT بیشتر باشد، میزان LR بیشتر و بنابراین ریسک بیشتر است. عکس این قضیه نیز صادق می باشد (شکل ۶).





**شکل ۶.** ریسک تریزومی ۲۱ در هفته دوازده بر اساس سن مادر (ریسک اولیه) و اثر ضخامت NT.

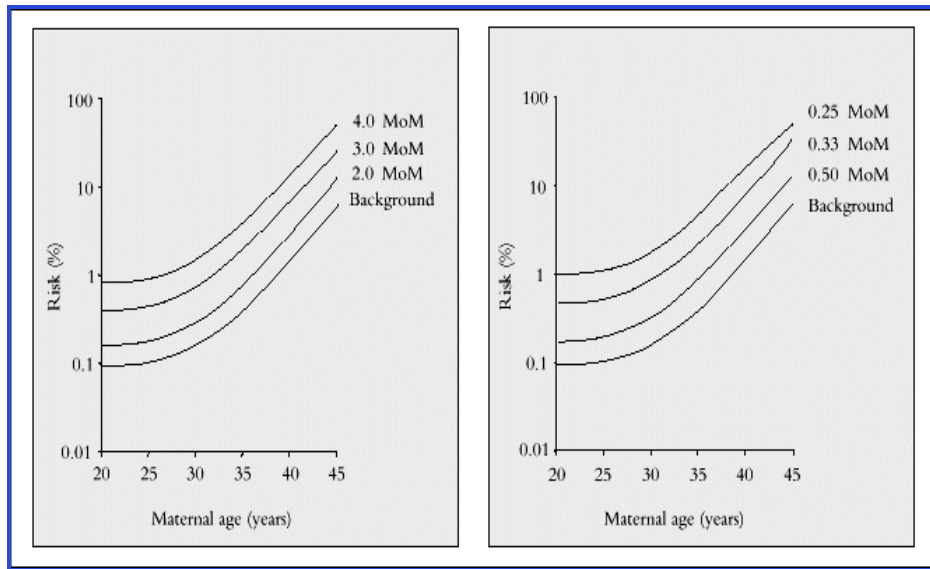
## استخوان بینی و سایر مارکرهای سونوگرافی سه ماهه اول

تقریباً در ۶۰-۷۰ درصد جنین های مبتلا به سندرم داون و ۲ درصد جنین های نرمال، در سونوگرافی ۱۱-۱۴ هفتگی، استخوان بینی دیده نمی شود. ناهنجاری شکل امواج داپلر (Waveform) مجرای وریدی تقریباً در ۷۰-۶۵ درصد جنین های مبتلا به داون و ۵ درصد جنین های طبیعی دیده می شود. همچنین شیوع دیگر یافته های غیر طبیعی سونوگرافی مانند اگزومفالوس (exomphalos)، بزرگی مثانه (Megacystis)، شریان منفرد نافی، در اختلالات کروموزومی خاص بیشتر است. هر کدام از این یافته های سونوگرافی دارای يك نسبت احتمالی (LR) است که در ریسک اولیه ضرب می شود.

## تست های بیوشیمیایی سرم مادر در سه ماهه اول

بطور طبیعی میزان Free  $\beta$ -hCG با افزایش سن حاملگی، کاهش می یابد، ولی در تریزومی ۲۱، مقدار آن افزایش می یابد. میزان PAPP-A بطور طبیعی با افزایش سن حاملگی، افزایش و در

سندرم داون کاهش می یابد. در هر سن حاملگی، میزان Free  $\beta$ -hCG و PAPP-A يك نسبت احتمالی مشخص دارند که در ریسک اولیه ضرب می شود. هر چه میزان  $\beta$ -hCG بیشتر و میزان PAPP-A کمتر باشد، احتمال تریزومی ۲۱ بیشتر است (شکل ۷).



**شکل ۷** . خطر وجود تریزومی ۲۱ در هفته ۱۲ بر اساس سن مادر و اثر میزان Free  $\beta$ -hCG (سمت چپ) و PAPP-A (سمت راست)

## ضخامت ترانس لوسنی گردن جنین

### هیگروم کیستیک، ادم گردن و ترانس لوسنی گردن

در سه ماهه دوم و سوم حاملگی، تجمع غیر طبیعی مایع پشت گردن جنین، بعنوان هیگروم کیستیک و یا ادم گردنی (nuchal edema) تلقی می شود. تقریباً در ۷۵ درصد جنین های مبتلا به هیگروم کیستیک، اختلال کروموزومی وجود دارد و در ۹۵ درصد موارد، این اختلال سندرم ترنر می باشد. ادم گردنی علل متفاوتی دارد. تقریباً در یک سوم موارد، اختلال کروموزومی وجود دارد که ۷۵ درصد موارد مربوط به تریزومی ۱۸ یا ۲۱ می باشد. همچنین ادم گردنی ممکن است بدلیل نقایص قلبی-عروقی، ریوی، دیسپلازی اسکلتی (Skeletal dysplasia)، عفونت مادرزادی، اختلالات متابولیک و هماتولوژیک باشد. در هر صورت و حتی در صورت نرمال بودن کروموزوم پیش آگهی جنین های دارای ادم گردنی، بد است.

در سه ماهه اول بدون توجه به وجود یا عدم وجود Septation و گسترش به کل سطح بدن یا محدود بودن به گردن، از واژه ترانس لوسنسی گردن (NT) استفاده می شود. در طول سه ماهه دوم، ترانس لوسنسی از بین می رود و در موارد کمی ممکن است بصورت ادم گردنی یا هیگروم کیستیک با یا بدون هیدروپس جنرالیزه تظاهر کند. با استفاده از تظاهر سونوگرافی ضایعه، نمی توان میزان بروز نقایص کروموزومی و یا پیش آگهی را مشخص کرد.

افزایش NT در تریزومی ۲۱، سندرم ترنر، سایر نقایص کروموزومی، خیلی از سندرم های ژنتیکی و ناهنجاری های جنینی دیده می شود. بروز این اختلالات بستگی به میزان ضخامت NT دارد نه به شکل ظاهری ترانس لوسنسی. بنابراین ریسک باید بر پایه اندازه گیری ضخامت و نه بر اساس شکل ظاهری NT تعیین شده و ارزیابی شود.

## Nuchal Translucency - تعریف

NT \*

\*

Septation

\*

NT

\*

جنرالیزه -

## اندازه گیری NT

بدست آوردن يك اندازه قابل اعتماد بستگی به آموزش مناسب و استاندارد دارد، بطوری که این اندازه گیری توسط افراد مختلف باید نتایج مشابهی داشته باشد.

## سن حاملگی و طول سری-دمی (CRL)

سن حاملگی مناسب برای اندازه گیری NT، هفته ۱۱-۱۴ حاملگی می باشد. در این سن حاملگی، حداقل و حداکثر CRL بترتیب ۴۵ و ۸۴ میلی متر است.

به دو دلیل، یازده هفتگی بعنوان حداقل سن حاملگی برای اندازه گیری NT در نظر گرفته شده است.

۱- تست غربالگری نیاز به دسترسی به تست تشخیصی دارد و CVS قبل از یازده هفتگی با عوارضی مانند (Transverse Limb reduction defects) همراه است.

۲- با استفاده از سونوگرافی خیلی از نقایص دیگر جنینی از این سن حاملگی قابل تشخیص هستند. بعنوان مثال تشخیص وجود acrania و اننسفالی قبل از هفته یازده حاملگی میسر نیست، زیرا قبل از این سن حاملگی، ارزیابی مراکز استخوانی همجه قابل اعتماد نیست.

ارزیابی چهار حفره قلب و شریان های بزرگ فقط بعد از ده هفتگی امکان پذیر می باشد. همچنین در ۸-۱۰ هفتگی همه جنین ها دارای فتق Midgut هستند که بصورت يك توده هیپراکوژن در Base بندناف دیده می شود. بنابراین در این سن

حاملگی، نمی توان اگزومفالموس را تشخیص داد. مثانه فقط در ۵۰ درصد جنین ها در ده هفتگی، در ۸۰ درصد در یازده هفتگی و در تمام جنین ها در دوازده هفتگی دیده می شود.

به سه دلیل مهم، سن حاملگی  $13^{+6}$  هفتگی (که در این کتاب جهت راحت تر بودن از ۱۴ هفتگی استفاده می کنیم - توضیح مترجم) بعنوان حداکثر سن حاملگی برای ارزیابی NT انتخاب شده است:

- ۱- در جنین های مبتلا، می توان حاملگی را زودتر و با عوارض کمتر ختم کرد.
- ۲- تجمع غیر طبیعی مایع پشت گردن جنین های مبتلا به نقایص کروموزومی در هفته های ۱۸-۱۴ نسبت به قبل از ۱۴ هفتگی، کمتر است.
- ۳- احتمال موفقیت اندازه گیری در ۱۳-۱۰ هفتگی، ۹۸-۱۰۰ درصد است و در هفته ۱۴ بدلیل موقعیت عمودی جنین و مشکل تر بودن اندازه گیری، میزان موفقیت ۹۰ درصد است.

## تصویر و اندازه گیری

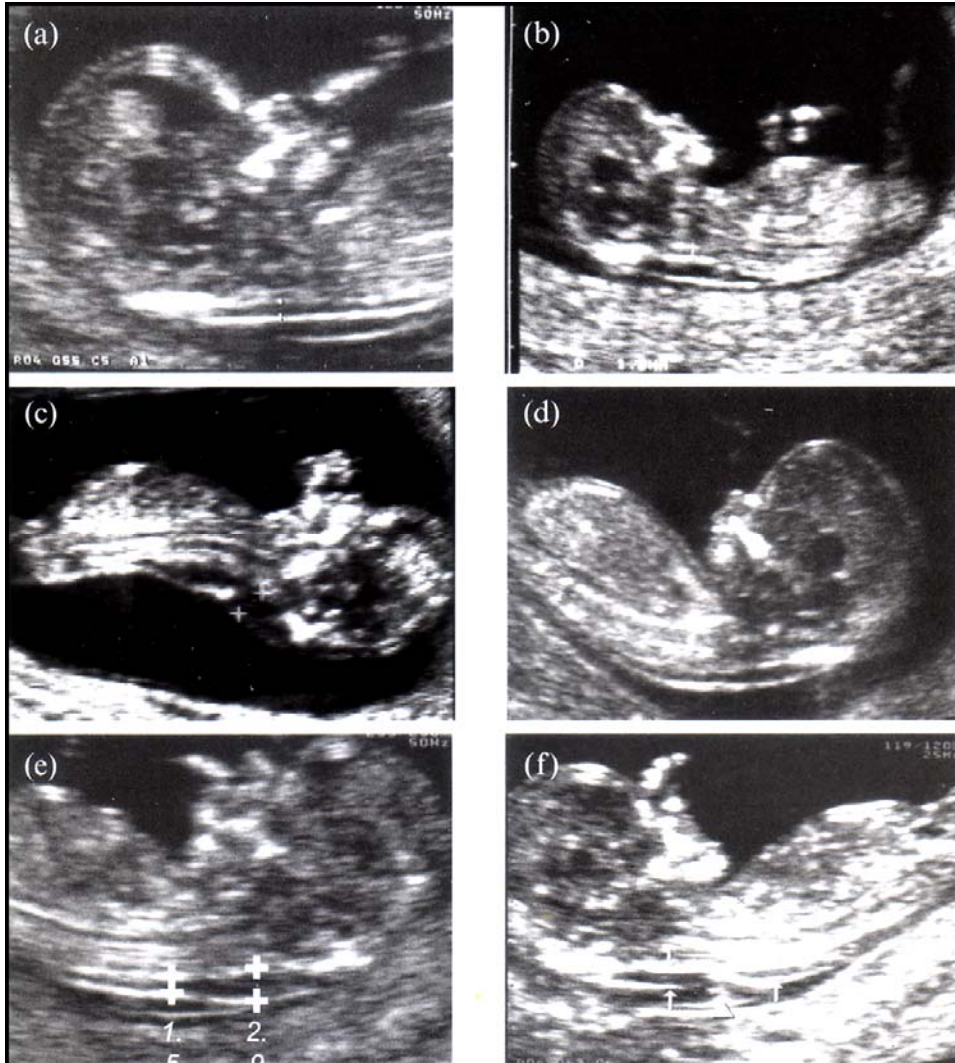
در ارزیابی ضخامت NT، دستگاه سونوگرافی باید از قدرت تفکیک بالایی برخوردار باشد و Video- Loop function و کالیپری داشته باشد که بتواند با دقت یک دهم میلی متر اندازه گیری کند. تقریباً در ۹۵ درصد موارد می توان براحتی NT را با سونوگرافی شکمی اندازه گیری



کرد و در بقیه موارد باید از سونوگرافی  
واژینال استفاده کرد. نتایج سونوگرافی شکمی  
و واژینال یکسان است.

در تصویری که NT اندازه گیری می شود،  
باید فقط سر و قسمت بالای قفسه سینه دیده شود  
(شکل ۸). تصویر باید در حد امکان بزرگ شود  
، در این صورت حرکت کوچک callipers، فقط به میزان  
۰/۱ میلی متر اندازه را تغییر می دهد. هنگام  
بزرگ کردن تصویر- قبل یا بعد از فریز (freeze)  
کردن- باید gain را کاهش داد.

این کار از قرار دادن callipers روی لبه مات  
(fuzzy) که باعث کم شدن میزان NT می شود،  
جلوگیری می کند. جهت اندازه گیری صحیح باید یک  
تصویر ساژیتال خوب- مانند تصویری که برای  
CRL لازم است- و موقعیت neutral وجود داشته  
باشد. در صورتی که جنین دچار هیپراکستانسیون  
باشد، NT به میزان ۰/۶ میلی متر افزایش و  
هنگام فلکسیون، به میزان ۰/۴ میلی متر کاهش  
می یابد.



**شکل ۸.** تصاویر سونوگرافی یک جنین ۱۲ هفته ای. در هر شش تصویر مقطع ساژیتال خوبی وجود دارد. تصویر (a) جهت اندازه گیری NT مناسب است. زیرا فقط سر و بالای توراکس در تصویر دیده می شود و غشای گردنی نازک کاملاً جدا از پرده آمنیون دیده می شود. تصویر (b) بزرگنمایی برای اندازه گیری NT خیلی کم است. تصویر (c) گردن جنین دچار هیپراکستانسیون است. تصویر (d) گردن دچار فلکسیون زیاد است. تصویر (e) مقدار ماکزیم باید جهت NT در نظر گرفته شود. در تصویر (f) بند ناف دور گردن جنین است. در این موارد باید NT بالا و پائین بند ناف اندازه گیری شود و میانگین آن جهت ارزیابی ریسک مورد استفاده قرار گیرد.

از آنجایی که در این سن حاملگی پوست جنین و پرده آمنیون غشاهای نازکی هستند، باید کاملاً مراقب باشیم تا این دو را از هم تشخیص دهیم. جهت این کار می توانیم منتظر حرکت خودبخودی جنین باشیم یا ضربات آرام و سریع به شکم مادر وارد کنیم و یا از مادر بخواهیم که سرفه کند.

بیشترین ضخامت NT بین پوست و مهره های گردنی باید اندازه گیری شود (شکل ۸).

Callipers باید روی خطی که ضخامت NT را نشان می دهد، قرار گیرد و crossbar کالیپر باید روی خط سفید لبه دیده شود نه در مایع گردنی. در طول سونوگرافی باید بیش از یکبار NT را اندازه گیری کرد و نهایتاً باید بیشترین مقدار را ثبت کرد.

در ۱۰-۵ درصد موارد ممکن است بند ناف دور گردن جنین باشد و این باعث افزایش کاذب NT می شود. در این موارد NT بالا و پائین بند ناف اندازه گیری می شود و نهایتاً از میانگین آنها استفاده می شود (شکل ۸F).

از نظر بالینی پاریتی، گراویدیتی، استعمال سیگار، دیابت، القای حاملگی، خونریزی در اوایل حاملگی و جنس جنین اثری بر میزان NT ندارند. در ۹۵ درصد موارد تفاوت intra-observer و inter-observer کمتر از ۰/۵ میلی متر است.

## انحراف از اندازه طبیعی

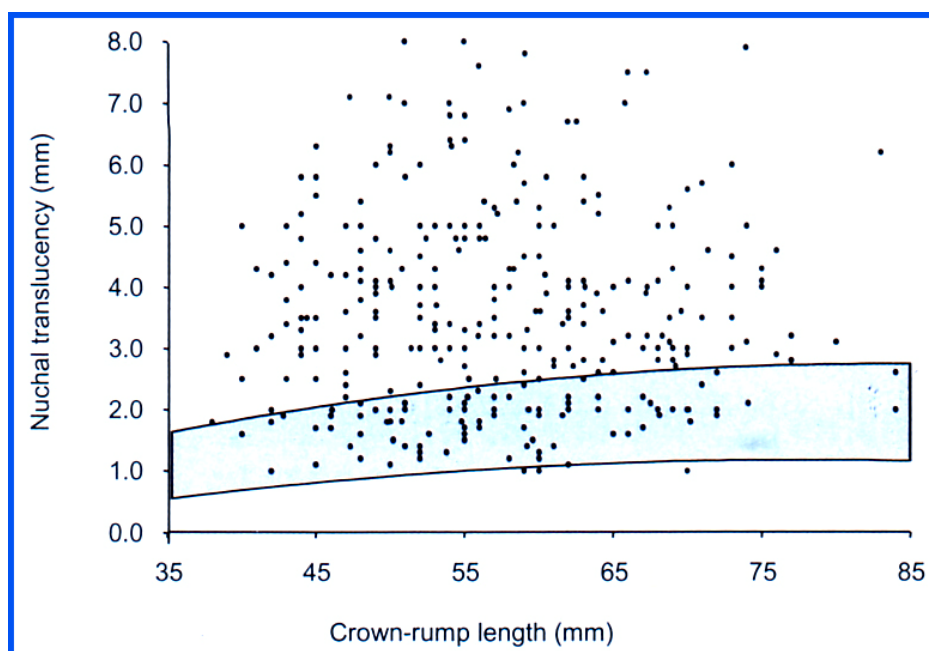
ضخامت NT با افزایش CRL افزایش می یابد. بنابراین در صورت افزایش NT، دانستن سن حاملگی مهم است. در یک مطالعه که شامل ۹۶۱۲۷ حاملگی بود، میزان میانه و صدک نود و پنج در جنین های دارای  $CRL=45$  میلی متر، بترتیب  $1/2$  و  $2/1$  میلی متر بود، در حالی که در  $CRL=84$  میلی متر،  $1/9$  و  $2/7$  میلی متر بود (Snijders et al 1998).

در غربالگری برای نقایص کروموزومی، ریسک اختصاصی برای هر بیمار بر اساس حاصل ضرب ریسک اولیه- بر حسب سن مادر و سن حاملگی- و Likelihood ratio محاسبه می شود.

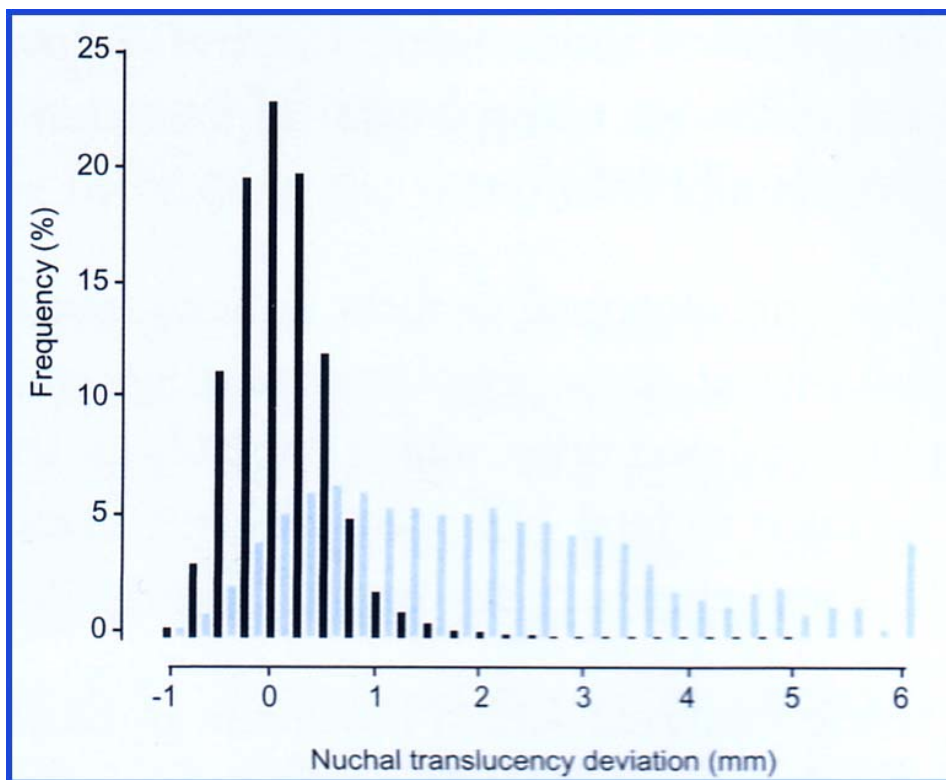
Likelihood ratio (LR)، به تفاوت میزان NT از میزان نرمال میانه برای آن CRL (Delta value) بستگی دارد (شکل های ۹-۱۱).

در تست های غربالگری که از مارکرهای بیوشیمیایی استفاده می شود، روش محاسبه ریسک متفاوت است. در این موارد، غلظت اندازه گیری شده را به Multiple of the Median (MOM) حاملگی نرمال با همان سن حاملگی تبدیل می کنیم. سپس توزیع زنگوله ای لگاریتم  $10$  (NT MoM) در تریزومی  $21$  و حاملگی نرمال بدست می آید و

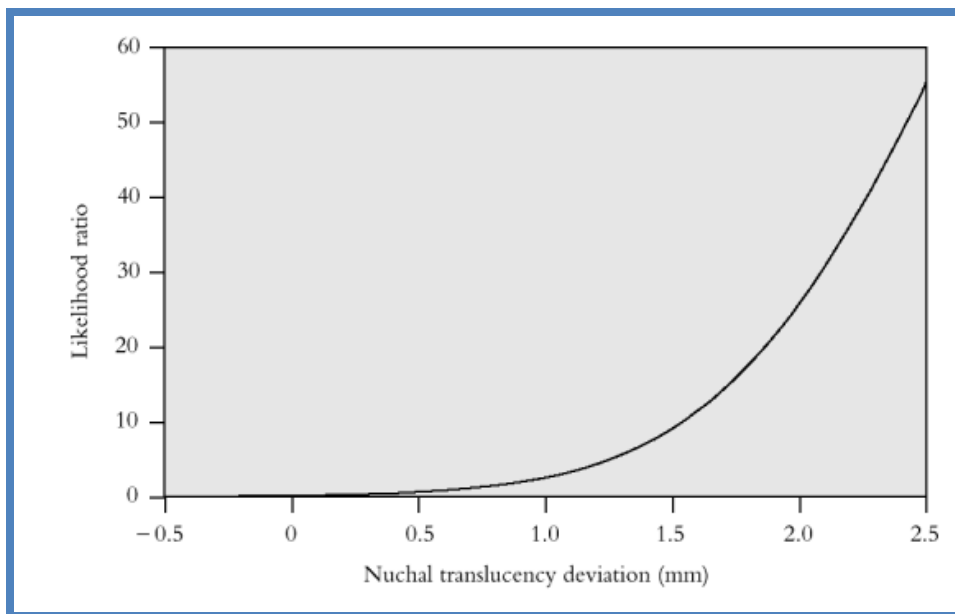
نهایتاً از Likelihood ratio جهت تغییر ریسک اولیه استفاده می شود.



**شکل ۹.** میزان NT در ۳۲۶ جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ نسبت به میزان نرمال برای همان CRL (صدک ۹۵-۵)



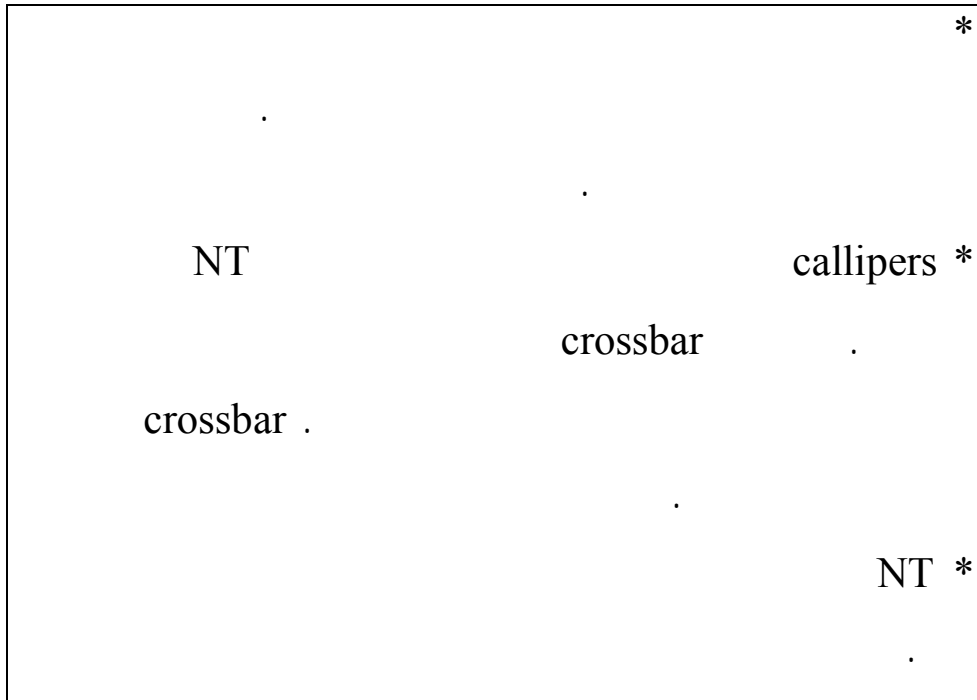
**شکل ۱۰.** توزیع میزان میانه ضخامت NT در جنین های نرمال (خطوط سیاه) و ۳۲۶ جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ (خطوط آبی).



**شکل ۱۱.** Likelihood ratio تریزومی ۲۱ بر اساس تفاوت میزان NT از میزان میانه.

استفاده از روش دلتا برای ضخامت NT، روش دقیقی می باشد (Spencer et al 2003)، ولی MoM روش دقیقی نیست. زیرا اولاً در حاملگی های نرمال، توزیع NT MoM و لگاریتم ۱۰ آن بصورت زنگوله ای (Gaussian) نیست. دوماً با افزایش سن حاملگی، انحراف معیار (Standard Deviation) ثابت نیست و سوماً مقدار میانه MoM برای تریزومی ۲۱، میزان ثابتی از میانه MoM حاملگی های نرمال نیست. استفاده از MoM در هفته یازدهم باعث تخمین بیش از حد و در هفته سیزدهم باعث تخمین کمتر از حد ریسک می شود.

		اندازه گیری NT	
-	CRL	- +	*
	neutral		NT *
.			*
NT	callipers	.	/



## آموزش و ارزیابی اندازه گیری NT

جهت داشتن نتایج کلینیکی خوب، باید آموزش مناسب و کافی باشد. بعلاوه وجود یک سیستم ارزیابی منظم و مداوم کیفی برای موفقیت برنامه غربالگری لازم است.

همه کسانی که سونوگرافی انجام می دهند، باید بتوانند یک تصویر خوب و قابل اعتماد ساژیتال از جنین داشته باشند و بتوانند CRL را بخوبی و دقیق اندازه گیری کنند. این افراد می توانند در عرض چند ساعت، مهارت



اندازه گیری NT را بدست آورند، ولی بهر حال توانایی اندازه گیری دقیق با آموزش مداوم میسر است. نتایج خوب بعد از حدود هشتاد سونوگرافی شکمی و صد سونوگرافی واژینال بدست می آید.

مطالعات زیادی نشان می دهند که کنترل مرتب تصاویر NT جهت ارزیابی کیفی مرکز و سونوگرافر لازم است. تفاوت اندازه گیری های بین فردی، بعد از فازهای آموزشی، بوضوح کاهش می یابد و کیفیت تصاویر و اندازه گیری ها، افزایش می یابد.

بنیاد طب جنینی (Fetal Medicine Foundation) که یک انجمن خیریه در انگلیس می باشد، یک سیستم آموزشی جهت اندازه گیری NT، تدوین کرده است. آموزش شامل یک دوره تئوری و دوره های عملی-شامل تصاویر مناسب، بزرگنمایی درست، مقطع ساژیتال مناسب، تمایز پوست و آمنیون و درست قرار دادن callipers می باشد. ارزیابی کیفی بر اساس توزیع اندازه گیری NT و تصاویر ارائه شده توسط سونوگرافر می باشد (شکل ۱۲).

NT- آموزش و ارزیابی کیفی

\*

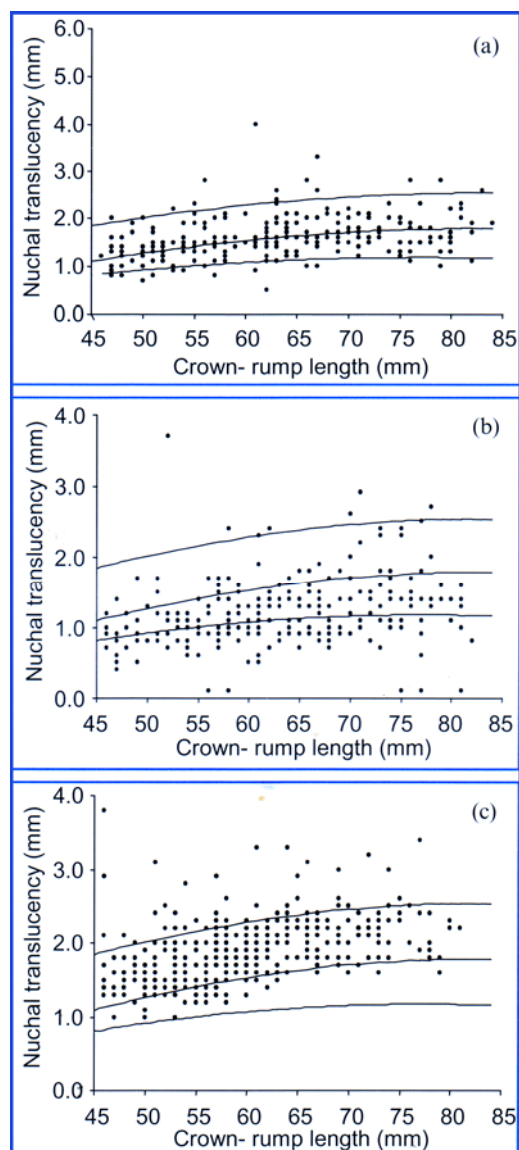
\*

\*

\*

NT

NT



**شکل ۱۲.** توزیع ضخامت NT. در شکل a توزیع مناسب است. در شکل b اندازه ها کمتر از حد تخمین زده شده اند. در شکل c اندازه ها بیش از حد تخمین زده شده اند.

## ضخامت NT و ریسک نقایص کروموزومی

در سال ۱۹۹۲ مطالعه ای انجام شد که در آن قبل از انجام CVS برای کاریوتیپ، NT جنین ها اندازه گیری می شد. در این مطالعه، گزارش شد که در تعداد زیادی از جنین هایی که نقص کروموزومی داشتند، ضخامت NT افزایش یافته بود (Nicolaidis et al 1992). این نتیجه در مطالعات بعدی در اوایل دهه ۱۹۹۰ به اثبات رسید. با جمع آوری نتایج هفده مطالعه شامل ۱۶۹۰ جنین با افزایش NT، میزان بروز نقایص کروموزومی ۲۹ درصد بود (Nicolaidis 2004).

در مطالعات مختلف میزان بروز نقایص کروموزومی بین ۸۸-۱۱ درصد متفاوت بود. این تفاوت بدلیل اختلاف در توزیع جمعیت، سن مادر و تعریف حداقل میزان NT غیر طبیعی ( بین ۱۰-۲ میلی متر) بود.

مطالعات اواسط دهه ۱۹۹۰ نشان داده اند که اولاً میزان NT با افزایش سن حاملگی افزایش می یابد. دوماً در تریزومی ۲۱ و بقیه نقایص کروموزومی، NT افزایش می یابد. سوماً ریسک تریزومی بر اساس ضرب کردن ریسک اولیه ( بر حسب سن مادر و سن حاملگی ) در LrR بدست

می آید. LR بر اساس تفاوت میزان NT از میزان میانه نرمال برای آن سن حاملگی (بر اساس CRL) بدست می آید (Pandya et al 1995, Nicolaides et al 1994).

در صورت قرار دادن حداقل ریسک ۱/۳۰۰ بعنوان غربالگری مثبت، تخمین زده می شود که در جمعیت جامعه با میانگین سنی ۲۸ سال، می توان ۸۰ درصد جنین های مبتلا به داون را تشخیص داد. در اینصورت حدود ۵ درصد مثبت کاذب وجود دارد.

NT- محاسبه ریسک اختصاصی برای بیمار	
-	*
.	LR -
NT	LR *
.	.

# قرار دادن غربالگری NT در ارزیابی روتین کلینیکی

مطالعات آینده نگر زیادی در این مورد انجام شده است ( Nicolaidis 2004 ). در بعضی از مطالعات جهت تعریف گروه غربالگری مثبت از حداقل میزان نرمال NT یا از ترکیب ریسک سن مادر و تفاوت میزان NT با میانه نرمال برای آن سن حاملگی (بر اساس CRL) استفاده شده است. یافته های مهم این مطالعات شامل موارد زیر می باشد:

- ۱- در بیش از ۹۹ درصد موارد NT با موفقیت و بخوبی اندازه گیری شده بود.
- ۲- بدلیل تفاوت در توزیع سن مادران، جمعیت مورد مطالعه و حداقل ریسک در نظر گرفته شده، تفاوت اجتناب ناپذیری در میزان تشخیص و میزان مثبت کاذب وجود داشت.
- ۳- با جمع آوری مطالعات حاوی بیش از ۲۰۰۰۰۰ حاملگی، شامل بیش از ۹۰۰ جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ با استفاده از NT بعنوان تست غربالگری، با احتساب ۵ درصد مثبت کاذب، بیش از ۷۵ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ و سایر نقایص کروموزومی تشخیص داده شدند.

همچنین با احتساب يك درصد مثبت كاذب، میزان تشخیص حدود ۶۰ درصد بود (Nicolaides 2004).

در بزرگترین مطالعه که توسط FMF (Fetal Medicine Foundation) هماهنگ شده بود، حدود ۱۰۰۳۱۱ حاملگی تک قلو توسط ۳۰۶ سونوگرافر آموزش دیده در بیست و دو مرکز در انگلیس، ارزیابی شدند (Snijders et al 1998). در همه موارد NT و CRL اندازه گیری شده و بر اساس سن مادر، سن حاملگی و میزان NT، ریسک اختصاصی برای هر بیمار محاسبه می شد. ۹۶۱۲۷ مورد که شامل ۳۲۶ مورد تریزومی ۲۱ و ۳۲۵ مورد سایر نقایص کروموزومی بود، پی گیری شدند (جدول ۳). متوسط سن مادر، ۳۱ سال و متوسط سن حاملگی ۱۲ هفته بود. ریسک تخمینی برای تریزومی ۲۱، در ۸ درصد حاملگی های نرمال، ۸۲ درصد حاملگی های دارای جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ و ۷۸ درصد حاملگی های مبتلا به سایر نقایص کروموزومی معادل یا بیشتر از ۱/۳۰۰ بود. با در نظر گرفتن ۵ درصد غربالگری مثبت میزان تشخیص، ۷۷ درصد بود (با ۸۲% - ۷۲ CI = ۹۵ درصد).

جدول ۳. نتایج مطالعه چند مرکزی FMF

Fetal karyotype	N	NT >95 <sup>th</sup> centile	Risk $\geq 1$ in 300
Normal	95,476	4,209 (4.4%)	7,907 (8.3%)
Trisomy 21	326	234 (71.2%)	268 (82.2%)
Trisomy 18	119	89 (74.8%)	97 (81.5%)
Trisomy 13	46	33 (71.7%)	37 (80.4%)
Turner syndrome	54	47 (87.0%)	48 (88.9%)
Triploidy	32	19 (59.4%)	20 (62.5%)
Other*	64	41 (64.1%)	51 (79.7%)
Total	96,127	4,767 (5.0%)	8,428 (8.8%)

### مرگ خود بخود جنین

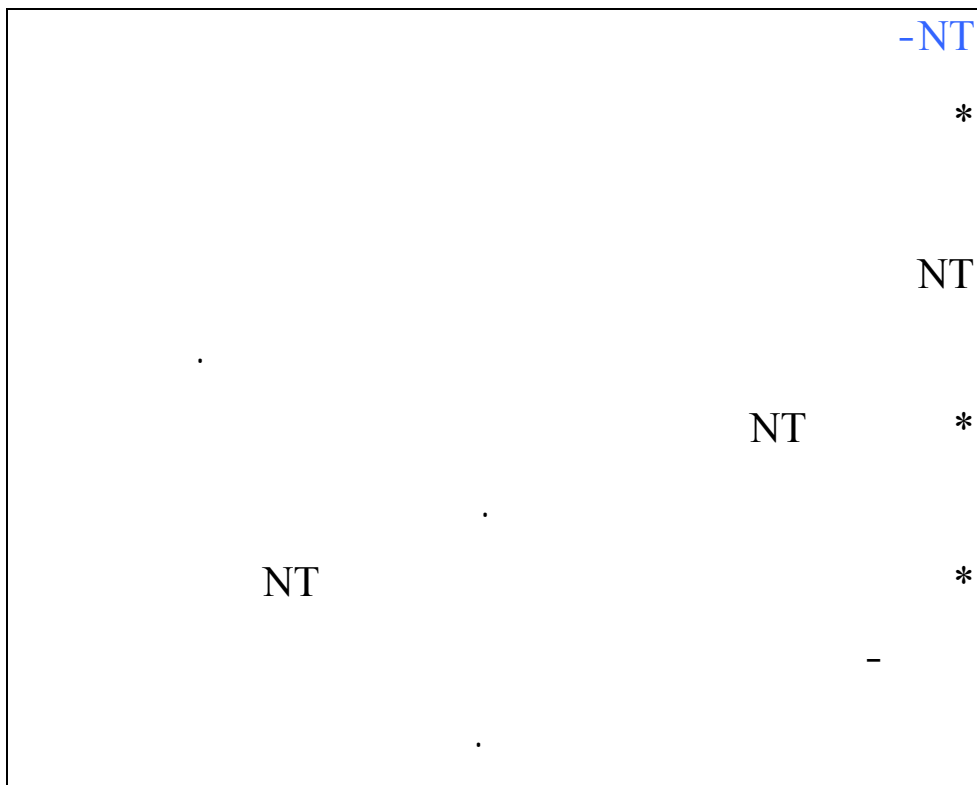
بدلیل تشخیص سریع تر و ختم حاملگی راحت تر، غربالگری کروموزومی در سه ماهه اول ترجیح داده می شود.

مشکل بالقوه نسبت به سه ماهه دوم این است که غربالگری زودتر باعث شناسایی حاملگی های غیر طبیعی می شود که ممکن است خودبخود از بین بروند. تقریباً ۳۰ درصد جنین های غیر طبیعی بین هفته های ۱۲-۴۰ می میرند. این مسئله برای تمام تست های غربالگری قبل از تولد از جمله تست های بیوشیمیایی سه ماهه دوم، اشکال ایجاد



می کند، زیرا میزان مرگ جنین بین ۴۰-۱۶ هفتگی، حدود ۲۰ درصد است.

در مطالعات غربالگری نمی توان مشخص کرد که چه تعداد از حاملگی های دارای جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ که ختم شده اند، منجر به تولد زنده می شدند، ولی می توان اثر تست های غربالگری را بر شیوع تولد زنده تریزومی ۲۱، تخمین زد. این کار، بر اساس مقایسه تعداد جنین های بیماری که زنده متولد شده اند، با شیوع تولد زنده تخمین زده شده بر اساس سن مادر، انجام می شود. در مطالعه غربالگری FMF، با استفاده از سن مادر و NT و با در نظر گرفتن حداقل ریسک  $1/300$  و ۸ درصد مثبت کاذب، میزان تشخیص ۸۲ درصد بود (Snijders et al 1998). تخمین زده می شود که استفاده از تست های غربالگری، روش های تشخیص تهاجمی و ختم حاملگی در صورت ابتلای جنین می تواند شیوع تولد زنده تریزومی ۲۱ را به میزان ۷۸-۸۲ درصد کاهش دهد.



## مطالعات مشاهده ای

توانایی اندازه گیری دقیق و قابل اعتماد NT بستگی به آموزش مناسب، استفاده از تکنیک استاندارد و انگیزه سونوگرافر دارد. هر سه مورد مجربی در تفاوت نتیجه مطالعات مداخله ای و مشاهده ای (در آن سونوگرافر فقط NT را ثبت می کند و کاری به نتیجه ندارد)، دیده می شود (Nicolaidis 2004).

در مطالعات مداخله ای در بیش از ۹۹ درصد موارد و در مطالعات مشاهده ای فقط در ۷۵ درصد موارد، اندازه گیری NT صحیح بود. همچنین در مطالعات مداخله ای، افزایش NT در ۷۶/۸ درصد موارد تریزومی ۲۱ و در ۴/۲ درصد جنین های نرمال (از نظر کروموزوم) دیده می شود. این میزان در مطالعات مشاهده ای بترتیب ۳۸/۴ و ۵ درصد بود.

در مطالعات مشاهده ای، سونوگرافی در سن حاملگی نامناسبی انجام شده بود و سونوگرافرها یا بخوبی آموزش ندیده بودند یا انگیزه کافی برای اندازه گیری صحیح NT نداشتند. بعنوان مثال در یکی از این مطالعات که سونوگرافر نباید وقت زیادی را صرف انجام سونوگرافی می کرد، فقط در ۶۶ درصد موارد، NT بخوبی اندازه گیری شده بود (Roberts et al 1995).

در مطالعه دیگری در ۵۴ درصد موارد، CRL کمتر از ۳۳ میلی متر بود و سونوگرافر که مجبور بود NT را در طول سه دقیقه اندازه گیری کند، در ۴۲ درصد موارد قادر به اندازه گیری نبود (Kornman et al 1996).

این مشکلات تکنیکی در مطالعاتی که حاوی تعداد زیادی نمونه هستند، چشمگیرتر است. در مطالعه ۴۷۰۵۳ حاملگی تک قلو که در ۶-۱۶ هفتگی انجام شده بود، در ۲۳ درصد موارد، بدلیل سن حاملگی کم یا عدم توانایی

سونوگرافر و یا تصویر غیر قابل قبول، NT بخوبی اندازه گیری نشده بود ( Wald et al 2003 a ). شواهد دیگری از تفاوت موجود بین مطالعات مداخله ای و مشاهده ای توسط Crossley و همکارانش ارائه شده است (2002). در این مطالعه مشاهده ای، در ۷۳ درصد از ۱۷۲۲۹ حاملگی، NT بخوبی اندازه گیری شده بود. در مطالعه بعدی که روی بیش از دو هزار حاملگی انجام شده و نتایج آن به مادران داده شده بود، در ۹۹/۸ درصد موارد، NT بخوبی اندازه گیری شده بود.

## NT و تست های بیوشیمیایی سرم مادر

در حاملگی های مبتلا به تریزومی، غلظت تعدادی از محصولات جنینی- جفتی در سرم مادر تغییر می کند. این محصولات شامل AFP، free  $\beta$ -hCG، unconjugated estriol (uE3)، Inhibin-A و PAPP-A می باشد. با استفاده از غربالگری سه ماهه دوم با توجه به سن مادر غلظت free  $\beta$ -hCG، AFP، UE3 و Inhibin-A با در نظر گرفتن ۵ درصد مثبت کاذب، می توان ۷۵-۵۰ درصد موارد تریزومی ۲۱ را تشخیص داد. میزان تشخیص در

غربالگری سه ماهه اول با استفاده از سن مادر و غلظت سرمی free  $\beta$ -hCG و PAPP-A، با داشتن ۵ درصد مثبت کاذب، ۶۰ درصد است. در هر صورت، جهت استفاده از تست های بیوشیمیایی جهت غربالگری، باید سن حاملگی بدقت توسط سونوگرافر تعیین شود. در غیر اینصورت میزان تشخیص ده درصد کاهش می یابد.

## NT و تست های سرمی سه ماهه اول

در تریزومی ۲۱ در هفته دوازده حاملگی، میزان سرمی free  $\beta$ -hCG نسبت به حاملگی نرمال بیشتر (حدود ۲MoM) و میزان PAPP-A کمتر (حدود ۰/۵MoM) است. با افزایش سن حاملگی، تفاوت میزان free  $\beta$ -hCG بین این دو گروه (نرمال و تریزومی ۲۱) افزایش و تفاوت PAPP-A کاهش می یابد. هنگام محاسبه ریسک اختصاصی بیمار، باید به این تفاوت ها، رابطه مارکرها با هم و با وزن مادر توجه داشته باشیم.

رابطه قابل توجهی بین NT و غلظت سرمی free  $\beta$ -hCG و PAPP-A وجود ندارد- نه در موارد تریزومی ۲۱ و نه در موارد نرمال-، بنابراین

می توان از ترکیب این دو روش برای غربالگری مؤثرتر استفاده کرد (Spencer et al 1999). سهولت و مؤثر بودن این روش، در شش مطالعه آینده-نگر به اثبات رسیده است. با این روش در ۳۸۸۰۴ حاملگی شامل ۱۸۲ مورد تریزومی ۲۱، با وجود ۵ درصد مثبت کاذب، میزان تشخیص تریزومی ۲۱، ۸۶ درصد بود (Nicolaidis 2004).

در تریزومی ۱۳ و ۱۸، میزان Free  $\beta$ -hCG و PAPP-A در سرم مادر کاهش می یابد. در صورت وجود ناهنجاری کروموزوم جنسی، میزان free  $\beta$ -hCG نرمال و میزان PAPP-A کم می شود.

در تریپلوئیدی با منشأ پدری میزان free  $\beta$ -hCG به میزان زیادی افزایش و میزان PAPP-A به میزان خفیفی کاهش می یابد. تریپلوئیدی با منشأ مادری همراه با کاهش قابل توجه میزان free  $\beta$ -hCG و PAPP-A می باشد. با استفاده از NT و میزان سرمی Free  $\beta$ -hCG و PAPP-A جهت غربالگری می توان با وجود یک درصد غربالگری مثبت بعلاوه ۵ درصد برای تریزومی ۲۱، حدود ۹۰ درصد این اختلالات کروموزومی را تشخیص داد.

یک تکامل مهم در تست های بیوشیمیایی شناخت تکنیک جدید random access immunoassay analyzer using time-resolved-amplified-cryptate-

(emission) می باشد که در طول سی دقیقه، اندازه گیری اتوماتیک، دقیق و قابل تکرار انجام می دهد. با استفاده از این تکنیک و سونوگرافی می توان فقط با یکبار مراجعه به کلینیک، ریسک و احتمال نقایص را ارزیابی کرد. این روش OSCAR (One- Stop clinics for early Assessment of fetal Risk) نامیده می شود (b) Spencer et al 2003، Bindraet al (2003).

## NT و تست های سرمی در سه ماهه دوم

در مواردی که متعاقب سونوگرافی سه ماهه اول برای NT، از تست های بیوشیمیایی سه ماهه دوم استفاده می شود، باید ریسک اولیه را adjust کنیم. در مطالعات آینده نگر، با استفاده از NT سه ماهه اول و تست بیوشیمیایی سه ماهه دوم، با ۵ درصد مثبت کاذب، میزان تشخیص تریزومی ۲۱، حدود ۹۰-۸۵ درصد است که مشابه ترکیب این دو روش در سه ماهه اول می باشد (Nicolaidis 2004).

## ترکیب تست های سه ماهه اول و دوم

در يك مدل آماری با ترکیب ارزیابی NT و میزان سرمی PAPP-A در سه ماهه اول و میزان free  $\beta$ -hCG، uE3 و Inhibin-A در سه ماهه دوم، با در نظر گرفتن ۵ درصد مثبت کاذب، میزان تشخیص تریزومی ۲۱، حدود ۹۴ درصد تخمین زده شده است (wald et al 1999). ولی این تست، نیاز به همکاری کامل خانم حامله دارد. زیرا اولاً باید دو بار مراجعه کند. دوماً خانم حامله سونوگرافی می شود، ولی نتیجه را دریافت نمی کند. سوماً در صورت تشخیص، ختم حاملگی در سه ماهه دوم انجام می شود. بنابراین ممکن است در مطالعات آینده نگر و از نظر تئوری، مفید بودن این تست به اثبات برسد، ولی استفاده کلینیکی گسترده، بسیار مشکل است.

در بکارگیری ترکیبی این تست ها، مشکلاتی وجود دارد. یکسری از این مشکلات از مطالعات مشاهده ای چند مرکزی (SURUSS) بدست آمده است (Wald et al 2003). در این مطالعه، هدف اندازه گیری NT در سه ماهه اول، آزمایش سرم و ادرار مادر در سه ماهه اول و دوم بود. ارزیابی و مداخله براساس نتایج آزمایش سرمی سه ماهه دوم انجام می شد و بقیه یافته ها بصورت گذشته نگر آنالیز می شدند. در این



مطالعه فقط ۶۰ درصد از ۴۷۰۵۳ خانم حامله، پروتکل را کامل کرده بودند. در کل ۱۰۱ جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ وجود داشت و فقط در ۷۵ مورد، تصویر خوبی از NT تهیه شده بود. در این تست ترکیبی با ۵ درصد مثبت کاذب، ۹۳ درصد موارد تریزومی ۲۱ قابل تشخیص بودند. ولی بنظر می رسد که این مطالعه دقیق نباشد. بعنوان مثال، میزان شناسایی قابل انتظار با احتساب ۵ درصد مثبت کاذب برای دو تست، ۷۱ درصد، برای سه تست ۷۷ درصد و برای چهار تست ۸۳ درصد بود. این مقادیر به میزان قابل توجهی بیشتر از این میزان ها (بترتیب ۶۱، ۶۶ و ۷۵ درصد) در مطالعات آینده نگر غربالگری از همین نویسندگان می باشد (Wald et al 2003 b).

مطالعه مشابهی در آمریکا (FASTER trial) بر روی ۳۳۵۵۷ حاملگی شامل ۸۴ مورد تریزومی ۲۱ انجام شده بود (Malone et al 2004). در این مطالعه با احتساب ۵/۴ درصد مثبت کاذب، می توان ۹۰ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ را تشخیص داد.

مطالعات آینده نگر نشان داده اند که با اندازه گیری NT و تست سرمی free  $\beta$ -hCG و PAPP-A در سه ماهه اول می توان به چنین نتایجی رسید (Spencer et al 2003 b، Bindra et al 2002). بنابراین ضروری است که در غربالگری توجه خود را به سونوگرافی با کیفیت بالا و تست های

بیوشیمیایی جهت تشخیص سریع تر نقایص کروموزومی معطوف داریم تا اینکه مدل های تئوریکی ایجاد کنیم که دیرتر (سه ماهه دوم) تشخیص می دهند و از نظر کلینیکی مناسب نیستند.

				NT	
		-			*
PAPP-A	( MoM )		free $\beta$ -hCG		
		.	( / MoM )		
PAPP-A	free $\beta$ -hCG	NT			*
	.(		)		
					*
		.			*
				NT	
		-			
PAPP-	Free $\beta$ -hCG				*
					A

	PAPP-A	free $\beta$ -hCG
	free $\beta$ -hCG	
		PAPP-A
	PAPP-A	free $\beta$ -hCG NT

## تمایل خانم ها به غربالگری سه ماهه اول

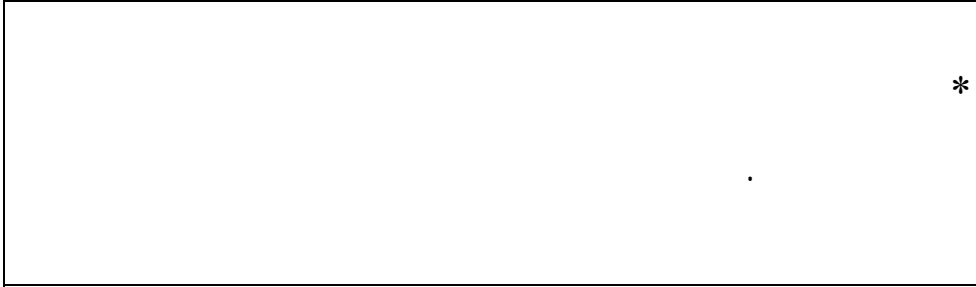
مطالعات انجام شده در مورد تمایل خانم ها به زمان غربالگری نشان می دهند که اکثر خانم ها ترجیح می دهند تست های غربالگری را در سه ماهه اول و نه سه ماهه دوم، انجام دهند. یک مشکل اساسی غربالگری با NT این است که افزایش NT در سه ماهه اول منجر به انجام تست های تهاجمی و ختم حاملگی می شود، در حالی که ممکن است این جنین ها خودبخود از بین بروند. در یک مطالعه حدود ۷۰ درصد خانم ها اظهار داشته اند که حتی اگر همه جنین های مبتلا به سندرم داون قبل از سه ماهه دوم بطور خودبخود از بین بروند، باز هم اندازه گیری NT در سه ماهه اول را بعنوان تست غربالگری ترجیح

می دهند (Mulvey and Wallace 2000). این خانم ها تمایل داشتند بدون توجه به نتیجه حاملگی بدانند آیا جنین آنها سندرم داون دارد یا نه و همچنین در صورت سقط خودبخود بدلیل سندرم داون علت آن را بدانند.

## اهمیت کلینیکی respect for autonomy

در قوانین پزشکی respect for autonomy یک اصل پایه است. این قانون پزشک را مجبور می کند که به خواسته بیمار توجه کند. اهمیت respect for autonomy در غربالگری سه ماهه اول دو چیز است:

اول اینکه تشخیص زودتر و ختم حاملگی سریع تر برای خیلی از خانم ها مهم است. دوم اینکه در صورت کم خطر بودن (Low risk) خانم حامله، اکثر تست های غربالگری سه ماهه اول می توانند اطمینان خاطر ایجاد کنند. نهایتاً دسترسی به سونوگرافی با کیفیت بالا در سه ماهه اول این autonomy را افزایش می دهد (Chasen et al 2001).



## منابع

Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: A prospective study of 15030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:219-25.

Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1147-52.

Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combine ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002; 109:667-76.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866; 3; 259-62

Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994; 14: 729-38.

Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996 ; 16: 797-805.

Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second- trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM* 2004, Abstract 1.

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000; 107: 1302-5.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992 ; 304: 867-9.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994 ; 101:782-6.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 45-67 .

Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. BJOG 1995 ; 102: 957-62.

Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. BJOG 1995 ; 102:381-5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age- specific risks for chromosomal defects. Fetal Diag Ther 1995 ; 10: 356-67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects . Carnforth, UK. Parthenon Publishing, 1996, pp 109-13 .

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation . Lancet 1998 ; 351: 343-6.



Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21 .  
Ultrasound Obstet Gynecol 1999 ; 13:167-70.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and Pregnancy-associated plasma protein-A.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1999 ;13: 231-7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta- NT or NT MoM. Which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? Ultrasound Obstet Gynecol 2003a;22:142-8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience.  
BJOG 2003b ;110: 281-6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. Lancet 1986 ;1:1287-93.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med 1986 ;341: 461-7.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the result of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003a ;7: 1-77.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. Lancet 2003b;361:835-6.

## فصل دوم

### تظاهرات سونوگرافیک نقایص کروموزومی

هر نقص کروموزومی، ناهنجاری های قابل تشخیصی ایجاد می کند و الگوی سندرمی خاص خود را دارد. در این فصل تظاهرات سونوگرافیک تریزومی ۲۱ و سایر نقایص عمده کروموزومی در سه ماهه اول و دوم را شرح می دهیم.

### سونوگرافی سه ماهه اول

در هفته های ۱۱-۱۴ حاملگی، ضخامت NT در همه نقایص کروموزومی عمده افزایش یافته است ( Snijders et al 1998 ). در تریزومی ۲۱، ۱۸ و ۱۳ الگوی افزایش NT مشابه است و متوسط NT

حدود ۲/۵ میلی متر بیشتر از میزان میانه نرمال برای سن حاملگی (بر اساس CRL) است. در سندرم ترنر، میانه NT حدود ۸ میلی متر بیشتر از میانه نرمال است.

در تریزومی ۲۱ علاوه بر افزایش NT، در ۶۰-۷۰ درصد موارد استخوان بینی وجود ندارد. در ۲۵ درصد موارد استخوان ماگزیلا کوتاه (Short) و در ۷۰ درصد موارد امواج داپلر مجرای وریدی غیر طبیعی است.

در تریزومی ۱۸ محدودیت رشد زود هنگام، برادی کاردی و اگزومفالوس در ۳۰ درصد موارد، عدم وجود استخوان بینی در ۵۵ درصد، شریان نافی منفرد در ۷۵ درصد موارد دیده می شود. در تریزومی ۱۳ در ۷۰ درصد موارد تاکی کاردی وجود دارد. محدودیت رشد زود هنگام، بزرگی مثانه (megacystis)، هولوپروزنسفالی (holoprosencephaly) و اگزومفالوس در حدود ۴۰ درصد موارد دیده می شود.

در سندرم ترنر تقریباً در ۵۰ درصد موارد تاکی کاردی و محدودیت رشد زود هنگام وجود دارد.

در موارد تریپلوئیدی محدودیت رشد نامتقارن و زود هنگام و برادی کاردی در ۳۰ درصد، هولوپروزنسفالی، اگزومفالوس، کیست Posterior fossa در ۴۰ درصد و تغییرات مولار جفت در ۳۰ درصد موارد دیده می شود.

## عدم وجود استخوان بینی

در سال ۱۸۶۶ میلادی لانگدون داون اشاره کرد که یکی از تظاهرات شایع تریزومی ۲۱ کوچک بودن بینی است. مطالعات آنترپومتریك نشان داده اند که عمق nasal root در ۵۰ درصد موارد سندرم داون بطور غیر طبیعی کم است (Cicero et al 2001). همچنین مطالعات رادیولوژیک پس از مرگ جنین در جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ که سقط شده بودند، عدم وجود یا هیپوپلازی استخوان بینی را تقریباً در ۵۰ درصد موارد گزارش کرده اند (Farkas et al 2001). در مطالعات سونوگرافیک در هفته های ۲۴-۱۵، عدم وجود یا کوچک بودن استخوان بینی تقریباً در ۶۵ درصد موارد تریزومی ۲۱ گزارش شده است.

بطور طبیعی می توان استخوان بینی را در سونوگرافی هفته های ۱۴-۱۱ حاملگی دید (Cicero et al 2001).

مطالعات زیادی ارتباط قوی بین عدم وجود استخوان بینی در سونوگرافی ۱۴-۱۱ هفتگی و تریزومی ۲۱ و همچنین سایر نقایص کروموزومی را نشان داده اند (Nicolaidis 2004). با جمع آوری

یافته های این مطالعات، در ۱۵۸۲۲ جنین، در ۹۷/۴ درصد موارد پروفایل صورت بخوبی ارزیابی شده بود. استخوان بینی در ۱/۴ درصد جنین های نرمال و ۶۹ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ دیده نشد.

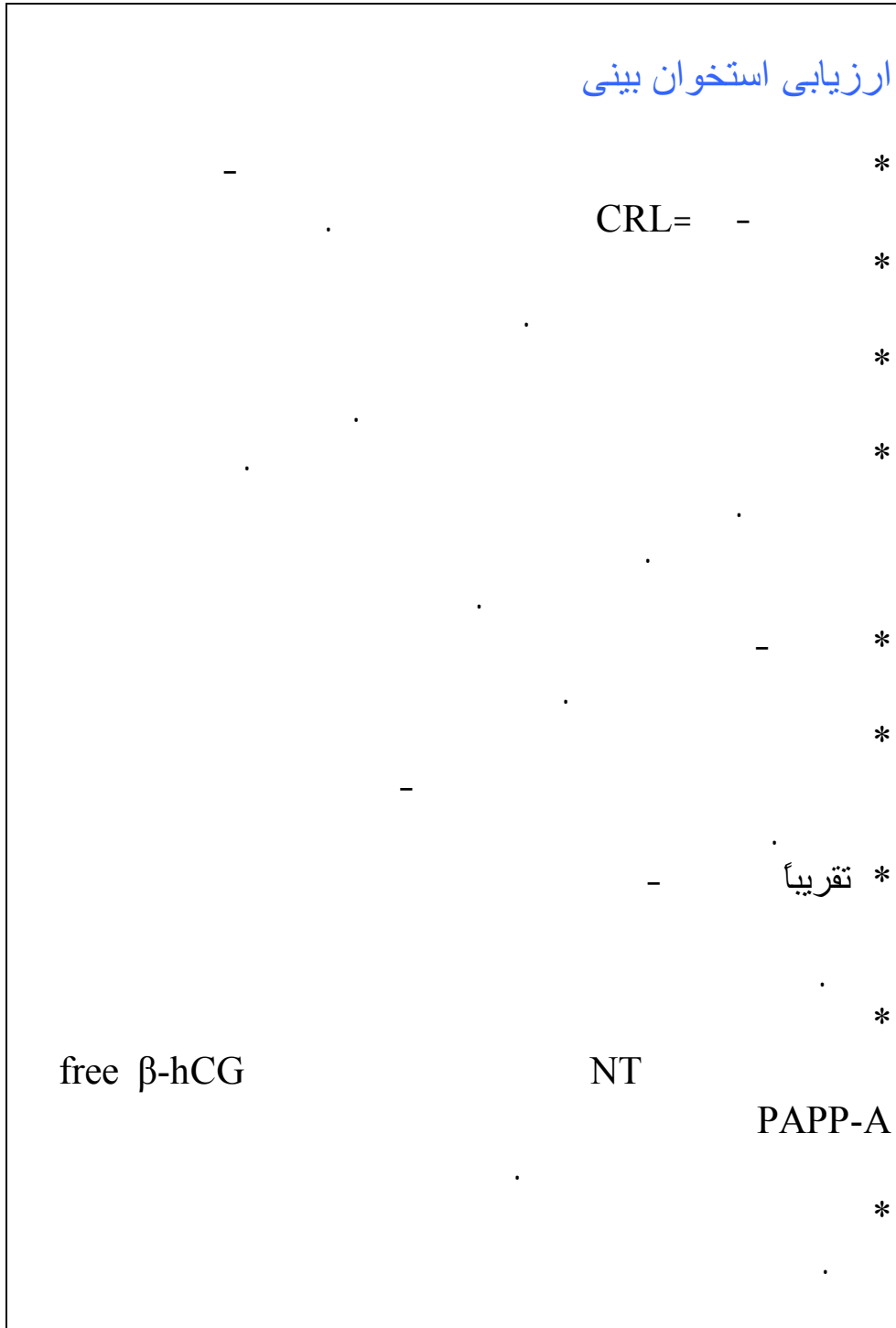
يك یافته مهم این مطالعات این است که میزان بروز عدم وجود استخوان بینی با افزایش CRL، کاهش و با افزایش ضخامت NT، افزایش می یابد. همچنین این میزان در نژاد آفریقائی-کارائیبی بیشتر از سفید پوست ها است. در محاسبه LR باید به این فاکتورها دقت کرد (Cicero et al 2004).

## ترکیب سونوگرافی و تست های بیوشیمیایی سه ماهه اول

يك مطالعه مورد-شاهدی شامل صد جنین مبتلا به سندرم داون و چهارصد جنین تك قلوئى نرمال در هفته ۱۱-۱۴ انجام شده است. در این مطالعه از اندازه گیری NT، وجود یا عدم وجود استخوان بینی، غلظت  $\beta$ -hCG free و PAPP-A، جهت غربالگری تریزومی ۲۱ استفاده شده است (Cicero

2003 et al). با در نظر گرفتن ۵ درصد مثبت  
کاذب، میزان تشخیص تریزومی ۲۱، ۹۷ درصد تخمین  
زده شده است.

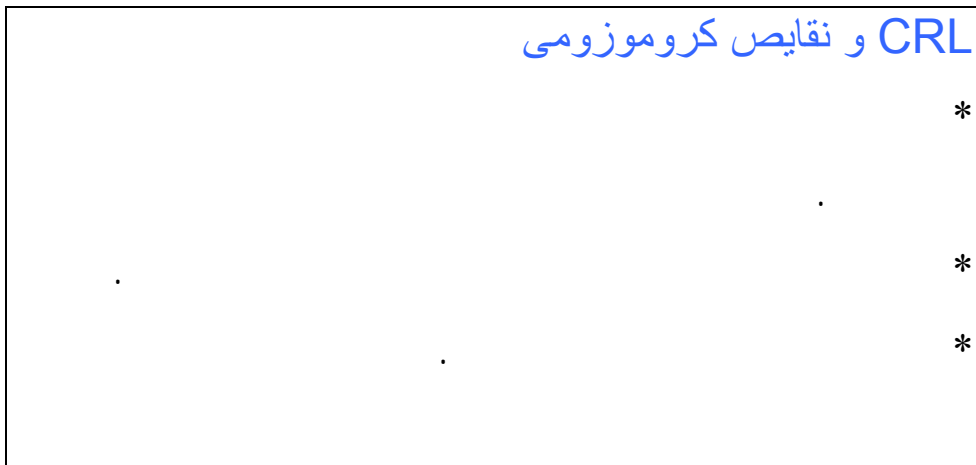
ارزیابی استخوان بینی

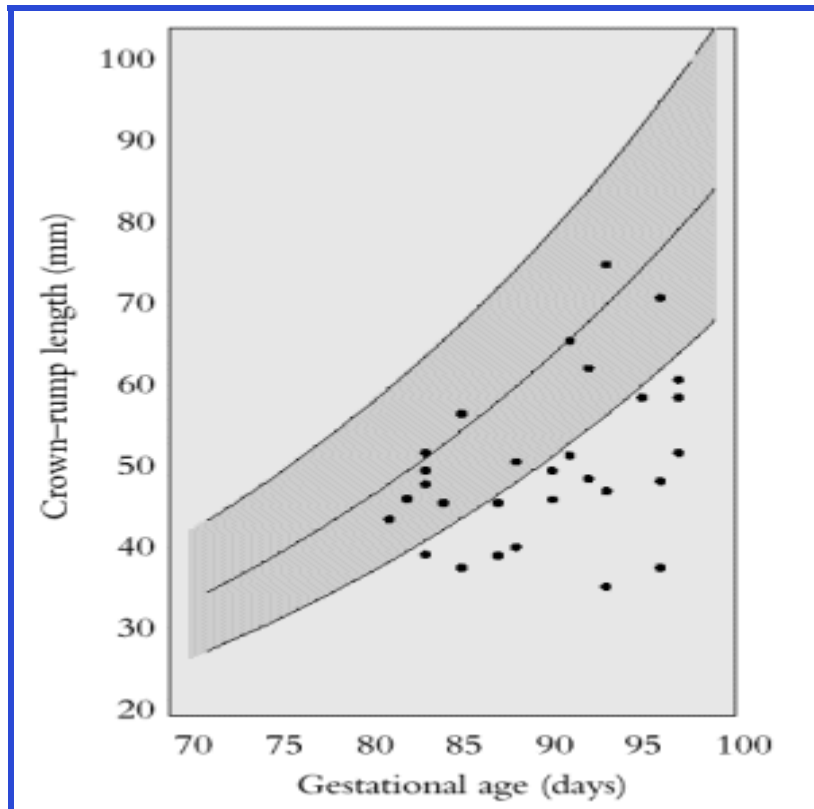




## طول سری-دمی (CRL)

در تریزومی ۱۸ و تریپلوئیدی، محدودیت رشد متوسط تا شدید وجود دارد. در تریزومی ۱۳ و سندرم ترنر محدودیت رشد خفیف است، در حالی که در تریزومی ۲۱، رشد طبیعی است (شکل ۱؛ Nicolaidis et al 1996).





**شکل ۱.** توزیع CRL جنین های مبتلا به تریپلوئیدی (نقاط سیاه) نسبت به CRL جنین های طبیعی (صدک پنجم، میانه و نود و پنج).

## طول استخوان ماگزیلا

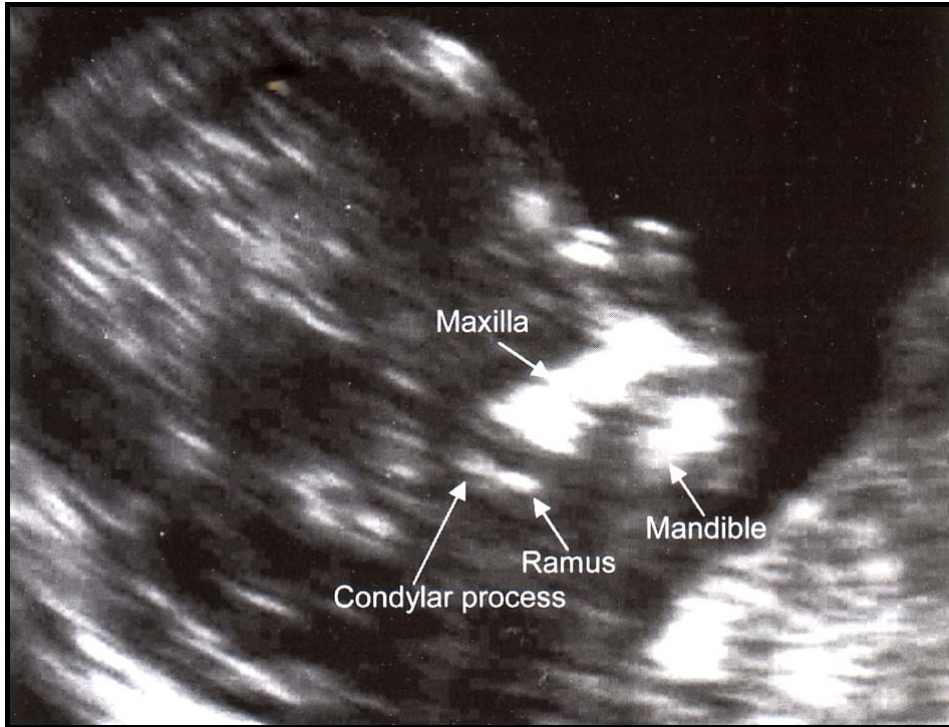
لانگدون داون مشاهده کرد که در موارد تریزومی ۲۱، صورت flat است. این یافته ممکن است بدلیل عدم تکامل کامل ماگزیلا باشد. مطالعات آنترپومتریك و رادیولوژیک در بیش از ۵۰ درصد بیماران سندرم داون، تکامل ناقص ماگزیلا را نشان داده اند (Farkas et al 2001).

ماگزیلای جنین در سونوگرافی هفته های ۱۱-۱۴ براحتی قابل مشاهده و اندازه گیری است (Cicero et al 2004).

ابتدا يك نماي مید ساژیتال از صورت جنین تهیه شده و سپس ترانسدیوسر به سمت خارج چرخانده می شود تا هم استخوان ماگزیلا و هم فك تحتانی شامل ramus و زائده کوندیل در آن دیده شود (شکل ۲).

در جنین هایی که از نظر کروموزومی نرمال هستند، بطور طبیعی به ازای هر يك میلی متر افزایش CRL، يك دهم میلی متر به طول ماگزیلا افزوده می شود.

در موارد تریزومی ۲۱، طول میانه ماگزیلا به میزان چشمگیری تا ۰/۷ میلی متر، نسبت به سن حاملگی کوتاه تر است.



**شکل ۲.** تصویر سونوگرافی یک جنین ۱۲ هفته ای که ماگزیلا را نشان می دهد.

ارتباط قوی بین طول ماگزیلا و ضخامت NT وجود دارد. همچنین در جنین هایی که استخوان بینی ندارند، ماگزیلا کوتاه تر است. بنابراین مستقل بودن طول ماگزیلا برای غربالگری تریزومی ۲۱ هنوز مشخص نشده است. در سایر نقایص کروموزومی، تغییر قابل ملاحظه ای در طول ماگزیلا دیده نمی شود.

## طول گوش

بعد از تولد، گوش کوتاه (Short) شایع ترین یافته کلینکی سندرم داون می باشد. گوش جنین به آسانی در سونوگرافی ۱۴-۱۱ هفتگی قابل رویت و اندازه گیری است ( Sacchini et al 2003 ).

گرچه طول گوش در تریزومی ۲۱ به میزان قابل توجهی کم شده، ولی این اندازه به حدی کوچک است که نمی توان از آن بعنوان یک تست مفید در غربالگری سندرم داون استفاده کرد.

## طول استخوان ران و بازو

تریزومی ۲۱ با کوتاهی قد همراه است. در این بیماران در طول سه ماهه دوم، استخوان ران و بازو کوتاه می باشد. در سونوگرافی ۱۴-۱۱ هفتگی، در صورت وجود تریزومی ۲۱ طول میانه استخوان بازو و ران به میزان قابل توجهی کمتر از حالت نرمال است، ولی بدلیل کوچک بودن اعداد نمی توان از آنها در غربالگری استفاده کرد (Longo et al 2004).

## شریان نافی منفرد

تقریباً در يك درصد زایمان ها، فقط يك شریان نافی وجود دارد. این یافته گاهی با آنومالی های سایر ارگان های مهم و همچنین نقایص کروموزومی همراه است. در سه ماهه اول با استفاده از داپلر رنگی در طرفین مثانه و در ادامه اتصال بند ناف به شکم جنین در مقطع عرضی مایل می توان شریان های نافی را دید. در سونوگرافی ۱۴-۱۱ هفتهگی در ۳ درصد جنین های نرمال و ۸۰ درصد موارد تریزومی ۱۸، يك شریان نافی دیده می شود ( Rembouskos et al 2003 )

دیدن شریان نافی منفرد ریسک تریزومی ۱۸ را هفت برابر می کند ولی شیوع آن در حاملگی های مبتلا به تریزومی ۲۱، تفاوت معنی داری با جنین های نرمال ندارد. بهر حال جنین های مبتلا به تریزومی ۱۸، نقایص مهم دیگری دارند که براحتی در سونوگرافی هفته ۱۴-۱۱ حاملگی دیده می شوند. همچنین خیلی از موارد غیر طبیعی همراه با تریزومی ۱۸ در

سونوگرافی ۲۰-۱۶ هفتگی قابل تشخیص هستند. بنابراین با دیدن شریان نافی منفرد به تنهایی، نیازی به انجام کاریوتیپ نیست.

## بزرگی مثانه (Megacystis)

مثانه جنین در ۸۰ درصد جنین های یازده هفته و همه جنین های ۱۳ هفته در سونوگرافی قابل رویت است. در این سن حاملگی طول مثانه بطور طبیعی کمتر از ۶ میلی متر است. مثانه با قطر طولی ۷ میلی متر یا بیشتر در سه ماهه اول، بعنوان بزرگی مثانه تلقی می شود. شیوع بزرگی مثانه يك در ۱۵۰۰ حاملگی است (شکل ۳). در صورتی که قطر طولی مثانه ۱۵-۷ میلی متر باشد، بروز نقایص کروموزومی بخصوص تریزومی ۱۳ و ۱۸ حدود ۲۰ درصد است. در جنین های نرمال در تقریباً ۹۰ درصد موارد، این بزرگی مثانه بطور خودبخود از بین می رود (Liao et al 2003).

بر عکس در صورت بزرگی مثانه با قطر بیشتر از ۱۵ میلی متر میزان بروز نقایص کروموزومی حدود ۱۰ درصد است و در مواردی که کروموزوم نرمال است، این شرایط با اوروپاتی انسدادی پیش رونده همراه است. بزرگی مثانه همراه با افزایش NT تقریباً در ۷۵ درصد موارد نقص کروموزومی و در ۳۰ درصد جنین های نرمال

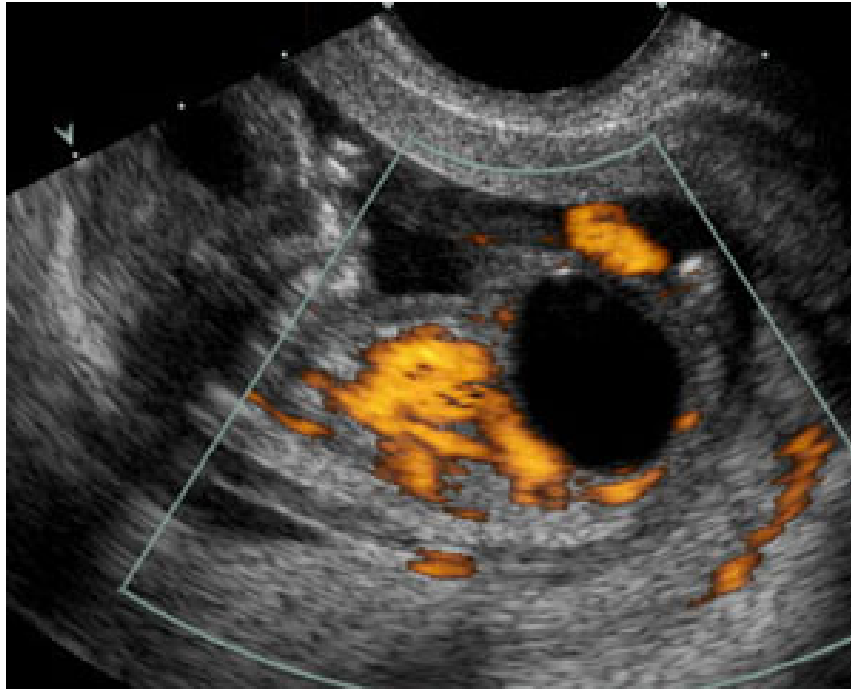
(کاریوتیپ نرمال) دیده می شود. با در نظر گرفتن سن مادر و NT، وجود مثانه بزرگ احتمال تریزومی ۱۳ یا ۱۸ را حدود ۶/۷ برابر افزایش می دهد.

## اگزومفالوس

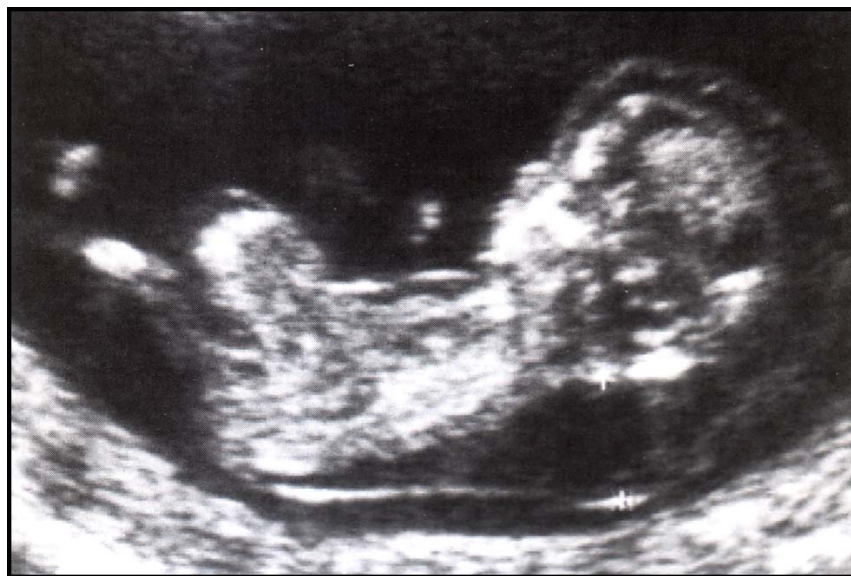
در هفته های ۱۱-۱۴ میزان شیوع اگزومفالوس (شکل ۴) حدود یک در هزار است. این میزان چهار برابر شیوع آن در متولدین زنده می باشد. میزان بروز نقایص کروموزومی بخصوص تریزومی ۱۸ در این سن حاملگی حدود ۶۰ درصد، در اواسط حاملگی ۳۰ درصد و در نوزادان ۱۵ درصد است. ریسک تریزومی ۱۸ با افزایش سن مادر افزایش می یابد. از آنجائی که تریزومی ۱۸ با میزان بالای مرگ داخل رحمی همراه است، بنابراین با افزایش سن حاملگی شیوع آن کم می شود.

در جنین های مبتلا به اگزومفالوس که کروموزوم نرمال دارند، میزان مرگ جنین بیشتر نیست. نهایتاً شیوع اگزومفالوس و ریسک نقایص کروموزومی همراه آن، با افزایش سن مادر، افزایش و با افزایش سن حاملگی کاهش می یابد (snijders et al 1995).





شکل ۳. جنین ۱۳ هفته ای با بزرگی مثانه



شکل ۴. جنین ۱۲ هفته ای مبتلا به تریزومی ۱۸ با  
اگزومفالوس و افزایش NT

# کیست کورئید پلکسوس، اتساع لگنچه کلیه و فوکوس اکوژن در قلب

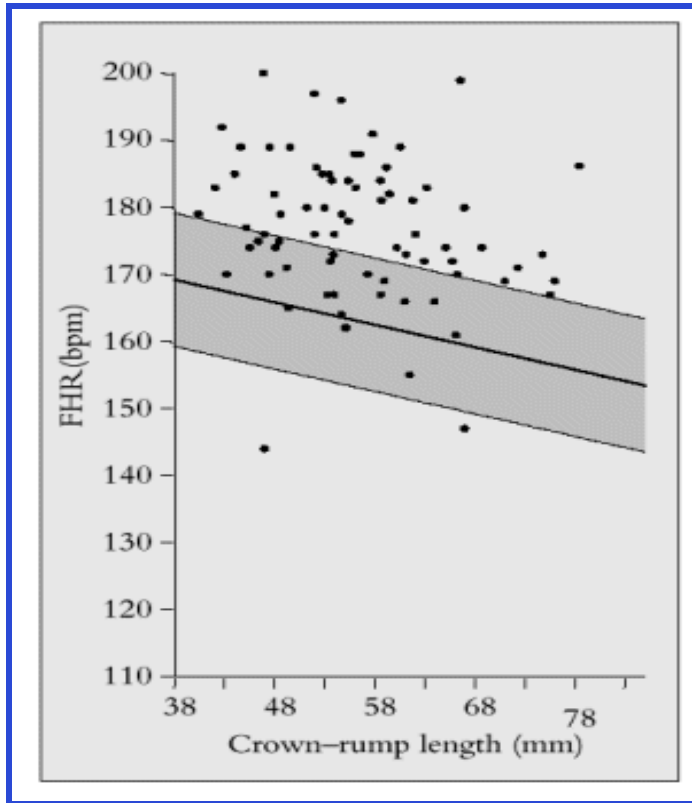
در هفته ۱۱-۱۴ حاملگی، شیوع کیست کورئید پلکسوس، اتساع لگنچه کلیه و فوکوس اکوژن در قلب بترتیب 2.3 , 0.9 , 0.6 درصد بود (Whitlow et al 1998). از نتایج اولیه می توان حدس زد که مشابه سه ماهه دوم، شیوع این مارکرها در مواردی که جنین از نظر کروموزومی غیر طبیعی است، بیشتر است ولی جهت محاسبه ریسک و IIR، مطالعه تعداد بیشتری بیمار لازم است.

## حجم جفت

حجم جفت که در هفته های ۱۱-۱۴ حاملگی توسط سونوگرافی سه بعدی تعیین می شود، با افزایش CRL افزایش می یابد. در موارد تریزومی ۲۱، حجم جفت تفاوت چندانی با جنین های نرمال ندارد. ولی در تریزومی ۱۸، حجم جفت به میزان قابل توجهی کاهش می یابد.

## ضربان قلب جنین

در حاملگی نرمال ضربان قلب جنین از حدود ۱۰۰ ضربه در دقیقه در هفته پنجم به ۱۷۰ ضربه در دقیقه در هفته ۱۰ افزایش می یابد و سپس تا هفته چهاردهم به ۱۵۵ ضربه در دقیقه کاهش می یابد. در هفته ۱۰-۱۴ در تریزومی ۱۳ و سندرم ترنر، تاکی کاردی و در تریزومی ۱۸ و تریپلوئیدی برادی کاردی وجود دارد ( شکل ۵; Liao et al 2001). در تریزومی ۲۱ ضربان قلب جنین به میزان کمی افزایش می یابد. احتمال بهبود غربالگری تریزومی ۲۱ با استفاده از تعیین ضربان قلب جنین کم است ولی در مورد تریزومی ۱۳ مفید می باشد.



**شکل ۵.** ضربان قلب جنین های مبتلا به تریزومی ۱۳ (نقاط سیاه) در مقایسه با جنین های نرمال (صک ۵ و ۹۵).

## دایر مجرای وریدی

مجرای وریدی يك شانت منحصر به فرد است که خون اکسیژن دار را از ورید نافی دریافت و از طریق ورود به دهلیز چپ از راه *foramen ovale* به مغز و سیستم کرونری می رساند. جریان خون در مجرای وریدی بصورت موجی (Waveform) است. در طول سیستول و دیاستول از سرعت بالایی برخوردار

است (S-Wave و D-Wave) و در طول انقباض دهلیز جریان رو به جلو دارد (a-Wave). در سه ماهه دوم و سوم حاملگی، جریان خون غیر طبیعی همراه با عدم وجود a-wave یا وجود a-wave معکوس نشانه نارسایی قلب می باشد.

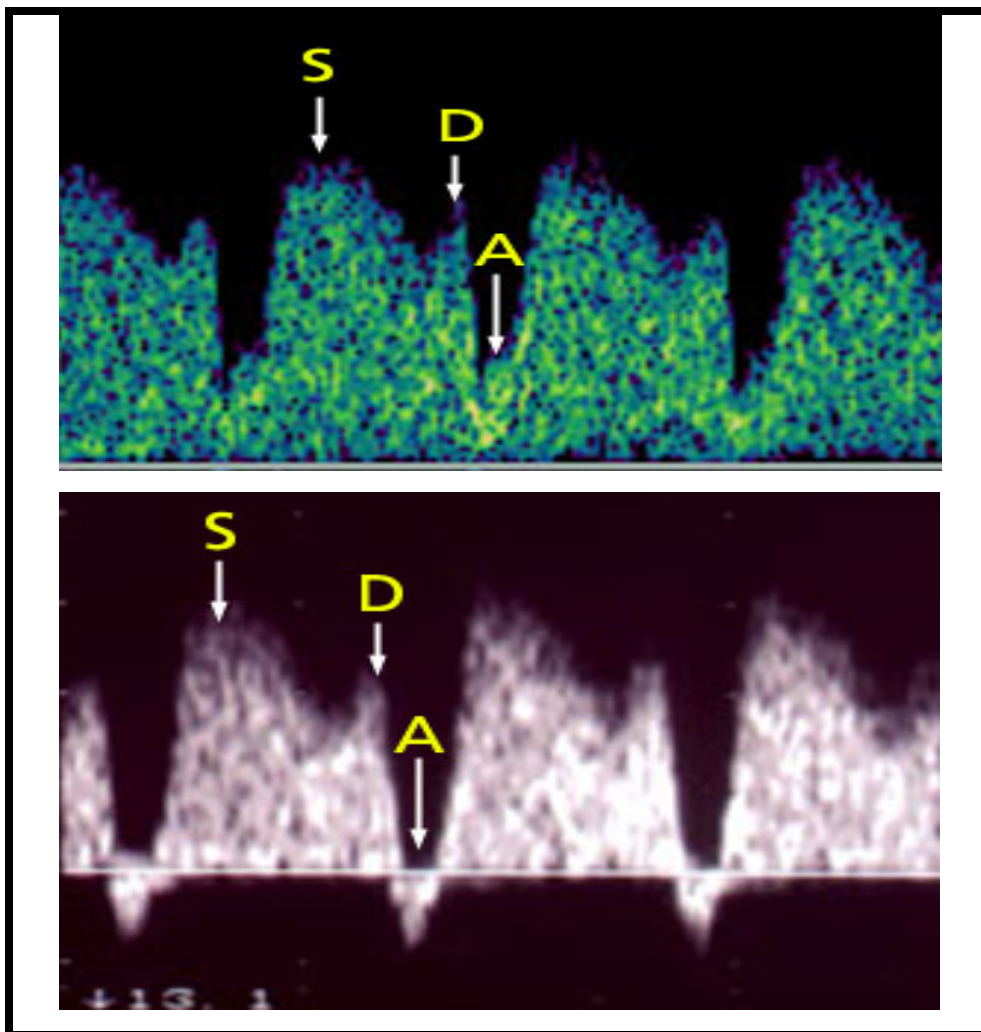
در هفته های ۱۰-۱۴ جریان غیر طبیعی مجرای وریدی (شکل ۶) با نقایص کروموزومی و ناهنجاری های قلبی و نتیجه بد حاملگی همراه است (Borrell et al 2003، Matias et al 1998).

مطالعات مراکز تخصصی بر روی بیش از ۵۰۰۰ حاملگی شامل حدود ۲۸۰ مورد تریزومی ۲۱، در ۱۰-۱۴ هفتگی نشان داده اند که جریان خون غیر طبیعی در مجرای وریدی تقریباً در ۶۵-۷۰ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ و ۵ درصد جنین های نرمال وجود دارد (Nicolaidis 2004).

بین افزایش NT و میزان بروز جریان غیر طبیعی خون در مجرای وریدی ارتباطی وجود ندارد یا ارتباط ضعیفی وجود دارد. این یافته ها نشان می دهند که ارزیابی مجرای وریدی همراه با اندازه گیری NT می تواند تأثیر سونوگرافی را در غربالگری تریزومی ۲۱ بهبود بخشد.

ارزیابی جریان خون مجرای وریدی وقت گیر است و احتیاج به سونوگرافر ماهر دارد. بنظر می رسد که اکنون نمی توان بصورت روتین این ارزیابی را انجام داد، ولی در مراکز تخصصی جهت ارزیابی مجدد ریسک در بیمارانی که نتایج NT و تست های

بیوشیمیایی borderline دارند، می توان این ارزیابی را انجام داد.



**شکل ۶.** سرعت جریان خون، در مجرای وریدی يك جنين ۱۲ هفته ای a-wave طبیعی (بالا)، a-wave غیر طبیعی (پائین).

## جریان خون غیر طبیعی در مجرای وریدی و نقایص کروموزومی

	-	*
دیده		*
NT		*
NT		*
		borderline

## دایر سایر عروق

### شریان های رحمی

در مطالعه دایر شریان های رحمی در هفته های ۱۱-۱۴ تفاوت قابل ملاحظه ای در شاخص ضربان پذیری (pulsatility index) در جنین های طبیعی و غیر طبیعی (از نظر کروموزوم) دیده نشده است. بنابراین میزان زیاد مرگ جنینی و محدودیت رشد جنین در نقایص کروموزومی بدلیل اختلال جفت در سه ماهه اول نیست. بطور کلی دایر

شریان رحمی روش مفیدی برای غربالگری نقایص کروموزومی نیست.

## شریان نافی

داپلر شریان نافی برای غربالگری تریزومی ۲۱ مفید نیست، ولی در تریزومی ۱۸ امپدانس جریان افزایش و در تقریباً ۲۰ درصد موارد بطور ثابتی جریان پایان دیاستولی معکوس شده است.

## ورید نافی

در سه ماهه دوم و سوم در صورت در خطر بودن جنین، جریان خون ضربانی ورید نافی یک یافته بد و تأخیری می باشد. در هفته های ۱۱-۱۴ تقریباً در ۲۵ درصد موارد نرمال و ۹۰ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۱۳ و ۱۸ جریان خون ضربانی در ورید نافی دیده می شود. ولی در جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ شیوع این پدیده تفاوت چندانی با جنین های نرمال ندارد.



## ورید ژگولار و شریان کاروتید

ارتباط قابل ملاحظه ای بین شاخص ضربان پذیری ورید ژگولار و شریان کاروتید و میزان NT وجود ندارد. همچنین تفاوت قابل ملاحظه ای بین جنین های طبیعی و غیرطبیعی (از نظر کروموزوم) وجود ندارد.

## سونوگرافی در سه ماهه دوم

در سه ماهه دوم مانند سه ماهه اول هر نقص کروموزومی الگوی سندرمی و ناهنجاری های خاص خود را دارد (جدول ۱, Snijders and Nicolaides 1996, Nicolaides et al 1992).

بنابراین پیشنهاد می شود که در صورت مشاهده یک مارکر یا یافته غیر طبیعی در سونوگرافی روتین، جنین برای سایر مارکرهای نقایص کروموزومی بطور کامل چک شود، زیرا اگر یافته های غیر طبیعی دیگری وجود داشته باشد، ریسک ابتلا به نقایص کروموزومی به میزان قابل توجهی افزایش می یابد. در مواردی که فقط یک یافته غیرطبیعی وجود دارد، تصمیم به انجام تست های تهاجمی بستگی به نوع یافته غیرطبیعی دارد.

جدول ۱ . نقایص کروموزومی شایع ویافته های غیر طبیعی سونوگرافی

	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	Triploidy	Turner
Ventriculomegaly	+	+	+	+	
Holoprosencephaly			+		
Choroid plexus cysts		+			
Dandy Walker complex		+	+		
Facial cleft		+	+		
Micrognathia		+		+	
Nasal hypoplasia	+				
Nuchal edema	+	+	+		
Cystic hygromas					+
Diaphragmatic hernia		+	+		
Cardiac defect	+	+	+	+	+
Exomphalos		+	+		
Duodenal atresia	+				
Esophageal atresia	+	+			
Renal defects	+	+	+	+	+
Short limbs	+	+		+	+
Clinodactyly	+				
Overlapping fingers		+			
Polydactyly			+		
Syndactyly				+	
Talipes		+	+	+	
Fetal growth restriction		+		+	+

سونوگرافی سه ماهه دوم و تظاهر فنوتیپی نقایص کروموزومی \*

:

Sandal gap

·  
·

\*

(Cisterna magna)

( )

.rocker bottom feet

:

\*

.Postaxial

\*

·

·

·

·

·

hitch- hicker toe deformity

·

\*

·

## ونتريکولو مگالی

شیوع ونتريکولو مگالی هنگام تولد حدود یک در ۱۰۰۰ است. علل آن عبارتند از: نقایص کروموزومی، ژنتیکی، خونریزی یا عفونت مغزی. ولی در اکثر موارد علت مشخصی برای آن پیدا نمی شود. در کل شیوع نقایص کروموزومی در صورت وجود ونتريکولو مگالی حدود ۱۰ درصد است و شایعترین اختلالات تریزومی ۲۱، ۱۸، ۱۳ و تریپلوئیدی می باشند. شیوع نقایص کروموزومی در ونتريکولو مگالی خفیف تا متوسط بیشتر از ونتريکولو مگالی شدید است.

## هولوپروز نسفالی

میزان شیوع آن هنگام تولد حدود یک در ۱۰۰۰۰ است. گرچه در بعضی از موارد علت آن نقص کروموزومی یا ژنتیک است ولی در اکثر موارد علت آن ناشناخته است. شیوع کلی نقایص کروموزومی در صورت وجود هولوپروز نسفالی، حدود ۳۰ درصد است. شایع ترین نقایص کروموزومی همراه با هولوپروز نسفالی، تریزومی ۱۸ و ۱۳ می باشد. هولوپروز نسفالی بطور شایع با اختلالات midfacial همراه است ولی میزان بروز نقایص کروموزومی فقط در مواردی که

هولوپروزنسفالی با نقایص خارج صورت (extrafacial) همراه باشد، افزایش می یابد. در صورت هولوپروزنسفالی تنها و یا همراه با اختلالات صورتی، میزان نقایص کروموزمی افزایش می یابد.

### کیست کورئید پلکسوس

تقریباً در ۲ درصد جنین ها در هفته های ۱۶-۲۴ حاملگی دیده می شود، ولی در ۹۵ درصد موارد تا ۲۸ هفتگی از بین می رود و پاتولوژیک نیست. کیست کورئید پلکسوس با اختلالات کروموزومی بخصوص تریزومی ۱۸ مرتبط است. ولی اکثر جنین های مبتلا به تریزومی ۱۸ ناهنجاری های متعدد دیگری دارند. بنابراین دیدن کیست کورئید پلکسوس باید توجه سونوگرافر را به جستجو برای سایر ناهنجاری های همراه با تریزومی ۱۸ معطوف کند. اگر فقط کیست کورئید پلکسوس وجود داشته باشد، ریسک تریزومی ۱۸ به میزان خیلی کمی افزایش می یابد.

## کمپلکس Dandy- Walker

طبفی از ناهنجاری های مخچه، اتساع کیستیک بطن چهارم و بزرگی سیترونا مگنا را شامل می شود. این ناهنجاری به سه دسته تقسیم می شود:

- Dandy- Walker malformation: در این ناهنجاری آژنزی کامل یا ناقص مخچه و بزرگی Posterior fossa وجود دارد. شیوع آن هنگام تولد حدود یک در ۳۰۰۰۰ است.

- Dandy- Walker variant: در این حالت مخچه دارای آژنزی ناقص است و posterior fossa بزرگ نیست.

- Mega Cisterna magna: در این حالت مخچه و بطن چهارم طبیعی هستند.

نقایص کروموزومی، بیش از پنجاه سندرم ژنتیکی، عفونت مادرزادی و مواد تراتوژن مانند وارفارین از علل این ناهنجاری می باشند. ولی ممکن است فقط یک یافته ایزوله (isolated) باشد.

شیوع کلی نقایص کروموزومی - اغلب تریزومی ۱۸، ۱۳ و تریپلوئیدی - حدود ۴۰ درصد است.

## شکاف صورت (Facial Cleft)

شیوع شکاف لب و یا کام تقریباً یک در ۷۰۰ تولد زنده است. فاکتورهای محیطی و ژنتیکی در ایجاد آن دخیل هستند. بعد از تولد، نقایص کروموزومی در کمتر از یک درصد بچه های دارای شکاف دیده شده است، ولی قبل از تولد، شیوع نقایص کروموزومی حدود ۲۰ درصد می باشد. این اختلاف آشکار شیوع، به این دلیل است که مطالعات قبل از تولد در جمعیتی انجام می شود که از قبل انتخاب شده اند و ممکن است ناهنجاری های دیگری نیز داشته باشند. شایع ترین نقایص کروموزومی همراه شکاف، تریزومی ۱۳ و ۱۸ می باشند.

## میکروگناتی (Micrognathia)

شیوع میکروگناتی هنگام تولد حدود یک در هزار است. این یافته اختصاصی نیست و در تعداد زیادی از نقایص کروموزومی و ژنتیکی بخصوص تریزومی ۱۸ و تریپلوئیدی دیده می شود. در مطالعات انجام شده در جنین های دارای چانه کوچک، شیوع اختلالات کروموزومی تقریباً ۶۰ درصد بوده است، ولی همه این جنین ها

ناهنجاری های دیگر و یا محدودیت رشد داشته اند.

## هیپوپلازی بینی

طبق گزارش مطالعات سونوگرافیک در هفته های ۲۴-۱۵ حدود ۶۵ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ هیپوپلازی استخوان بینی دارند. هیپوپلازی استخوان بینی بصورت عدم رویت استخوان بینی یا استخوان بینی کوتاه تر از ۲/۵ میلی متر تعریف می شود

( Cicero et al 2003 , Sonek and Nicolaidis 2002 ) .

در جنین های نرمال شیوع هیپوپلازی بینی بستگی به نژاد دارد. بطوری که در سفید پوستان کمتر از یک درصد و در نژاد آفریقائی-کارائیبی، بیش از ۱۰ درصد می باشد. هنوز زود است که بتوانیم در مورد میزان دقیق تشخیص در سه ماهه دوم بر اساس سن مادر، تست های بیوشیمیایی و یافته های سونوگرافی شامل استخوان بینی و سایر مارکرها اظهار نظر کنیم. به هر حال احتمالاً حساسترین و اختصاصی ترین مارکر سه ماهه دوم برای تریزومی ۲۱ هیپوپلازی بینی می باشد.



## فتق دیافراگمی

شیوع آن هنگام تولد حدود یک در ۴۰۰۰ تولد زنده است و اغلب اسپورادیک می باشد. شیوع نقایص کروموزومی بخصوص تریزومی ۱۸ حدود ۲۰ درصد است.

## نقایص قلبی

شیوع ناهنجاری های قلب و عروق بزرگ، ۷-۴ در هزار تولد زنده و حدود ۳۰ در هزار تولد مرده (Stillbirth) است. ناهنجاری های قلبی علل مختلفی دارند و احتمالاً بستگی به فاکتورهای متعدد ژنتیکی و محیطی دارد. اختلالات قلبی در بیش از ۹۰ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۱۸ یا ۱۳ و ۴۰ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ و یا سندرم ترنر دیده می شود. تقریباً در ۲۵ درصد مواردی که ناهنجاری های قلبی در سونوگرافی تشخیص داده می شوند، نقایص کروموزومی وجود دارد.

## اگزومفالوس

شیوع آن هنگام تولد حدود یک در چهار هزار است. اگزومفالوس معمولاً بصورت اسپورادیک است ولی در بعضی موارد ممکن است همراه با سندرم های ژنتیکی باشد. نقایص کروموزومی بخصوص تریزومی ۱۸ و ۱۳ تقریباً در ۳۰ درصد موارد در اواسط حاملگی و در ۱۵ درصد نوزادان یافت می شود. اگر در حفره اگزومفالوس فقط روده وجود داشته باشد و کبد در آن نباشد، شیوع نقایص کروموزومی چهار برابر بیشتر است.

## آترزی مری

شیوع آن هنگام تولد حدود یک در ۳۰۰۰ است. در ۹۰ درصد موارد همراه با فسیتول نای- مری می باشد. معمولاً اسپورادیک است. نقایص کروموزومی در ۳-۴ درصد از نوزادان مبتلا به آترزی مری دیده می شود. قبل از تولد تقریباً در ۲۰ درصد موارد، نقایص کروموزومی بخصوص تریزومی ۱۸ یافت می شود.

## آترزی دئودنوم

شیوع آترزی یا استنوز دئودنوم هنگام تولد حدود یک در ۵۰۰۰ است. در اکثر موارد اسپورادیک است ولی در بعضی موارد الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب دارد. تقریباً در ۴۰ درصد موارد تریزومی ۲۱ دیده می شود.

## اختلالات مجاری ادراری

مطالعات پری ناتال نشان داده اند که اختلالات سیستم ادراری در خیلی از نقایص کروموزومی شایع است. ریسک نقایص کروموزومی برای اختلالات یک طرفه و یا دو طرفه، انواع مختلف ناهنجاری های کلیوی، انسداد میزنای یا پیشابراه همراه با الیگوهیدارمنیوس یا مایع آمنیون نرمال یکسان است. احتمال نقایص کروموزومی در جنین های مؤنث، دو برابر است. نوع نقص کروموزومی و ناهنجاری های همراه بستگی به نوع ناهنجاری کلیوی دارد. در صورت وجود هیدرونفروز خفیف شایع ترین نقص کروموزومی، تریزومی ۲۱ می باشد، در حالی که در صورت وجود هیدرونفروز متوسط تا شدید، کلیه مولتی کیستیک یا آژنزی کلیوی، شایع ترین نقایص کروموزومی، تریزومی ۱۸ و ۱۳ می باشند.

## ناهنجاری های اندام

در تریزومی ۲۱، ۱۸، تریپلوئیدی و سندرم ترنر کوتاهی نسبی استخوان های بلند وجود دارد. سین داکتیلی با تریپلوئیدی، کلینوداکتیلی و Sandal gap با تریزومی ۲۱، پلی داکتیلی با تریزومی ۱۳، انگشتان رویهم قرار گرفته، Rocker bottom feet و پاچنبری با تریزومی ۱۸ دیده می شوند.

## محدودیت رشد جنین

وزن کم هنگام تولد یافته شایعی در نقایص کروموزومی می باشد، ولی شیوع نقایص کروموزومی در نوزادان کوچک فقط حدود یک درصد است. از آنجایی که اکثر حاملگی های دارای جنین مبتلا به نقص کروموزومی منجر به سقط خود بخود داخل رحم می شوند، مطالعات بعد از تولد ارتباط بین نقایص کروموزومی و محدودیت رشد را کمتر از حد، تخمین می زنند. تریپلوئیدی و تریزومی ۱۸، شایعترین نقایص کروموزومی همراه با محدودیت رشد هستند.

در صورت همراهی محدودیت رشد با سایر ناهنجاری های ساختمانی، مایع آمنیون طبیعی یا افزایش یافته، داپلر نرمال در شریان نافی

و رحمی، شیوع نقایص کروموزومی بیشتر است. بنابراین تظاهر محدودیت رشد بدلیل نقایص کروموزومی با محدودیت رشد بدلیل نارسایی جفت، متفاوت است. در نارسایی جفت، کاهش مایع آمنیون، افزایش مقاومت عروق رحمی، نافی و redistribution در گردش خون جنین وجود دارد.

## ناهنجاری های عمده

در صورت دیدن ناهنجاری های عمده در سونوگرافی سه ماهه دوم، حتی اگر ناهنجاری ایزوله باشد، ارزیابی کاریوتیپ پیشنهاد می شود. از آنجائی که تعداد این ناهنجاری ها زیاد نیست، بنابراین هزینه زیادی ندارد.

در ناهنجاری هایی که کشنده هستند یا منجر به ناتوانی شدید (handicap) می شوند مانند هولوپروزنسفالی، جهت پیدا کردن علت و میزان عود، از یکسری ارزیابی ها از جمله کاریوتیپ استفاده می شود.

اگر ناهنجاری با جراحی قبل یا بعد از تولد قابل درمان باشد مانند فتق دیا فراگمی، باید قبل از درمان وجود یا عدم وجود نقص کروموزومی را مشخص کرده باشیم. زیرا این مورد در تریزومی ۱۳ یا ۱۸ دیده می شود.

## ناهنجاری های خفیف یا Soft markers

ناهنجاری های خفیف یا Soft markers، شایع هستند و معمولاً بجز در همراهی با نقایص کروموزومی، با ناتوانی و handicap همراه نیستند. انجام روتین کاریوتیپ برای این مارکرها منجر به افزایش سقط و افزایش هزینه اقتصادی می شود. بهترین راه این است که بر اساس ریسک اختصاصی مارکر تخمین زده و با بیمار مشاوره شود.

ریسک تخمینی از طریق ضرب ریسک اولیه (بر اساس سن مادر، سن حاملگی، تاریخچه داشتن حاملگی غیر طبیعی قبلی، نتیجه NT و یا تست های بیوشیمیایی غربالگری) در LR مارکر بدست می آید.

بهترین تخمین برای احتمال مثبت و منفی مارکرهای شایع تریزومی ۲۱ در جدول ۲ آمده است (Bromely et al 2002، Nicolaidis 2003، Nyberg et al 2001).

ناهنجاری های عمده یا جزئی تقریباً در ۷۵ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ و در ۱۵-۱۰ درصد جنین های نرمال دیده می شود. بر اساس این یافته ها، در صورت عدم وجود ناهنجاری، احتمال تریزومی ۲۱، ۰/۳۰ است. در هر مورد،

احتمال وجود تریزومی ۲۱، با تقسیم شیوع آن مارکر در تریزومی ۲۱ بر شیوع آن در موارد نرمال بدست می آید. برای مثال وجود فوکوس اکوژنیک در قلب در ۲/۲۸ درصد موارد تریزومی ۲۱ و در ۴/۴ درصد جنین های نرمال دیده می شود. بنابراین احتمال نسبی مثبت آن (Positive likelihood ratio)، ۶/۴۱ و احتمال منفی آن ۰/۷۵ (۶/۹۵ ÷ ۸/۷۱) است. بنابراین دیدن یک فوکوس اکوژن در قلب، ریسک اولیه را ۶/۴۱ برابر افزایش می دهد و عدم وجود آن ریسک را ۲۵ درصد کاهش می دهد. این مسئله برای همه مارکرهای جدول ۲ صادق است. بنابراین برای یک خانم ۲۵ ساله که در بیست هفتگی سونوگرافی می شود، ریسک اولیه حدود یک در هزار است. اگر در سونوگرافی فوکوس اکوژنیک دیده شود، ولی ضخامت چین گردنی افزایش نیافته باشد، استخوان بازو و ران کوتاه نباشند، هیدرونفروز و روده هیپراکوژن یا نقایص عمده وجود نداشته باشد، احتمال ترکیبی معادل ۱/۱ است (۰/۷۹ × ۰/۸۷ × ۰/۶۲ × ۰/۶۷ × ۰/۴۱). پس ریسک این خانم، تقریباً یک در هزار باقی می ماند.

اگر فقط هیدرونفروز خفیف وجود داشته باشد، میزان احتمال یک می باشد. اگر جنینی فوکوس اکوژنیک قلب و هیدرونفروز خفیف داشته و سایر ناهنجاری ها را نداشته باشد، احتمال

وجود نقص کروموزومی ۸/۴۲ است ( ۱۰/۷۹ × ۰/۸۷ × ۰/۶۲ × ۰/۶۸ × ۰/۶۷ × ۶/۷۷ × ۶/۴۱ ) و ریسک او از یک در هزار به یک در ۱۱۹ افزایش می یابد.

**جدول ۲.** شیوع ناهنجاری های عمده و خفیف یا مارکرها در سونوگرافی سه ماهه دوم در جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ و جنین های نرمال بر اساس دو مطالعه بزرگ (Bromley et al 2004 و Nyberg et al 2001). از این داده ها، می توان میزان احتمال مثبت و منفی (با ۹۵% = CI) را برای هر مارکر تعیین کرد. در آخرین ستون ریسک احتمال هر مارکر به تنهایی نوشته شده است.

Sonographic marker	Trisomy 21	Normal	Positive LR	Negative LR	LR for isolated marker
Nuchal fold	107/319 (33.5%)	59/9331 (0.6%)	53.05 (39.37-71.26)	0.67 (0.61-0.72)	9.8
Short humerus	102/305 (33.4%)	136/9254 (1.5%)	22.76 (18.04-28.56)	0.68 (0.62-0.73)	4.1
Short femur	132/319 (41.4%)	486/9331 (5.2%)	7.94 (6.77-9.25)	0.62 (0.56-0.67)	1.6
Hydronephrosis	56/319 (17.6%)	242/9331 (2.6%)	6.77 (5.16-8.80)	0.85 (5.16-8.80)	1.0
Echogenic focus	75/266 (28.2%)	401/9119 (4.4%)	6.41 (5.15-7.90)	0.75 (0.69-0.80)	1.1
Echogenic bowel	39/293 (13.3%)	58/9227 (0.6%)	21.17 (14.34-31.06)	0.87 (0.83-0.91)	3.0
Major defect	75/350 (21.4%)	61/9384 (0.65%)	32.96 (23.90-43.28)	0.79 (0.74-0.83)	5.2



یافته ای مبنی بر ارتباط مارکرهای سه ماهه دوم و NT یا تست های بیوشیمیایی مادر ( free  $\beta$ -hCG و PAPP-A ) در هفته های

۱۱-۱۴ وجود ندارد. همچنین دلیل فیزیولوژیکی مبنی بر وجود این ارتباط وجود ندارد. پس می توان آنها را مستقل در نظر گرفت. بنابراین هنگام محاسبه ریسک باید نتایج تست های غربالگری قبلی را در نظر داشته باشیم.

بعنوان مثال در یک خانم ۳۲ ساله ریسک زمینه ای حدود یک در ۵۵۹ می باشد. سونوگرافی در ۱۱-۱۴ هفتگی و اندازه گیری NT، ریسک را هفت برابر کاهش داده است (ریسک یک در ۳۹۱۳). در صورت تشخیص روده اکوژن تنها در سونوگرافی بیست هفتگی، ریسک وی سه برابر افزایش می یابد (یک در ۱۳۰۴). در همین مورد اگر NT اندازه گیری نشده بود، ریسک از یک در ۵۵۹ به یک در ۱۸۶ افزایش می یافت.

در مورد مستقل بودن یافته های تست های غربالگری مختلف، استثناء وجود دارد. دیدن ادم گردنی یا نقص قلبی در سونوگرافی اواسط حاملگی از میزان NT در ۱۱-۱۴ هفتگی مستقل نیستند.

## منابع

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003; 23:921-6.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087-96.

Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in the fetuses with trisomy 21 at 11- 14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358:1665-7.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23: 306-10.

Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15022 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 15-8.

Cicero S, Rembouskos G, vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at 11-14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 218-23.

Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 19-22.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866; 3: 259-62.

Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: Linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001; 12: 373-9.

Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 610-3.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 338-41.

Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation . *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 143-7.

Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2: 380-4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM . Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH(Ed) *The 11-14 weeks scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp31-3.

Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. Lancet 1992; 340:704-7.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21:313-21.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:45-67 .

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. J Ultrasound Med 2001; 20:1053-63.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single Umbilical Artery at 11-14 weeks: relation to chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22: 567-70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22:460-3.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 11-14 weeks of gestation . Lancet 1998; 351:343-6 .

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11-14 weeks of gestation. J Ultrasound Med 1995; 14:569-74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109-13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:139-41.

Whitlow BJ, Lazanakis MI, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12:385-90.

# فصل سوم

## افزایش ترانس لوسنسی گردن با کار یوتیپ نرمال

افزایش ضخامت NT یک یافته فنوتیپی شایع تریزومی ۲۱ و سایر نقایص کروموزومی می باشد. همچنین با مرگ جنین، ناهنجاری ها و دفرمیتی های جنین، دیس ژنزی (Dysgenesis) و سندرم های ژنتیکی دیده می شود. در این فصل سرانجام جنین های دارای NT ضخیم و کروموزوم نرمال را بررسی می کنیم. بر اساس این یافته ها برای هر گروه NT می توان شانس بقای داخل رحمی و تولد یک جنین سالم بدون ناهنجاری را تخمین زد. این یافته ها در مشاوره با والدین این حاملگی ها و پی گیری مناسب این حاملگی ها مفید است.

در جنین نرمال، میزان NT با افزایش CRL افزایش می یابد. میزان میانه و صدک نود و پنجم برای NT در  $CRL = 45$  میلی متر بترتیب  $1/2$  و  $2/2$  میلی متر و در  $CRL = 84$  میلی متر،  $1/9$  و  $2/7$  میلی متر است (Snijders et al 1998). صدک نود و نهم با افزایش CRL خیلی تغییری نمی کند و حدود  $3/5$  میلی متر است. وقتی میزان NT بیشتر از صدک ۹۵ باشد، بدون توجه به وجود دیواره (Septation) یا میزان گستردگی این تجمع مایع، بعنوان NT افزایش یافته تلقی می شود. بعد از هفته چهاردهم، NT اغلب از بین می رود، ولی در بعضی موارد منجر به ادم گردنی یا هیگروم کیستیک می شود.

## سرانجام جنین های دچار NT افزایش یافته

ارتباط بین ضخامت NT و شیوع نقایص کروموزومی، سقط، مرگ جنین و ناهنجاری های عمده جنینی در جدول ۱ خلاصه شده است (Souka et al 2004).



## جدول ۱. ارتباط بین ضخامت NT و شیوع نقایص

کروموزومی، سقط، مرگ جنین یا ناهنجاری های عمده جنین، ستون آخر تخمینی است از شیوع تولد بچه سالم بدون ناهنجاری

Nuchal translucency	Chromosomal Defects	Normal karyotype		Alive and well
		Fetal death	Major fetal abnormalities	
<95 <sup>th</sup> centile	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95 <sup>th</sup> -99 <sup>th</sup> centiles	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5-4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5-5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5-6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
≥6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

## نقایص کروموزومی

شیوع نقایص کروموزومی با افزایش NT، بصورت تصاعدی افزایش می یابد (جدول ۱؛ Snijders et al 1998). در گروهی که از نظر کروموزومی غیر طبیعی هستند، حدود ۵۰ درصد تریزومی ۲۱، ۲۵ درصد تریزومی ۱۳ یا ۱۸، ۱۰ درصد سندرم ترنر، ۵ درصد تریپلوئیدی و ۱۰ درصد سایر نقایص کروموزومی دیده می شود.

## مرگ جنین

در مواردی که NT افزایش یافته و کروموزوم جنین نرمال است، میزان مرگ جنین بصورت تصاعدی افزایش می یابد. در صورتی که میزان NT بین صدک ۹۵ و ۹۹ باشد، میزان مرگ جنینی ۱/۳ درصد است، در حالی که وقتی NT، ۶/۵ میلی متر یا بیشتر است، میزان مرگ جنینی، ۱۵ درصد می باشد (جدول ۱؛ Souka et al 2001، Michailidis and Economides 2001).

این جنین ها اغلب تا بیست هفتگی می میرند و در اکثر آنها NT افزایش یافته و منجر به هیدروپس شدید می شود.

## ناهنجاری جنینی

ناهنجاری هایی که احتیاج به درمان دارویی یا جراحی دارند یا همراه با ناتوانی ذهنی هستند، ناهنجاری عمده تلقی می شوند. در اکثر مطالعات، افزایش NT با افزایش شیوع ناهنجاری های عمده همراه بوده است. با جمع آوری نتایج ۲۸ مطالعه که شامل ۶۱۵۳ جنین نرمال (از نظر کروموزومی) با افزایش NT بوده اند، شیوع ناهنجاری های عمده ۷/۳ درصد بود (Souka et al 2004). بهرحال در مطالعات مختلف شیوع ناهنجاری های عمده از ۳۰-۵۰ درصد متفاوت بوده است. دلیل این اختلاف، تفاوت در

حداقل NT غیر طبیعی است که از ۵-۲ میلی متر در نظرگرفته شده است.

شیوع ناهنجاری های عمده در جنین های نرمال از نظر کروموزوم، با افزایش NT افزایش می یابد. در صورتی که NT زیر صدک ۹۵ باشد، میزان شیوع ناهنجاری های عمده، ۱/۶ درصد و در NT بین صدک ۹۵ و ۹۹، این میزان ۲/۵ درصد است. در صورتی که NT مساوی یا بیشتر از ۶/۵ میلی متر باشد، شیوع ناهنجاری های عمده بطور تصاعدی افزایش می یابد و تقریباً ۴۵ درصد است (جدول ۱؛ Souka et al 2001، Michailidis and Economides 2001).

## تأخیر تکاملی

مطالعات طولانی مدت در جنین هایی که افزایش NT و کروموزوم نرمال داشته اند، شیوع تأخیر در تکامل را حدود ۴-۲ درصد گزارش کرده اند (Souka et al 2004). بهرحال تعیین اهمیت این یافته مشکل است، زیرا فقط در یک مطالعه گروه کنترل وجود داشت.

Brady و همکارانش (1998) یک پی گیری بالینی انجام دادند. در این مطالعه ۸۹ کودک که در دوران جنینی دارای NT بیشتر یا مساوی ۳/۵ میلی متر بوده و ۳۰۲ کودک که NT کمتر از

۳/۵ میلی متر داشتند، پی گیری شدند. در هر گروه فقط یک کودک دچار تأخیر تکاملی بود.

## اختلالات همراه با افزایش NT

ناهنجاری های جنینی متعددی همراه با افزایش NT گزارش شده اند. این ناهنجاری ها در جدول ۲ خلاصه شده اند.

شیوع بعضی از ناهنجاری ها مانند اننسفالی، هولوپروزنسفالی، گاستروشیزی، اختلالات کلیوی و اسپینا بیفیدا تفاوتی با جمعیت نرمال ندارد، ولی شیوع اختلالات قلبی عمده، فتق دیافراگمی، اگزومفالوس، آنومالی های body stalk، اختلالات سیستم اسکلتی، بعضی سندرم های ژنتیکی، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، دفرمیته اکنزیای جنینی (Fetal akinesia deformation Sequence)، سندرم نونان، سندرم Spinal muscular atrophy, Smith- Lemli - optiz در صورت افزایش NT، بیشتر از جمعیت نرمال است. بنظر می رسد ارتباط این ناهنجاری ها با افزایش NT، واقعی باشد.

## نقایص قلبی

بین افزایش NT و ناهنجاری های قلبی، ارتباط قوی وجود دارد. این ارتباط در جنین های دارای کروموزوم طبیعی و غیر طبیعی دیده می شود ( Hyett et al 1997, 1999 ).

بطورکلی هشت مطالعه برای ارزیابی قابل استفاده بودن ضخامت NT جهت غربالگری نقایص قلبی انجام شده است (Souka et al 2004). در کل در ارزیابی ۶۷۲۵۶ حاملگی، شیوع نقایص قلبی عمده، ۲/۴ در هزار بود. با در نظر گرفتن ۴/۹ درصد مثبت کاذب، میزان شناسایی نقایص قلبی ۳۷/۵ درصد بود.

## جدول ۲. ناهنجاری های جنینی همراه با افزایش NT

<b>Central nervous system defect</b>	<b>Gastrointestinal defect</b>	<b>Fetal anemia</b>
Acrania / anencephaly	Crohn's disease	Blackfan Diamond anaemia
Agenesis of the corpus callosum	Duodenal atresia	Congenital erythropoietic porphyria
Craniosynostosis	Esophageal atresia	Dyserythropoietic anaemia
Dandy Walker malformation	Small bowel obstruction	Fanconi anemia
Diastematomyelia		Parvovirus B19 infection
Encephalocele	<b>Genitourinary defect</b>	Thalassaemia- $\alpha$
Fowler syndrome	Ambiguous genitalia	
Holoprosencephaly	Congenital adrenal hyperplasia	<b>Neuromuscular defect</b>
Hydroletharus syndrome	Congenital nephrotic syndrome	Fetal akinesia deformation sequence
Iniencephaly	Hydronephrosis	Myotonic dystrophy
Joubert syndrome	Hypospadias	Spinal muscular atrophy
Macrocephaly	Infantile polycystic kidneys	
Microcephaly	Meckel-Gruber syndrome	<b>Metabolic defect</b>
Spina bifida	Megacystis	Beckwith-Wiedemann syndrome
Trigonocephaly C	Multicystic dysplastic kidneys	GM1 gangliosidosis
Ventriculomegaly	Renal agenesis	Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency
		Mucopolysaccharidosis type VII
<b>Facial defect</b>	<b>Skeletal defect</b>	Smith-Lemli-Opitz syndrome
Agnathia/micrognathia	Achondrogenesis	Vitamin D resistant rickets
Facial cleft	Achondroplasia	Zellweger syndrome
Microphthalmia	Asphyxiating thoracic dystrophy	
Treacher-Collins syndrome	Blomstrand osteochondrodysplasia	<b>Other defect</b>
	Campomelic dwarfism	Body stalk anomaly
<b>Nuchal defect</b>	Cleidocranial dysplasia	Brachmann-de Lange syndrome
Cystic hygroma	Hypochondroplasia	CHARGE association
Neck lipoma	Hypophosphatasia	Deficiency of the immune system
	Jarcho-Levin syndrome	Congenital lymphedema
<b>Cardiac defect</b>	Kyphoscoliosis	EEC syndrome
Di George syndrome	Limb reduction defect	Neonatal myoclonic encephalopathy
	Nance-Sweeney syndrome	Noonan syndrome
<b>Pulmonary defect</b>	Osteogenesis imperfecta	Perlman syndrome
Cystic adenomatoid malformation	Roberts syndrome	Stickler syndrome
Diaphragmatic hernia	Robinow syndrome	Unspecified syndrome
Fryn syndrome	Short-rib polydactyly syndrome	Severe developmental delay
	Sirenomelia	
<b>Abdominal wall defect</b>	Talipes equinovarus	
Cloacal exstrophy	Thanatophoric dwarfism	
Exomphalos	VACTER association	
Gastroschisis		

متاآنالیز مطالعات غربالگری نشان داده است که میزان تشخیص با در نظر گرفتن حداکثر NT بر اساس صدک ۹۵ و ۹۹ بترتیب ۳۷ و ۳۱ درصد بوده است (Makrydimas et al 2003). در جنین هایی که کروموزوم نرمال دارند، شیوع نقایص عمده قلبی بر اساس میزان NT بترتیب زیر می باشد: برای NT زیر صدک ۹۵،  $1/6$  در هزار،  $3/4 - 2/5 = NT$ ، حدود یک درصد،  $4/4 - 3/5 = NT$ ، ۳ درصد،  $5/4 - 4/5 = NT$ ، ۷ درصد،  $6/4 - 5/5 = NT$ ، ۲۰ درصد،  $6/5 \geq$  میلی متر، حدود ۳۰ درصد است (Souka et al 2004).

اهمیت بالینی این یافته این است که در صورت افزایش NT، باید اکوکاردیوگرافی جنین توسط فرد متخصص انجام شود. شیوع کلی نقایص عمده قلبی در این گروه (گروه NT افزایش یافته) شبیه به شیوع آن در جنین های مادران دیابتی و یا دارای سابقه قبلی بیماری قلبی، حدود ۱-۲ درصد است. در همه این موارد باید اکوکاردیوگرافی جنین انجام شود.

در حال حاضر بدلیل کم بودن تعداد متخصصین اکوکاردیوگرافی جنین، بجای صدک ۹۵، از صدک ۹۹ بعنوان اندیکاسیون اکوکاردیوگرافی جنین استفاده می شود.

بدلیل بهبود قدرت تفکیک (resolution) ماشین های سونوگرافی، نیازی به صبر کردن تا هفته ۲۰ حاملگی وجود ندارد و در سه ماهه اول

می توان بخوبی قلب را ارزیابی کرد. انجام یک اکوکاردیوگرافی توسط متخصص در هفته ۱۳ حاملگی می تواند بخوبی اکثر والدین را اطمینان بخشد و همچنین در موارد وجود نقص قلبی امکان تشخیص صحیح و همچنین امکان پی گیری های بعدی وجود دارد.

بهترین استراتژی این است که جنین هایی که دارای افزایش NT در هفته های ۱۱-۱۴ هستند و همچنین کسانی که نمای چهار حفره ای (Four chamber view) غیر طبیعی دارند، در اواسط حاملگی با اکوکاردیوگرافی توسط متخصص ارزیابی شوند. این دو ارزیابی مکمل هستند. زیرا یکسری از نقایص عمده مانند تترالوژی فالوت، جابجایی عروق بزرگ، کوارکتاسیون آئورت در بررسی چهار حفره ای قلب در سه ماهه اول دیده نمی شوند. در حالی که با افزایش NT، شیوع آنها افزایش می یابد. بنابراین باید هم در سه ماهه اول و هم در میانه حاملگی از نظر قلب ارزیابی شوند.

## آنومالی Body Stalk

این وضعیت اسپورادیک و کشنده تقریباً در یک در ده هزار جنین ۱۱-۱۴ هفته دیده می شود. یافته های سونوگرافی شامل نقص عمده دیواره شکم، کیفواسکولیوز شدید، بند ناف کوتاه و



شریان نافی منفرد می باشد (Daskalakis et al 1997). نیمه بالایی بدن جنین در حفره آمنیون و نیمه پائینی در حفره سلومیک قرار دارد. با توجه به این یافته، علت احتمالی این آنومالی، پارگی کیسه آمنیون قبل از بسته شدن حفره سلومیک است. گرچه در ۸۵ درصد موارد، NT افزایش یافته ولی کاریوتیپ نرمال است.

### فتق دیافراگمی

تقریباً در ۴۰ درصد جنین های مبتلا به فتق دیافراگمی، NT افزایش یافته است. ۸۰ درصد از این موارد (موارد دارای NT افزایش یافته) کسانی هستند که بدلیل هیپوپلازی ریه، در دوران نوزادی می میرند و فقط در ۲۰ درصد موارد بقا می یابند (Sebire et al 1997).

احتمالاً در جنین های مبتلا به فتق دیافراگمی که NT افزایش یافته دارند، فتق اعضای شکمی به توراکس در سه ماهه اول اتفاق افتاده و فشار طولانی مدت بر ریه، موجب هیپوپلازی ریه می شود. در مواردی که فتق در سه ماهه دوم یا سوم اتفاق افتاده باشد، پیش آگهی بهتر است.

## اگزومفالوس

در هفته ۱۴-۱۱ میزان بروز اگزومفالوس حدود یک در هزار است. بروز نقایص کروموزومی -بخصوص تریزومی ۱۸- حدود ۶۰ درصد است (Snijders et al 1995). افزایش NT در ۸۵ درصد از مواردی که از نظر کروموزومی غیر طبیعی هستند و ۴۰ درصد کسانی که کروموزوم نرمال دارند، دیده می شود.

## بزرگی مثانه (Megacystis)

میزان بروز بزرگی مثانه - قطر طولی مثانه بیشتر یا مساوی ۷ میلی متر- در جنین های ۱۴-۱۱ هفته حدود یک در ۱۵۰۰ می باشد. بزرگی مثانه با افزایش NT همراه است. بزرگی مثانه تقریباً در ۷۵ درصد از جنین های غیر طبیعی (از نظر کروموزومی) بخصوص تریزومی ۱۳ و ۳۰ درصد جنین های نرمال دیده می شود (Liao et al 2003).

## سندرم های ژنتیک سندرم های ژنتیکی همراه با

افزایش NT در جدول ۳ خلاصه شده اند.

## جدول ۳. سندرم های ژنتیکی گزارش شده در

مواردی که NT افزایش یافته است.

Genetic syndrome	Inheritance	Birth prevalence	Prognosis and common sonographically detectable abnormalities
Achondrogenesis	AR	1 in 40,000	Lethal skeletal dysplasia. Severe limb shortening, narrow thorax, hypomineralization of the vertebral bodies. Mineralization of the skull normal in type II and poor in type I.
Achondroplasia*	AD	1 in 26,000	Intelligence and life expectancy are normal. Macrocephaly, depressed nasal bridge, lumbar lordosis and short limbs, usually after 22 weeks.
Adrenal hyperplasia*	AR	1 in 5,000	Deficiency in one of the enzymes of cortisol biosynthesis, resulting in overproduction of cortisol precursors and androgens. Increased NT, ambiguous genitalia in females.
Asphyxiating thoracic dystrophy	AR	1 in 70,000	Variable prognosis from neonatal death to normal survival. Narrow chest and rhizomelic limb shortening, which may not become apparent until after 22 weeks.
Beckwith-Wiedemann syndrome	Sporadic	1 in 14,000	In some cases, there is mental handicap, which is thought to be secondary to inadequately treated hypoglycemia. About 5% develop tumors during childhood, most commonly nephroblastoma and hepatoblastoma. Prenatal sonographic features include macrosomia and exomphalos.
Blackfan-Diamond anemia	AD, AR	1 in 200,000	Congenital hypoplastic anemia requiring treatment with steroids and repeated blood transfusions. The risk of hematologic malignancies, mainly acute leukemia, is increased. Thumb defects, hypertelorism, cardiac and urogenital anomalies.
Blomstrand osteochondrodysplasia	AR	Rare	Lethal skeletal dysplasia. Severe limb shortening, narrow thorax, increased bone density.
Brachmann-Cornelia de Lange syndrome	AD	1 in 160,000	Mental handicap. Fetal growth restriction, short limbs, heart defects, diaphragmatic hernia.
Campomelic dysplasia	AR	1 in 200,000	Lethal skeletal dysplasia. Short and bowed lower limbs with narrow thorax.
CHARGE association	Sporadic	Rare	Acronym for Coloboma of the eye, Heart anomaly, choanal Atresia, growth and mental Retardation, Gonadal hypoplasia and Ear abnormalities and/or deafness. There may not be any antenatal sonographic findings.
Cleidocranial dysplasia	AD	Rare	Normal life expectancy. Hypoplastic clavicles and nasal bone.

Genetic syndrome	Inheritance	Birth prevalence	Prognosis and common sonographically detectable abnormalities
Di George syndrome	Sporadic	1 in 4,000	Results from de novo 22q11 deletion in 90% of cases. Characterized by neonatal hypocalcemia, due to hypoplasia of the parathyroid glands, and susceptibility to infection due to hypoplasia or aplasia of the thymus gland. A variety of cardiac malformations are seen, including tetralogy of Fallot, interrupted aortic arch, truncus arteriosus, right aortic arch and aberrant right subclavian artery. Short stature and mild to moderate learning difficulties are common.
Dyserythropoietic	AD, AR	Rare	Congenital, usually mild anemia. In some cases there is severe anemia presenting with anemia fetal hydrops.
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft palate syndrome	AD	Rare	Wide variability in phenotypic expression. Split hand and foot, cleft lip and/or palate.
Erythropoietic porphyria (Gunther's disease)	AR	Rare	Usually presents during childhood with severe cutaneous photosensitivity with progressive bullous lesions, leading to infection, bone resorption, cutaneous deformity and chronic hemolytic anemia. Severe cases present with fetal hydrops.
Fanconi anemia	AR	1 in 22,000	Congenital aplastic anemia characterised by pancytopenia and spontaneous chromosome instability. The phenotype and age of onset are variable. There may be no prenatal sonographically detectable abnormalities.
Fetal akinesia deformation sequence	AR, sporadic	Rare	Heterogeneous group of conditions resulting in multiple joint contractures, frequently associated with fetal myopathy, neuropathy or an underlying connective tissue abnormality. Severe cases present with arthrogryposis and increased NT in the first trimester.
Fowler syndrome	AR	Rare	Proliferative vasculopathy of the central nervous system that leads to disruption, disorganisation and hemorrhagic necrosis of the developing brain. Prenatal features include hydranencephaly and arthrogryposis.
Fryn syndrome	AR	1 in 15,000	Usually lethal. Diaphragmatic hernia, digital defects, short webbed neck.

Genetic syndrome	Inheritance	Birth prevalence	Prognosis and common sonographically detectable abnormalities
GM1-Gangliosidosis*	AR	Rare	Progressive neurological deterioration, resulting in early and severe retardation of both motor and mental development. Death occurs within the first 10 years of life from chest infections. Prenatal sonographic findings include visceromegaly and generalized edema.
Hydrolethalus syndrome	AR	1 in 20,000	Lethal condition characterized by hydrocephalus, absent corpus callosum, facial cleft, micrognathia, polydactyly, talipes and cardiac septal defects.
Hypochoondroplasia	AD	1 in 26,000	Resembles achondroplasia and is characterized by short-limb dwarfism manifesting during childhood. Prenatally there may be short limbs and macrocephaly.
Hypophosphatasia	AR	1 in 100,000	Subdivided into perinatal, infantile, childhood and adult forms, according to the age of onset of symptoms. In the perinatal type there is hypomineralization of the skull and spine, short limbs and narrow thorax.
Infantile polycystic kidney disease	AR	1 in 10,000	Subdivided into perinatal, neonatal, infantile, and juvenile, depending on the severity of the disease and age of presentation. Prenatal sonographic features include large, echogenic kidneys and oligohydramnios.
Jarcho-Levin syndrome	AR	1 in 500,000	Heterogeneous disorder characterized by scoliosis and disorganization of the spine. There are two types. In spondylothoracic dysplasia there is a narrow thorax and lethal respiratory insufficiency in infancy. Spondylocostal dysplasia is associated with survival to adult life but with some degree of physical disability.
Joubert syndrome	AR	Rare	Profound mental retardation and developmental delay. Death usually occurs in the first 5 years of life. Partial or complete absence of the cerebellar vermis.
Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency*	AR	Rare	Lethal disorder. Muscular hypotonia, cardiomyopathy, hydrops.
Lymphedema	AD	Rare	Hypoplastic/aplastic lymphatic vessels, usually affecting the lower limbs. Three clinical subtypes, congenital (Milroy disease, present at birth), praecox (pubertal onset) and tarda (midlife onset), with congenital lymphedema being the rarest and most severe of the three. There may be no prenatal sonographic findings.

Genetic syndrome	Inheritance	Birth prevalence	Prognosis and common sonographically detectable abnormalities
Meckel-Gruber syndrome	AR	1 in 10,000	Lethal. Typical features are encephalocele, bilateral polycystic kidneys, polydactyly.
Mucopolysaccharidosis type VII*	AR	Rare	Mental retardation, short stature, macrocephaly, hearing loss, corneal opacities and recurrent lower respiratory tract infection.
Myotonic dystrophy*	AD	1 in 25,000	The genetic defect is an amplified trinucleotide repeat in a protein kinase gene on chromosome 19. Age of onset and severity of disease vary with the number of repeats. The mutation can worsen progressively in successive generations and the severe congenital form occurs almost exclusively in the offspring of affected women. Prenatal sonographic signs may be decreased fetal movements and polyhydramnios in the third trimester.
Nance-Sweeney syndrome	AR	Rare	Intelligence and life expectancy are normal. Short limbs, vertebral abnormalities.
Nephritic syndrome*	AR in Finland	1 in 8,000	Renal failure requiring transplantation within the first 4 years of life. Prenatally may present with transient hydrops.
Noonan syndrome	AD	1 in 2,000	Life expectancy is probably normal in those without severe heart disease. Mild mental retardation is present in about one-third of cases. The majority of cases are diagnosed postnatally. Prenatal sonographic findings include skin edema, hydrothorax, polyhydramnios and cardiac defects, such as pulmonic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy but these may become apparent only in the third trimester.
Osteogenesis imperfecta type II*	AR	1 in 60,000	Lethal skeletal dysplasia. Short limbs and ribs with multiple fractures, hypomineralization of the skull.
Perlman syndrome	AR	Rare	Similar to Beckwith-Wiedemann syndrome. Fetal and neonatal mortality is more than 60% and, in survivors, there is a high incidence of neurodevelopmental delay. Sonographic features include progressive macrosomia and enlarged kidneys.

Prognosis and common sonographically detectable abnormalities			
Genetic syndrome	Inheritance	Birth prevalence	
Roberts syndrome	AR	Rare	Associated with the cytogenetic finding of premature centromere separation and puffing. Characterized by symmetrical limb defects of variable severity (tetraphocomelia), facial cleft, microcephaly and growth restriction.
Robinow syndrome	AR	Rare	Skeletal defect with short forearms, frontal bossing, hypertelorism and vertebral anomalies.
Short-rib polydactyly syndrome	AR	Rare	Lethal skeletal dysplasia. There are four types. Type I (Saldino-Noonan) has narrow metaphyses; type II (Majewski) has facial cleft and disproportionately shortened tibiae; type III (Naumoff) has wide metaphyses with spurs; type IV (Beemer-Langer) is characterized by median cleft lip, extremely short ribs and protruberant abdomen with umbilical hernia. Prenatal sonographic findings include short limbs, narrow thorax and polydactyly.
Smith-Lemli-Opitz syndrome*	AR	1 in 20,000	High perinatal and infant mortality and severe mental retardation. Prenatal sonographic features include polydactyly, cardiac defects, ambiguous or female external genitalia in the male.
Spinal muscular atrophy type 1*	AR	1 in 7,000	Progressive muscle weakness leading to death before two years of age because of respiratory failure. Decreased fetal movements are commonly reported and symptoms usually start at birth or up to six months of age.
Stickler syndrome	AD	1 in 10,000	Progressive myopia beginning in the first decade of life, resulting in retinal detachment and blindness, sensorineural hearing loss, marfanoid habitus with normal height, premature degenerative changes in various joints. There may be no prenatal sonographic findings but in some cases there is a facial cleft, or micrognathia.
Thalassaemia- $\alpha$ *	AR	Common in Mediterranean and Asian populations	The alpha locus determines a polypeptide chain, the $\alpha$ -chain, which is present in adult hemoglobin ( $\alpha_2/\beta_2$ ), fetal hemoglobin ( $\alpha_2/\gamma_2$ ) and embryonic hemoglobin ( $\alpha_2/\delta_2$ ). Normally there are four alpha gene copies. Absence of all four $\alpha$ -genes results in homozygous $\alpha$ -thalassaemia, which presents with hydrops fetalis, usually in the second trimester.

Genetic syndrome	Inheritance	Birth prevalence	Prognosis and common sonographically detectable abnormalities
Thanatophoric dysplasia*	Sporadic	1 in 10,000	Lethal skeletal dysplasia. Severe limb shortening, narrow thorax, enlarged head with prominent forehead.
Treacher Collins syndrome	AD	1 in 50,000	Normal life expectancy. Micrognathia, deformities of the ears.
Trigonocephaly 'C' syndrome	AR	1 in 15,000	About half of the affected individuals die in infancy while survivors are severely mentally handicapped with progressive microcephaly. Trigonocephaly, short nose, prominent maxilla.
VACTER association	Sporadic, AR	1 in 6,000	Acronym for Vertebral abnormalities, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheo-Esophageal fistula with esophageal atresia, Radial and Renal defects. Prognosis depends on the particular combination and severity of the abnormalities present. Mental function is usually normal.
Vitamin D resistant rickets	AR	Rare	None.
Zellweger syndrome*	AR	1 in 25,000	Death occurs in the first two years of life, most commonly due to chest infections and liver failure. Prenatal features include hypertelorism, brain and cardiac defects, hepatomegaly, growth restriction.



## پاتوفیزیولوژی افزایش NT

با توجه به متعدد بودن مواردی که همراه با افزایش NT دیده می شود، احتمالاً مکانیسم های مختلفی برای تجمع مایع زیر پوست گردن وجود دارد. مکانیسم های احتمالی عبارتند از: نقایص عملکردی قلب، احتقان وریدی در سر و گردن، تغییر محتوای ماتریکس خارج سلولی، نقص در تخلیه لنفاوی، کم خونی جنین، کاهش پروتئین خون و عفونت های مادرزادی.

### پاتوفیزیولوژی افزایش NT

- \*
- \*
- \*
- \*
- \*
- \*

## نقایص قلبی

در ناهنجاری های قلب و عروق بزرگ - هم در جنین های نرمال و هم در جنین های غیر طبیعی از نظر کروموزوم - افزایش NT دیده می شود. بعلاوه در جنین هایی که NT افزایش یافته بود و نقایص کروموزومی با یا بدون نقایص قلبی داشتند، مطالعات داپلر نشاندهنده جریان غیر طبیعی خون در مجرای وریدی بود (Matias et al 1999).

## احتقان وریدی در سر و گردن

در صورتی که بدن جنین تحت فشار باشد، مانند موارد پارگی کیسه آمنیون (amnion rupture sequence)، فشار مدیاستینوم فوقانی در اثر فتق دیافراگمی، قفسه سینه باریک و دیسپلاژی اسکلتی، احتقان وریدی سر و گردن ایجاد می شود. البته در بعضی از موارد دیسپلازی اسکلتی مانند osteogenesis imperfecta، تغییر محتویات ماتریکس خارج سلولی، مکانیسم دیگر افزایش NT است.

## تغییر محتوای ماتریکس خارج سلولی

ژن مسئول خیلی از پروتئین های ماتریکس خارج سلولی روی کروموزوم های ۲۱، ۱۸ و ۱۳ قرار دارد. مطالعات ایمونوهیستوشیمیایی بر پوست جنین هایی که از نظر کروموزومی غیر طبیعی هستند، تغییرات اختصاصی در محتوای ماتریکس خارج سلولی را نشان می دهد. این تغییرات ممکن است به مقدار ژن مربوطه (gene dosage effect) وابسته باشند ( Von kaisenberg et al 1998 ). در تعداد زیادی از سندرم های ژنتیکی، تغییر ماتریکس خارج سلولی، مسئول افزایش NT می باشد:

- مواردی که با تغییر متابولیسم کلاژن همراه هستند مانند: آکنودروژنز تیپ II، Nance- Sweeney syndrome و osteogenesis imperfecta II.
- اختلال در رسپتورهای فاکتور رشد فیروبلاست: اکندروپلازی، و Thanatophoric dysplasia
- اختلال در متابولیسم فاکتور بیوسنتز Peroxisome مانند Zellweger syndrome

## اختلال تخلیه لنفاوی

یک مکانیسم احتمالی افزایش NT، اتساع حفرات لنفاوی ژگولار می باشد. این اتساع ممکن است بدلیل تأخیر تکاملی در اتصال به سیستم وریدی باشد، یا بطور اولیه اتساع و تکثیر غیر طبیعی در کانال های لنفاوی وجود داشته و با جریان طبیعی بین سیستم لنفاوی و وریدی تداخل ایجاد کند. مطالعات ایمونوهیستوشیمیایی در بافت پوست گردن جنین های مبتلا به سندرم ترنر نشان داده اند که عروق لنفاوی در درم فوقانی هیپوپلاستیکی هستند (Van kaisenberg et al 1998). در سندرم نونان و لنف ادمای مادرزادی که از نظر کروموزومی نرمال هستند، بدلیل هیپوپلازی یا آپلازی عروق لنفاوی، تخلیه لنفاوی ناقص است و NT افزایش می یابد. دلیل افزایش NT در نقایص مادرزادی عصبی-عضلانی مانند Fetal akinesia deformation sequence، myotonic dystrophy و Spinal muscular atrophy، اختلال تخلیه لنفاوی بدلیل کاهش حرکت جنین می باشد.

## کم خونی جنین

کم خونی جنین همراه با گردش خون هیپردینامیک است. در صورت کاهش هموگلوبین بیش از ۷ گرم در دسی لیتر، هیدروپس ایجاد می شود (Nicolaidis et al 1998). این قضیه در هر دو نوع هیپدروپس (ایمیون و غیر ایمیون) صدق می کند. در صورت وجود ایزوایمیونیزاسیون گلبول قرمز، بدلیل نابالغ بودن سیستم رتیکواندوتلیال برای از بین بردن گلبول های قرمز متصل به آنتی بادی، کم خونی شدید قبل از هفته ۱۶ ایجاد نمی شود. بنابراین در این مورد، افزایش NT را نداریم. ولی در کم خونی جنین بدلیل نقایص ژنتیک (آلفا تالاسمی، Blackfan- Diamond anemia، dyserythropoietic anemia، پورفیری اریتروپوئتیک مادرزادی، کم خونی فانکونی) و کم خونی بدلیل عفونت های مادرزادی ممکن است NT افزایش یافته باشد.

## کاهش پروتئین خون جنین

هیپو پروتئینمی در پاتوفیزیولوژی هر دو نوع هیدروپس (ایمیون و غیر ایمیون) مطرح است (Nicoloides et al 1995). در سه ماهه اول در جنین های مبتلا به سندرم نفروتیک مادرزادی، دفع پروتئین از ادرار منجر به هیپوپروتئینمی

می شود و ممکن است مکانیسم افزایش NT در این جنین ها باشد.

## عفونت جنینی

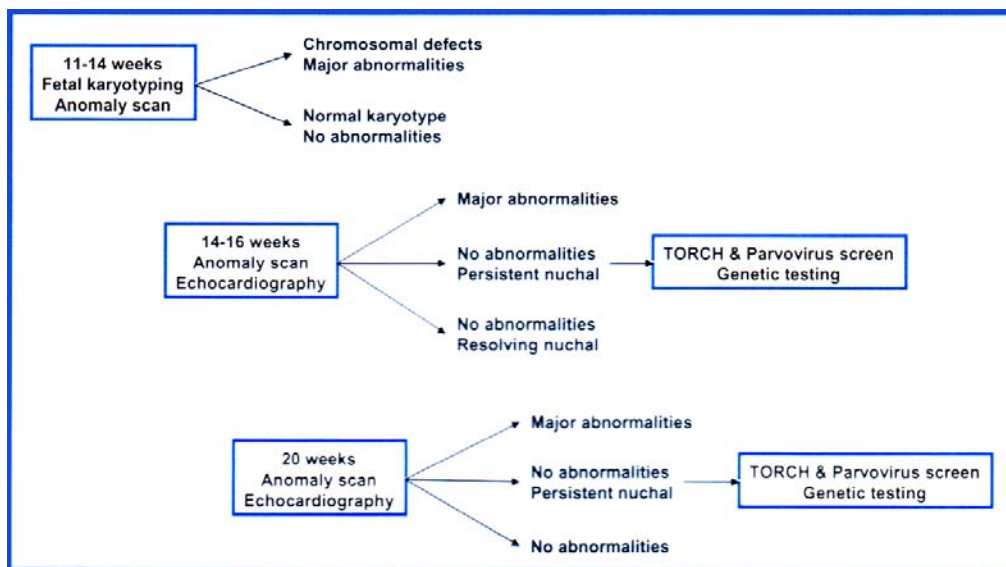
تقریباً در ۱۰ درصد جنین های مبتلا به هیدروپس بدلیل نامعلوم در سه ماهه دوم و سوم، شواهدی از عفونت اخیر مادر وجود دارد. در این موارد جنین نیز مبتلا به عفونت شده است. ولی در مواردی که NT افزایش یافته و کاریوتیپ نرمال است، فقط در ۱/۵ درصد موارد شواهدی از عفونت اخیر مادر وجود دارد و این جنین ها بندرت دچار عفونت شده اند (Sebire et al 1997).

این یافته ها حاکی از آن است که در حاملگی هایی که NT افزایش یافته، میزان شیوع عفونت مادر با TORCH بیشتر از جمعیت نرمال نیست. همچنین در مواردی که مادر مبتلا به عفونت است، افزایش NT نشاندهنده ابتلای جنین به عفونت نیست. بنابراین در صورت افزایش NT در جنین های نرمال از نظر کروموزوم، نیازی به جستجو و ارزیابی عفونت های مادری وجود ندارد، مگر اینکه در سه ماهه دوم یا سوم، ادم گردنی یا هیدروپس جنرالیزه وجود داشته باشد.

تنها عفونتی که همراه با افزایش NT، گزارش شده است، پارو ویروس B19 می باشد. در این موارد علت افزایش NT، نقص عملکردی میوکارد یا آنمی جنین بدلیل مهار خونسازی است.

## ارزیابی حاملگی های دچار افزایش NT

ارتباط بین ضخامت NT و نقایص کروموزومی، سقط، مرگ جنین و نقایص عمده جنین در جدول ۱ خلاصه شده است. بر اساس این داده ها برای هر گروه NT، می توان شانس بقای تولد سالم بدون نقایص عمده را تخمین زد. این اطلاعات در مشاوره با والدین این حاملگی ها و پیگیری مناسب این بیماران مفید است (شکل ۱).



شکل ۱. ارزیابی حاملگی های دچار افزایش NT

## NT کمتر از صدک ۹۹

در مواردی که ضخامت NT کمتر از صدک ۹۹ (۳/۵ میلی متر) باشد، تصمیم والدین برای چک کردن کاریوتیپ جنین، بر اساس ریسک اختصاصی بیمار برای نقایص کروموزومی است. این ریسک با توجه به سن مادر، یافته های سونوگرافی، میزان سرمی Free  $\beta$ -hCG و PAPP-A در هفته های ۱۱-۱۴ بدست می آید.

باید به والدین اطمینان خاطر دارد که در صورت وجود NT زیر صدک ۹۵، شانس تولد بچه سالم بدون نقایص عمده، حدود ۹۷ درصد و در صورت بودن NT بین صدک ۹۵ و ۹۹، حدود ۹۳ درصد است.



بعلاوه خیلی از اختلالات عمده جنینی با سونوگرافی high-resolution در ۱۴-۱۱ هفته‌گی قابل تشخیص هستند. در ارزیابی این جنین‌ها، بهترین اقدام انجام سونوگرافی دقیق و با جزئیات کامل در هفته ۲۰، جهت ارزیابی رشد و تشخیص ناهنجاری‌های عمده می‌باشد.

در گروهی از جنین‌ها که NT بین صدک ۹۵ و ۹۹ است (حدود ۴ درصد)، باید کاملاً مراقب باشیم: اولاً باید چین گردن (nuchal fold) دقیقاً اندازه‌گیری شود (ممکن است افزایش یافته باشد). دوماً آناتومی جنین باید با دقت ارزیابی شود، زیرا در این جنین‌ها احتمال وجود نقایص عمده ۲/۵ درصد است، در مقایسه با ۱/۶ درصد در جنین‌هایی که NT زیر صدک ۹۵ دارند. سوماً معاینه قلب خیلی مهم است. ترجیح داده می‌شود که اکوکاردیوگرافی جنین توسط متخصص - در صورت امکان - انجام شود.

## NT بیشتر از صدک ۹۹

NT بیشتر از ۳/۵ میلی‌متر در یک درصد حاملگی‌ها دیده می‌شود. احتمال وجود نقایص عمده کروموزومی ۲۰ درصد است، برای  $NT = 5$  میلی‌متر،  $NT = 6$  میلی‌متر و  $NT \geq 6/5$  میلی‌متر، شیوع نقایص عمده کروموزومی بترتیب ۳۳، ۵۰ و ۶۰ درصد است. بنابراین اولین روش

ارزیابی این جنین ها، تعیین کاریوتیپ جنین توسط CVS است.

در مواردی که سابقه خانوادگی سندرم های ژنتیکی مرتبط با افزایش NT وجود دارد و قابل کنترل است، می توان از CVS و آنالیز DNA قبل از تولد (جدول ۳) جهت تشخیص این موارد استفاده کرد. علاوه بر این باید یک سونوگرافی دقیق برای ارزیابی نقایص عمده همراه با افزایش NT در هفته های ۱۴-۱۱ انجام داد (جدول ۳).

### از بین رفتن افزایش NT

در مواردی که کروموزوم نرمال است، در هفته های ۱۴-۱۶ باید یک سونوگرافی دقیق همراه با اکوکاردیوگرافی جنین جهت ارزیابی میزان NT و تشخیص یا رد نقایص جنینی انجام شود. اگر در این سونوگرافی افزایش NT از بین رفته باشد و اختلال عمده ای مشاهده نشود، می توان والدین را به پیش آگهی خوب جنین و احتمال بیش از ۹۵ درصد برای داشتن بچه نرمال اطمینان داد. در این موارد، فقط یک سونوگرافی دقیق دیگر جهت رد یا تشخیص نقایص عمده و خفیف همراه با سندرم های ژنتیک (جدول ۳) در هفته

۲۰-۲۲ لازم است. در صورت طبیعی بودن این سونوگرافی، می توان به والدین اطمینان خاطر داد که احتمال داشتن بچه ای با نقص جدی یا تأخیر تکاملی عصبی بیشتر از جمعیت نرمال نیست.

## ایجاد ادم گردنی

در صورت وجود NT ضخیم بدون علت مشخص در هفته های ۱۶-۱۴ یا تبدیل NT به ادم گردنی یا هیدروپس در هفته ۲۰-۲۲ احتمال عفونت مادرزادی و یا سندرم ژنتیک بیشتر است. باید خون مادر از نظر توکسوپلاسموز، سیتومگالوویروس و پاروویروس B19 آزمایش شود. پی گیری با سونوگرافی باید هر چهار هفته انجام شود. علاوه بر این باید جهت یکسری از شرایط ژنتیکی مانند Spinal muscular atrophy تست DNA انجام شود، حتی اگر زمینه خانوادگی وجود نداشته باشد.

در صورت وجود ادم گردنی بدون علت مشخص در سونوگرافی هفته ۲۰-۲۲، باید والدین را مطلع کرد که در ۱۰ درصد این موارد، احتمال ایجاد هیدروپس، مرگ پری ناتال و یا سندرم های ژنتیک مانند سندرم نونان وجود دارد. همچنین احتمال تأخیر تکاملی-عصبی، ۳/۵ درصد می باشد.

\* افزایش NT در سونوگرافی هفته های ۱۴-۱۱، یک یافته فنوتیپی شایع نقایص کروموزومی، ناهنجاری های جنینی و سندرم های ژنتیکی می باشد.

\* شیوع ناهنجاری های جنینی و پیش آگهی بد جنین بطور تصاعدی با افزایش NT، بیشتر می شود. با این حال والدین باید مطلع شوند که احتمال تولد بچه بدون نقایص عمده، در صورت وجود NT بین صدک ۹۵ و ۹۹، بیشتر از ۹۰ درصد، در صورت NT بین ۴/۴ - ۳/۵ میلی متر ۷۰ درصد، NT، ۵/۴ - ۴/۵ میلی متر، ۵۰ درصد و NT بین ۶/۴ - ۵/۵ میلی متر، ۳۰ درصد و نهایتاً در صورتی که NT بیشتر یا مساوی ۶/۵ میلی متر باشد، ۱۵ درصد است.

\* تعداد زیادی از نقایص جنینی همراه با افزایش NT را می توان تا قبل از ۱۴ هفتهگی با تست های خاص تشخیص داد.

## منابع

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. J Med Genet 1998; 35:222-4.

Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. Am J Med Genet 1997; 69:207-16.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects\at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. BJM 1999 ; 318:81-5.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21:338-41.

Makrydimas G, Sotiriadis A, Loannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003; 189:1330-5.

Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 307-10.

Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:102-5.

Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 1:152 : 341-4.

Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988; 1:1073-5.

Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH . Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997; 90 : 943-7.

Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? BJOG 1997; 104 : 212-5.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11-14 weeks of gestation. J Ultrasound Med 1995; 14 : 569-74.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Lancet 1998 ; 351 : 343-6.

Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. Am J Obstet Gynecol 2004; 192 : 1645-9.

Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18 : 9-17.

Von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998 ; 197 : 105-24.

Von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14 : 823-6.



# فصل چهارم

## چند قلویی

چند قلویی در اثر تخمک گذاری و لقاح بیش از یک تخمک ایجاد میشود. در این موارد جنین ها از نظر ژنتیکی متفاوتند و چند زیگوتی یا غیر همسان نامیده می شوند.

گاهی چند قلویی در اثر تقسیم توده امبریونیک و ایجاد دو یا چند جنین ایجاد می شود. در این صورت جنین ها همسان یا مونوزیگوت هستند. در تمام موارد حامل چند زیگوتی هر جنین کیسه آمنیون، کوریون و جفت جدا دارد (پلی کوریونیک)، در حالی که در حاملگی های مونوزیگوت ممکن است همه جنین ها یک جفت (مونوکوریون)، یا یک کیسه آمنیون (مونوآمنیون) داشته باشند و یا حتی ارگان های جنینی مشترک داشته باشند (دو قلوهای بهم چسبیده یا سیامی).

در یک سوم دو قلوهای مونوزیگوت تقسیم توده جنینی در فاصله سه روز از لقاح انجام می شود و منجر به ایجاد جفت و کیسه آمنیون جدا می شود (دی کوریون- دی آمنیون؛ شکل ۱). در صورت جدا شدن بعد از روز سوم ارتباط

عروقی بین دو جفت وجود دارد (مونوکوریون)، جدا شدن بعد از روز نهم منجر به ایجاد مونوکوریون- مونوآمیون می شود و بعد از روز دوازدهم باعث تشکیل دو قلوهای بهم چسبیده می شود.

## اپیدمیولوژی

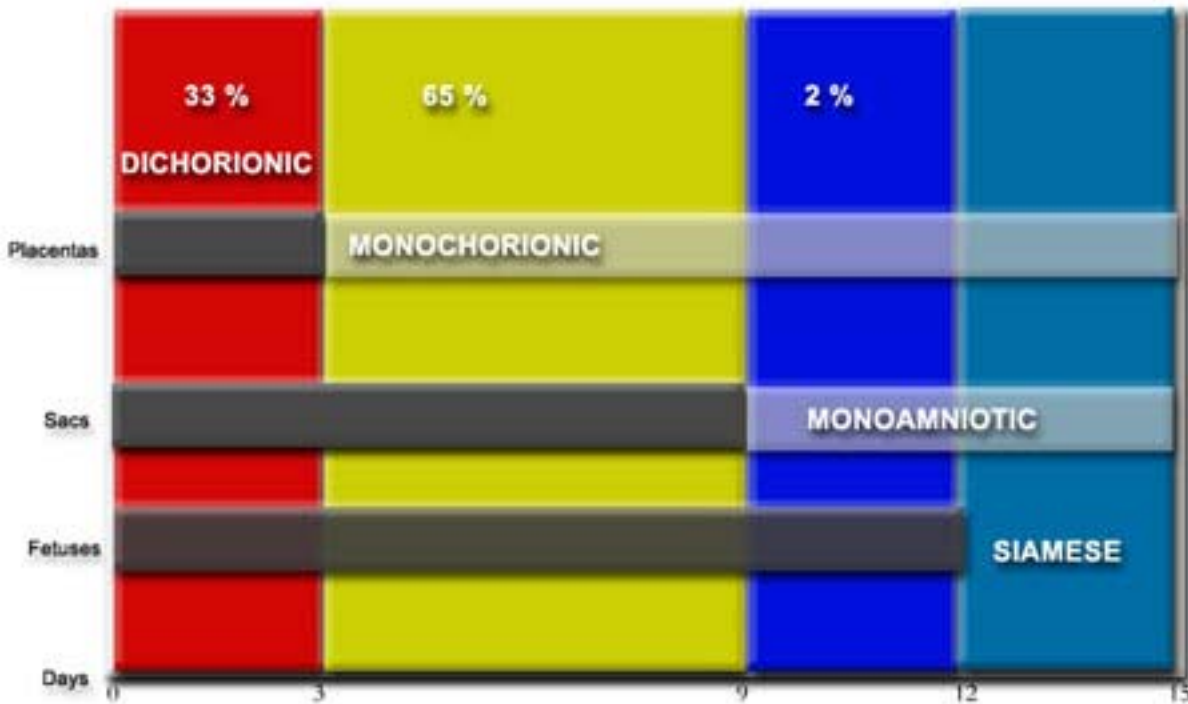
بطور کلی یک درصد حاملگی ها، دو قلو هستند. از این تعداد دو سوم دی زیگوت و یک سوم مونوزیگوت هستند.

شیوع دو قلویی دی زیگوت در نژادهای مختلف متفاوت است. بطوری که در بعضی مناطق آفریقا، ۵ برابر بیشتر و در بعضی مناطق آسیای نصف می باشد. از عوامل دیگر مؤثر بر شیوع دو قلویی می توان سن مادر (۲ درصد در ۳۵ سالگی)، پاریتی (۲ درصد بعد از چهار حاملگی) و نوع حاملگی (۲۰ درصد در صورت القای تخمک گذاری) را نام برد.

نژاد، سن مادر و پاریتی اثری بر شیوع دو قلویی مونوزیگوت ندارند ولی در صورت القای حاملگی و لقاح خارج رحمی (IVF)، احتمال چند قلویی مونوزیگوت دو تا سه برابر افزایش می یابد. اگر چه علت آن کاملاً مشخص نیست ولی بنظر می رسد بدلیل تغییرات ایجاد شده در زوناپلوسیدا (Zona pellucida) باشد.

در بیست سال اخیر، میزان دو قلوئی- بخصوص دی زیگوت- افزایش یافته است. حدس زده می شود که حدود یک سوم این افزایش بدلیل تأخیر حاملگی و افزایش سن مادر هنگام حاملگی باشد، ولی عمدتاً بدلیل استفاده از روشهای (ART) Assisted Reproductive Techniques می باشد.

**شکل ۱ .** در دو قلوهای مونوزیگوت، جدا شدن در سه روز اول بعد از لقاح منجر به حاملگی دی کوریون، بین روزهای سوم و نهم منجر به مونوکوریون- دی آمنیون و بین روز نهم و دوازدهم منجر به مونوکوریون، مونوآمینون می شود. جدایی بعد از روز دوازدهم منجر به دو قلوهای بهم چسبیده می شود.



## تعیین زیگوسیتی و کوریونیسیتی

زیگوسیتی فقط با مطالعه DNA امکان پذیر است. برای مطالعه DNA باید CVS، آمنیوسنتز یا کوردوسنتز انجام داد. جهت تعیین کوریونیسیتی می توان از سونوگرافی - با توجه به جنس جنین ها، تعداد جفت و خصوصیات غشای بین دو جنین- استفاده کرد (Monteagudo et al 1994).

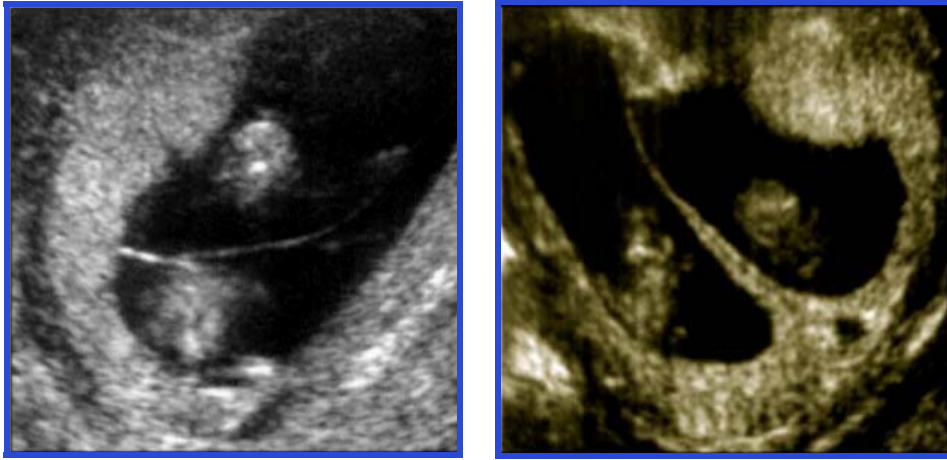
دو جنس مخالف نشاندهنده دی زیگوت و بنابراین دی کوریون می باشد، ولی حدود یک سوم جنین های دو قلو، هم جنس هستند که می توانند دی زیگوت یا مونوزیگوت باشند. در این حالت اگر دو جفت جدا وجود داشته باشد، حاملگی دی زیگوت است. با این حال در خیلی از موارد، جفت ها بهم چسبیده اند و بنابراین تشخیص مشکل است.

در جنین های دی کوریون، غشای بین دو جنین شامل یک غشای کوریون مرکزی در وسط و دو غشای آمنیون در طرفین آن می باشد. در حالی که جنین های مونوکوریون فقط توسط دو غشای آمنیون از هم جدا می شوند. بهترین راه برای تشخیص کوریونیسیتی، استفاده از سونوگرافی در هفته های ۶-۹ حاملگی است. در دوقلویی

دی کوریون، یک غشای ضخیم مانند سپتوم بین دو کیسه آمنیون دیده می شود. این غشا به مرور زمان نازک تر می شود، ولی در محل اتصال به جفت ضخیم تر است و بصورت یک مثلث براحتی دیده می شود. این بافت مثلثی را نشانه لامبدا (Lamda sign) می نامند.

(Monteagudo et al 2000, Sepulveda et al 1996, 1997, Bessis et al 1981).

ارزیابی غشای بین دو جنین در سونوگرافی ۱۱-۱۴ هفتگی و وجود یا عدم وجود نشانه لامبدا (شکل ۲)، یک روش مطمئن برای تعیین کوریونیسیتی می باشد. با پیشرفت حاملگی لایه کوریون بین غشاهای آمنیون از بین می رود و دیدن نشانه لامبدا مشکل تر می شود. تا بیست هفتگی فقط ۸۵ درصد حاملگی های دی کوریون نشانه لامبدا را دارند. بنابراین ندیدن نشانه لامبدا در هفته بیست و بعد از آن به منزله مونوکوریون بودن نیست و نمی تواند احتمال دی کوریون بودن را رد کند. ولی از آنجایی که در دوقلوهای مونوکوریون نشانه لامبدا وجود ندارد، دیدن نشانه لامبدا در هر سن حاملگی به منزله دی کوریون بودن است.



**شکل ۲ .** تظاهر سونوگرافیک دوقلوهای مونوکوریون (چپ) و دی کوریون (راست) در ۱۲ هفتگی. توجه کنید که در هر دو مورد یک جفت وجود دارد ولی در دی کوریون گسترش جفت بین دو غشا (نشانه لامبدا) وجود دارد.

# کوریونیسیتی و عوارض حاملگی

## سقط جنین

در حاملگی های تک قلو در صورت زنده بودن جنین در سونوگرافی ۱۴-۱۱ هفتگی، احتمال سقط جنین قبل از بیست و چهار هفتگی حدود یک درصد است. میزان از دست دادن جنین در دوقلوهای دی کوریون، حدود دو درصد و در مونوکوریون تقریباً ۱۰ درصد است (Sebire et al 1997a). میزان بالای مورتالیتیه در حاملگی های مونوکوریون بدلیل سندرم ترانسفوزیون بین قلوها (TTTS : Twin to Twin Transfusion Syndrome) شدید و زودرس می باشد.

کاهش این میزان بالای مورتالیتیه دوقلوها میسر نمی شود مگر با تعیین کوریونیسیتی در اوایل حاملگی، با استفاده از سونوگرافی ۱۴-۱۱ هفتگی، مراقبت دقیق و درمان مناسب با کوآگولاسیون عروق مشترک جفت با لیزر اندوسکوپیک در موارد TTTS شدید (Ville et al 1995, Senat et al 2004).

## مرگ و میر پری ناتال

مرگ و میر پری ناتال در دو قلوها پنج برابر تک قلوهاست. دلیل عمده این افزایش مورتالیتته، عوارض مربوط به نارسی می باشد و در دو قلوهای مونوکوریون (۵ درصد) بیشتر از دی کوریون (۲ درصد) است (Sebire et al 1997a). در دو قلوهای مونوکوریون، TTTs علت افزایش مورتالیتته می باشد.

## زایمان زودرس

مهمترین عارضه همه حاملگی ها زایمان قبل از ترم بخصوص قبل از هفته ۳۲ می باشد. تقریباً همه جنین هایی که قبل از ۲۴ هفته بدنیا می آیند، می میرند و تقریباً همه جنین های متولد شده بعد از ۳۲ هفته، زنده می مانند. در صورت تولد بین ۲۴ و ۳۲ هفته، احتمال مرگ نوزادی و ناتوانی زیاد است. احتمال زایمان بین ۲۴ و ۳۲ هفته در حاملگی های تک قلو حدود یک درصد، در دو قلوهای دی کوریون ۵ درصد و در دو قلوهای مونوکوریون ۱۰ درصد می باشد (Sebire et al 1997a).



## محدودیت رشد

شیوع وزن کمتر از صدک پنجم در حاملگی های تک قلو پنج درصد، در دو قلوهای دی کوریون، ۲۰ درصد و در مونوکوریون، ۳۰ درصد می باشد (Sebire et al 1997a, 1998a). بعلاوه احتمال محدودیت رشد هر دو جنین در دو قلوهای دی کوریون تقریباً ۲ درصد و در مونوکوریون ۸ درصد می باشد.

در حاملگی های تک قلو، ژنتیک و عملکرد جفت دو فاکتور اصلی تعیین کننده رشد جنین هستند. در دو قلوهای مونوکوریون، این دو فاکتور برای هر دو جنین یکسان است. بنابراین احتمالاً اختلاف رشد دو جنین در دو قلوهای مونوکوریون بدلیل عدم تقسیم مساوی توده سلولی اولیه و یا جریان خون نامتعادل بدلیل ارتباط عروق جفت می باشد. از آنجائی که حدود ۹۰ درصد حاملگی های دی کوریون، دی زیگوت هستند، اختلاف سائز در دو قلوهای دی کوریون بدلیل تفاوت ژنتیک و عملکرد جفت می باشد.

## پری اکلامپسی

شیوع پری اکلامپسی در حاملگی های دو قلو تقریباً چهار برابر بیشتر از حاملگی های تک قلو می باشد، ولی تفاوت عمده ای بین دو قلوهای دی کوریون و مونوکوریون وجود ندارد (Savvidou et al 2001).

## مرگ یک جنین

مرگ یک جنین در حاملگی دو قلو ممکن است عوارضی برای جنین دیگر داشته باشد. نوع و میزان این عوارض بستگی به کوریونیسیتی دارد. در حاملگی های تک قلو، مرگ جنین و ماندن آن در رحم ممکن است منجر به DIC مادر شود، ولی در حاملگی های دو قلو این عارضه خیلی نادر است.

در حاملگی های دی کوریون با آزاد شدن سیتوکین ها و پروستاگلاندین ها از جفت جنین مرده، احتمال زایمان زودرس جنین زنده افزایش می یابد. در این موارد در دو قلوهای دی کوریون احتمال مرگ یا ناتوانی ذهنی و عصبی حدود ۱۰-۵ درصد است در حالی که در دو قلوهای مونوکوریون این احتمال حداقل ۳۰ درصد می باشد. این میزان بالا بدلیل اپیزودهای کاهش فشار خون و همچنین زایمان پره ترم می باشد. خونریزی از جنین زنده به درون جفت

و جنین مرده، علت دوره های حاد کاهش فشار خون است (Fusi et al 1991). تزیق خون داخل رحم در طول ۲۴ ساعت اول بعد از مرگ یک جنین ممکن است از مرگ جنین دیگر جلوگیری کند.

## نقایص ساختمانی

نقایص ساختمانی در حاملگی های دو قلو به دو گروه تقسیم می شوند. یکسری نقایصی هستند که در حاملگی های تک قلو نیز اتفاق می افتند و یکسری عوارضی هستند که منحصر به حاملگی های دو قلو می باشند، این عوارض فقط در حاملگی های مونوزیگوت دیده می شوند. در مورد هر نقصی ممکن است هر دو جنین به یک شدت دارای یک نقص باشند یا شدت و نوع نقص در جنین ها متفاوت باشد و یا فقط یک جنین دچار ناهنجاری باشد. شیوع نقایص ساختمانی بر اساس تعداد جنین در دو قلوهای دی زیگوت با حاملگی های تک قلو یکسان است، در حالی که در حاملگی های مونوزیگوت ۲-۳ برابر بیشتر است (Burn et al 1991, Baldwin et al 1994).

وجود همزمان یک نقص در هر دو جنین شایع نیست و تقریباً در ۱۰ درصد حاملگی های دی کوریون و ۲۰ درصد حاملگی های مونوکوریون دیده می شود.

در صورت وجود نقص ساختمانی در یک جنین، می توان expectant برخورد کرد یا با fetocide انتخابی، جنین غیر طبیعی را از بین برد (Sebire et al 1997a)

در مواردی که ناهنجاری کشنده نیست ولی باعث ناتوانی جدی می شود، باید والدین در مورد احتمال داشتن بچه ناتوان و همچنین ریسک از دست دادن جنین نرمال در اثر fetocide تصمیم بگیرند. در صورتی که ناهنجاری کشنده است، بهتر است برای جلوگیری از عارضه از دست دادن جنین نرمال با fetocide، این کار انجام نشود، مگر اینکه وجود جنین غیر طبیعی در رحم، بقای جنین نرمال را تهدید کند. در حاملگی های دی کوریون می توان با تزریق کلرور پتاسیم به داخل قلب fetocide را انجام داد. در حالی که در حاملگی های مونوکوریون باید عروق بند ناف را بست.

## سندرم ترانسفوزیون بین قل ها (TTTS)

در دو قلوهای مونوکوریون، آناستوموزهای عروقی بین جفت ها وجود دارد که باعث ایجاد

ارتباط بین گردش خون دو جنین می شود. این آناستوموزها ممکن است شریانی-شریانی، شریانی-وریدی و یا وریدی-وریدی باشند. مطالعات آناتومیکی نشان داده اند که آناستوموزهای شریانی-وریدی در عمق جفت هستند ولی تمام عروق تغذیه کننده سطحی هستند (Benirschke et al 1973). تقریباً در ۳۰ درصد حاملگی های مونوکوریون، بدلیل ارتباط شریانی-وریدی بین میزان خون رسیده به جنین ها عدم تعادل وجود دارد و باعث تبدیل یک جنین به دهنده (Donor) و جنین دیگر به گیرنده (recipient) می شود. بدین ترتیب سندرم TTTS ایجاد می شود. در نیمی از موارد این سندرم شدید است.

بیماری شدید با ایجاد پلی هیدرامنیوس در هفته های ۲۴-۱۶ حاملگی ظاهر می شود. یافته های پاتوگنومیک TTTS شدید در سونوگرافی وجود مthane بزرگ و پلی هیدرامنیوس در جنین گیرنده پلی اوریک (Polyuric) و ندیدن مthane و الیگوهدارمنیوس شدید و جنین Stuck در جنین دهنده انوریک (Anuric) می باشد. این جنین بدلیل انهیدرامنیوس در غشا کلاپس شده، بصورت بی حرکت در لبه جفت یا دیواره رحم ثابت شده است (شکل ۳).



**شکل ۳.** سندرم TTTs شدید در هفته ۲۰ حاملگی. در جنین گیرنده پلی هیدرامنیوس وجود دارد. جنین دهنده با غشای کلاپس شده و بدون مایع آمنیون به جفت چسبیده است.

### تشخیص زود هنگام TTTs

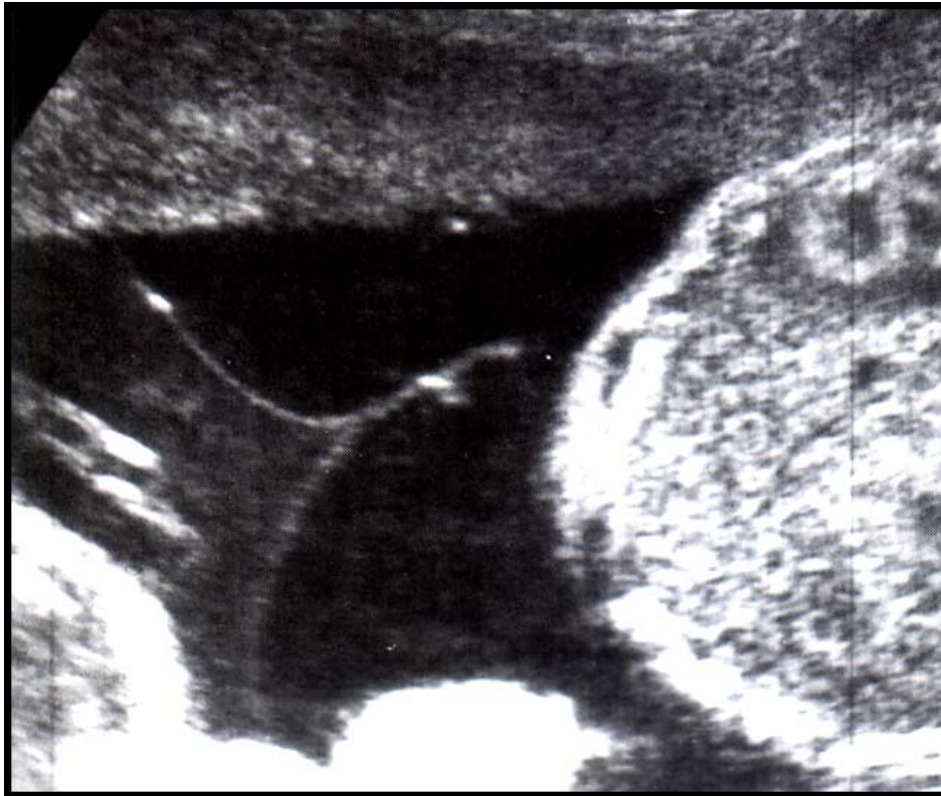
تغییرات همودینامیک در TTTs شدید ممکن است در سونوگرافی ۱۱-۱۴ هفتگی با افزایش NT در یک یا هر دو جنین تظاهر کند. در دو قلوهای مونوکاریون شیوع افزایش NT در سونوگرافی

هفته های ۱۴-۱۱، در مواردی که بعداً دچار TTTS می شوند، حدود ۳۰ درصد است، در حالی که در جنین هایی که به TTTS مبتلا نمی شوند، ۱۰ درصد است (Sebire et al 2000).

یک یافته زود هنگام دیگر TTTS شدید در سونوگرافی، غیر طبیعی بودن داپلر مجرای وریدی جنین گیرنده است (Matias et al 2000). اختلاف CRL بین دو جنین پیش بینی کننده ایجاد TTTS نیست.

تاخوردگی (Folding) غشای بین دو جنین یک یافته زود هنگام از تفاوت میزان مایع آمنیون بین دو جنین می باشد (شکل ۴). تقریباً در ۳۰ درصد دو قلوهای مونوکوریون در هفته های ۱۷-۱۵، Folding غشا وجود دارد و در نیمی از این موارد (۱۵ درصد از کل) منجر به پلی هیدرامنیوس-انهیدرامنیوس بدلیل TTTS شدید می شود. در ۱۵ درصد بقیه، TTTS متوسط با اختلاف در میزان مایع آمنیون و سایز جنین ها در طول حاملگی وجود دارد (Sebire et al 1998b).

در دو سوم دو قلوهای مونوکوریون، folding غشا وجود ندارد و در این حاملگی ها، خطر سقط یا مرگ پری ناتال بدلیل TTTS افزایش نمی یابد.



**شکل ۴ .** دو قلوی مونوکوریون در هفته ۱۶ که دچار TTTS زود هنگام شده اند. Folding غشا به طرف کیسه آمنیون گیرنده و افزایش اکوژنیسیته مایع آمنیون دهنده دیده می شود.

### TRAP (آکاردیا)

بدترین تظاهر TTTS که تقریباً در یک درصد حاملگی های مونوزیگوت دیده می شود acardiac twinning است. این اختلال (TRAP) Twin Reversed Arterial Perfusion نامیده می شود. مکانیسم آن، اختلال پرفوزیون عروقی و تکامل جنین گیرنده بدلیل آناستوموز شریانی- شریانی با جنین



دهنده ( جنین پمپ) می باشد (Van Allen et al 1983). حداقل ۵۰ درصد جنین های دهنده بدلیل احتقان قلبی و یا زایمان پره ترم زودرس (کمتر از ۳۲ هفته) بعلت پلی هیدرامنیوس می میرند. تقریباً همه جنین های گیرنده بدلیل آنومالی های متعدد همراه می میرند. درمان پری ناتال شامل بستن جریان خون جنین آکاردیا توسط دیاترمی بند ناف با هدایت سونوگرافی یا کوآگولاسیون عروق بند ناف در شکم جنین آکاردیا با لیزر می باشد. این درمان در هفته ۱۶ انجام می شود.

### اهمیت تعیین کوریونیسیتی قبل از تولد

- \* کوریونیسیتی- نه زیگوسیتی- فاکتور مهم تعیین کننده نتیجه حاملگی می باشد.
- \* در دو قلوپی مونوکوریون میزان سقط، مرگ پری ناتال، زایمان پره ترم، محدودیت رشد و ناهنجاری های جنین بیشتر از دی کوریون می باشد.
- \* در صورت مرگ جنین مونوکوریون، احتمال مرگ ناگهانی یا اختلال شدید نورولوژیک در جنین دیگر زیاد است.

## نقایص کروموزومی در حاملگی چند قلویی

در حاملگی های چند قلو بدلائل زیر تشخیص پری ناتال نقایص کروموزومی مشکل تر از حاملگی تک قلو می باشد:

- اولاً ممکن است نتایج تست های تهاجمی مطمئن نباشد و ریسک سقط بیشتر است.

- دوماً ممکن است یک جنین دارای ناهنجاری باشد و در این موارد یک روش درمانی fetocide انتخابی است. fetocide انتخابی ممکن است منجر به سقط خودبخود یا تولد پره ترم جنین دیگر حتی تا چند ماه بعد از انجام fetocide شود. احتمال این عوارض بستگی به سن حاملگی هنگام انجام fetocide دارد. در صورت انجام fetocide بعد از هفته ۱۶، خطرات سه برابر بیشتر است. همچنین ارتباط معکوسی بین سن حاملگی هنگام انجام fetocide و سن حاملگی هنگام تولد وجود دارد (Evans et al 1994).

با آمنیوسنتز می توان بجویی کاریوتیپ هر دو جنین را تعیین کرد. احتمال از دست دادن جنین بدلیل آمنیوسنتز حدود ۲ درصد است. با CVS این احتمال حدود یک درصد است ولی در یک درصد موارد ممکن است بدلیل گرفتن نمونه از یک جفت یا مخلوط شدن نمونه ها، تشخیص اشتباه

باشد. مزیت اصلی CVS این است که نتیجه زودتر آماده می شود و در صورت لزوم Fetocide زودتر انجام می شود.

## غربالگری بر اساس سن مادر

در حاملگی های دی زیگوت احتمال نقایص کروموزومی بر اساس سن مادر برای هر دو جنین یکسان و شبیه حاملگی تک قلوئی می باشد. بنابراین احتمال وجود نقایص کروموزومی حداقل در یک جنین دو برابر یک حاملگی تک قلو می باشد. از آنجائی که احتمال دو قلوئی دی زیگوت با افزایش سن مادر بالا می رود، احتمال وجود نقایص کروموزومی در دو قلوها بیشتر از تک قلوها است.

در حاملگی های مونوزیگوت، احتمال نقایص کروموزومی شبیه حاملگی های تک قلو می باشد و در اکثر موارد هر دو جنین مبتلا هستند.

در جمعیت سفید پوست نسبت دو قلوئی دی زیگوت به مونوزیگوت حدود دو به یک است. بنابراین شیوع اختلالات کروموزومی که حداقل یک جنین را مبتلا کرده باشد، در حاملگی های دو قلو، ۱/۶ برابر بیشتر از تک قلو است.

در مشاوره با والدین می توان بر اساس کوریونیسیتی، توضیح بیشتری داد. در جنین های

مونوکوریون ممکن است هر دو جنین دچار نقایص کروموزومی باشند و این ریسک شبیه حاملگی های یک قلو می باشد.

در حاملگی دی کوریون ریسک وجود نقایص کروموزومی در یک جنین دو برابر حاملگی تک قلو می باشد. احتمال اینکه هر دو جنین دچار نقایص کروموزومی باشند با مربع ریسک حاملگی تک قلو بدست می آید. بعنوان مثال در یک خانم ۴۰ ساله ریسک تریزومی ۲۱ بر اساس سن مادر یک درصد است. در صورت وجود دو قلوئی دی زیگوت ریسک ابتلای یک جنین یک در پنجاه  $(1/100 + 1/100)$  و ریسک ابتلای هر دو جنین یک در ده هزار  $(1/100 \times 1/100)$  می باشد. در واقع این یک مثال ساده است. چون گرچه حاملگی های مونوکوریون همیشه مونوزیگوت هستند ولی حدود ۹۰ درصد حاملگی های دی کوریون، دی زیگوت هستند.

## غربالگری بر اساس تست های سرمی سه ماهه دوم

در حاملگی های تک قلو، غربالگری تریزومی ۲۱ بر اساس سن مادر و تست های بیوشیمیایی سه ماهه دوم، با وجود ۵ درصد مثبت کاذب، ۷۰-۵۰ درصد موارد تریزومی ۲۱ را تشخیص می دهد (cuckle 1998).

در حاملگی های دو قلو، میزان میانه مارکرهای سرمی مانند AFP، hCG، و Free  $\beta$ -hCG و Inhibin-A تقریباً دو برابر حاملگی های تک قلو می باشد. با در نظر گرفتن این تفاوت در مدل های ریاضی، با استفاده از این تست ها و با در نظر گرفتن ۵ درصد مثبت کاذب، حدود ۴۵ درصد جنین های مبتلا تشخیص داده می شوند (Cuckle 1998). حتی اگر مطالعات آینده نگر مفید بودن تست های سرمی را نشان دهند، در استفاده از این تست ها هنوز مشکلاتی وجود دارد:

**الف-** با این روش میزان تشخیص با مثبت کاذب کم و قابل قبول، کم است. بخصوص که تست های تهاجمی در حاملگی های دو قلو از نظر تکنیکی مشکل تر است.

**ب-** در تفسیر غربالگری مثبت مشخص نیست که کدام جنین ممکن است مبتلا باشد.

**ج-** اگر یک جنین مبتلا به نقایص کروموزومی باشد، ریسک ختم حاملگی انتخابی در سه ماهه دوم بیشتر از سه ماهه اول است.

## غربالگری بر اساس NT

در دو قلوهای دی کوریون، غربالگری تریزومی ۲۱ با استفاده از NT، ۷۵-۸۰ درصد موارد را تشخیص می دهد. میزان مثبت کاذب ۵ درصد برای هر جنین و ۱۰ درصد برای حاملگی می باشد. این مقادیر شبیه حاملگی های یک قلو است (Sebire et al 1996a, 1996b). ریسک اختصاصی هر جنین برای تریزومی ۲۱، بر اساس سن مادر و NT محاسبه می شود. غربالگری مؤثر و تشخیص نقایص کروموزومی در سه ماهه اول امکان انجام fetocide انتخابی زودتر و امن تر را فراهم می کند.

یک مزیت مهم غربالگری با اندازه گیری NT در دو قلوهای دی کوریون این است که با مارکرهای سونوگرافی می توان مجوبی مشخص کرد که کدام جنین مبتلا است و در صورت نیاز، ختم حاملگی بدرستی انجام می شود.

با توجه به اینکه افزایش NT یک تظاهر زودرس از TTTS می باشد، در حاملگی های مونوکوریون میزان مثبت کاذب بیشتر از دی کوریون است (۸ درصد برای هر جنین و ۱۴ درصد برای کل حاملگی). ریسک تریزومی ۲۱ برای هر جنین بر اساس سن مادر و میزان NT محاسبه و

سپس ریسک متوسط بین این دو بعنوان ریسک کلی در نظر گرفته می شود.

## غربالگری با NT و تست های سرمی مادر

در حاملگی های دو قلو در مقایسه با حاملگی تک قلو، میزان میانه PAPP-A و **free  $\beta$ -hCG** سرم مادر- در صورتی که بر اساس وزن مادر تصحیح شده باشد - حدود  $2MoM$  است. در حاملگی های دو قلو با تریزومی ۲۱، میزان **free  $\beta$ -hCG** خیلی بیشتر و میزان PAPP-A خیلی کمتر از دو قلوهای نرمال می باشد. در صورت غربالگری با استفاده از NT و تست های سرمی می توان ۸۵-۹۰ درصد موارد تریزومی ۲۱ را تشخیص داد. این روش حدود ۱۰ درصد مثبت کاذب (در مقایسه با ۵ درصد برای حاملگی تک قلو) دارد (Spencer and Nicolaides 2003).

وضعیت کوریونیسیتی تفاوت زیادی در میزان **free  $\beta$ -hCG** و PAPP-A در سه ماهه اول ایجاد نمی کند.

## Management حاملگی های دو قلو با نقایص

### کروموزومی

در صورتی که هر دو جنین نقص کروموزومی داشته باشند، معمولاً والدین ختم حاملگی را انتخاب می کنند. در مواردی که یک جنین مبتلا است، می توان fetocide انتخابی انجام داد یا درمان انتظاری داشت. در این موارد باید خطر سقط و مرگ جنین نرمال در اثر fetocide و از طرف دیگر احتمال داشتن یک جنین ناتوان را در نظر داشت (Sebire et al 1997c).

در صورت انجام fetocide انتخابی بعد از هفته شانزدهم، احتمال سقط خودبخود سه برابر بیشتر از انجام آن قبل از هفته شانزدهم است. همچنین ارتباط معکوسی بین سن حاملگی هنگام fetocide و سن حاملگی هنگام زایمان وجود دارد (Evans et al 1996). ممکن است که جفت و جنین مرده باعث ایجاد پاسخ التهابی در رحم شوند و این پاسخ به میزان بافت مرده و بنابراین به سن حاملگی بستگی دارد. چنین پاسخ التهابی می تواند منجر به آزاد شدن سیتوکین و پروستاگلاندین ها می شود. این عوامل التهابی باعث القای فعالیت رحمی و نهایتاً سقط و زایمان زودرس می شوند.



در مواردی که یک جنین دچار تریزومی ۲۱ است، درمان انتخابی fetocide است، زیرا با درمان انتظاری اکثر بچه های مبتلا بقا می یابند. در موارد کشنده تر مانند تریزومی ۱۸، حدود ۸۵ درصد جنین های مبتلا در رحم می میرند و بقیه در یکسال اول بعد از تولد می میرند. بنابراین در این موارد درمان انتظاری ترجیح داده می شود. در صورت انتخاب درمان انتظاری، از عوارض مربوط به fetocide نیز جلوگیری کرده ایم. از طرف دیگر باید توجه داشته باشیم که میزان بافت مرده و بنابراین ریسک سقط و زایمان زودرس در صورت ختم حاملگی در هفته دوازدهم کمتر از هنگامی است که جنین مبتلا به تریزومی ۱۸ بطور خودبخود در سن حاملگی بالاتر از بین برود.

## غربالگری تریزومی ۲۱ در دو قلوهای مونوکوریون

- \* در دو قلوئی مونوزیگوت ریسک نقایص کروموزومی شبیه حاملگی یک قلو است.
- \* در حاملگی های مونوکوریون میزان مثبت کاذب در ارزیابی NT بیشتر از دی کوریون است (۸ درصد برای هر جنین و ۱۴ درصد برای کل حاملگی). دلیل این مسئله افزایش NT در موارد TTTS زود هنگام می باشد.
- \* ریسک تریزومی ۲۱ بر اساس سن مادر، میزان NT و تست های بیوشیمیایی سرم مادر محاسبه شود و ریسک متوسط بعنوان ریسک کل حاملگی در نظر گرفته می شود.

## غربالگری تریزومی ۲۱ در دو قلوهای دی کوریون

- \* غربالگری با استفاده از NT و تست های بیوشیمیایی حدود ۸۵-۹۰ درصد موارد تریزومی ۲۱ را تشخیص می دهد. این روش ۱۰ درصد مثبت کاذب (در مقایسه با ۵ درصد برای حاملگی تک قلو) دارد.
- \* در حاملگی های که فقط یک جنین مبتلا است می توان selective fetocide یا درمان انتظاری را انتخاب کرد.
- \* احتمال سقط خودبخود در صورت انجام fetocide بعد از هفته شانزدهم سه برابر بیشتر از زمانی است که قبل از هفته شانزدهم انجام شود.

## منابع

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In pathology of Multiple pregnancy. In Baldwin VJ (Ed) Springer-Verlag, New York, 1994, pp169-97.

Benirschke K, Kim Ck. Multiple pregnancy. N Eng J Med 1973; 288:1276-84.

Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancy. In: Gedda L, Parisi P, eds. Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy. New York: Alan R. Liss, 1981, pp183-7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. Ciba Found Symp 1991; 162:282-96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. J Med Screen 1998; 5 : 3-4.

Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:90-4.

Fusi L, MacOharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. Obstet Gynecol 1991; 78 : 517-22.

Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11-14 weeks? *Twin Res* 2000 ; 3:65-70.

Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 :824-9.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amniocity in twin pregnancy. A simple algorithm. *J Reprod Med* 2000 ;45:476-80.

Savvidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:228-31.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *BJOG* 1996a; 103:999-1003.

Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. *BJOG* 1996a; 103:887-90.

Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. *BJOG* 1997a; 104:216-9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a;104:1203-7.

Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c;104:220-2.

Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a;91:82-5.

Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:324-27.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008-10.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Eng J Med* 2004;351:136-44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421-3.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evaluation of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439-41.

Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276-80.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. Semin Perinatol 1983;7:285-93.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 1995;332:224-7.