








## Prenatal karyotype analysis of 8245 amniotic fluid samples of Iranian women and report of their chromosomal abnormalities: A 15-year single-center study

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Original Article

#### Authors

Farkhondeh Behjati<sup>1,2,3\*</sup> , Shiva Bayat<sup>1,4</sup> , Fahimeh Mousavi<sup>1,2</sup> , Eiman Bagherizadeh<sup>1,2</sup> , Akram Abdi<sup>1,2</sup> , Atefeh Dokhanchi<sup>1,2</sup> , Sayeh Tehrani<sup>1,2</sup> , Kamran Bahadory<sup>1</sup>, Sima Giti<sup>1</sup> , Mozghan Karamniafar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sarem Gynecology and Obstetrics Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran

<sup>2</sup> Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran.

<sup>3</sup> Genetics Research Centre, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.

<sup>4</sup> Medical Genetics Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

#### \*Corresponding Author

Sarem Gynecology and Obstetrics Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), and Genetics Research Centre, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. Postal codes: 1396956111 & 1985713834. Phone: +98 (021) 44670888 Fax: +98 (021) 44670432 f\_behjati@uswr.ac.ir & fbehjati@gmail.com

Received: December 06, 2021

Accepted: December 19, 2021

Published: November 09, 2022

#### Article History

### ABSTRACT

**Aims:** The aim of this study was to assess the prevalence of different chromosomal abnormalities in amniotic fluid samples of Iranian women referred to Sarem Women's hospital. Besides, to identify different indications of referral and the prevalence of abnormalities in each category, and assigning the abnormality rate to mothers' age, of 35 years and above and less than 35.

**Material and Methods:** 8245 amniotic fluid samples of women were referred to Sarem women's hospital from March 2006 to March 2022. After receiving genetic counseling, they were referred for cytogenetics investigation.

**Findings:** 4.8% of samples had chromosomal abnormalities of which 70.45% were numerical and 29.55% were structural. The most common numerical abnormality was trisomy 21 accounting for 36.11% of all abnormal cases and 51.25% of numerically abnormal cases. Abnormal Maternal Serum Screening Test (AMSST) was found to be the major indication of referral with 76.5% of all referrals. 46.71% and 53.29% belonged to the <35 and ≥35 age groups, respectively with trisomy 21 responsible for 45.02% of abnormalities in women of ≥35 age and structural abnormalities of 29.18% of women <35.

**Conclusion:** This study emphasizes prenatal screening and cytogenetic testing for chromosomal abnormalities. Furthermore, the high level of both numerical and structural chromosomal abnormalities in women of both age groups highlights the significance of cytogenetic testing for all pregnant women regardless of their age.

**Keywords:** Iranian Women; Prenatal Diagnosis; Chromosome Abnormalities; Maternal Age; Maternal Serum Screening Test; Down syndrome

## بررسی کاربوتایپ قبل از تولد ۸۲۴۵ نمونه مایع آمنیوتیک در مادران ایرانی ارجاعی به بیمارستان صارم و گزارش ناهنجاری‌های کروموزومی در آن‌ها: مطالعه ۱۵ ساله تک مرکزی

فرخنده بهجتی\*<sup>۱،۲،۳</sup> ID، شیوا بیات<sup>۱،۴</sup> ID، فهیمه موسوی<sup>۱،۲</sup> ID، ایمان باقری زاده<sup>۱،۲</sup> ID، اکرم عبدی<sup>۱،۲</sup> ID، عاطفه دخانچی<sup>۱،۲</sup> ID، سایه تهرانی<sup>۱،۲</sup> ID، کامران بهادری<sup>۱</sup>، سیما گیتی<sup>۱</sup> ID، مؤگان کرم نیا فر<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات زنان، زایمان و نابرووری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران-ایران.  
<sup>۲</sup> پژوهشکده سلولی و مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم (SCRC)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران-ایران.  
<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران.  
<sup>۴</sup> دپارتمان ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران-ایران.

### چکیده

**اهداف:** بررسی میزان شیوع انواع مختلف ناهنجاری‌های کروموزومی در نمونه مایع آمنیوتیک با اندیکاسیون‌های مختلف ارجاع مادران و بررسی رابطه بین افزایش سن مادران  $\geq 35$  و میزان انواع ناهنجاری‌های کروموزومی اهداف این مطالعه می‌باشند.

**مواد و روش‌ها:** تعداد ۸۲۴۵ نمونه مایع آمنیوتیک در سال‌های آذر ۱۳۸۵ تا اسفند ۱۴۰۰ در مادران ارجاعی به بیمارستان زنان صارم، بعد از مشاوره ی ژنتیک مورد بررسی سیتوژنتیک قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** ۴،۸ درصد نمونه‌ها، دارای ناهنجاری کروموزومی هستند که از این بین ۷۰،۴۵ درصد دارای ناهنجاری تعدادی و ۲۹،۵۵ درصد دارای ناهنجاری ساختاری می‌باشند. شایع‌ترین ناهنجاری تعدادی مربوط به تریزومی ۲۱ می‌باشد که ۳۶،۱۱ درصد موارد غیرنرمال کل و ۵۱،۲۵ درصد موارد غیرنرمال تعدادی را شامل می‌شود. غربالگری غیرنرمال سرم مادری با ۷۶،۵ درصد به عنوان اندیکاسیون اصلی ارجاع مادران برای تست سیتوژنتیک بود. ۴۶،۷۱ درصد و ۵۳،۲۹ درصد نمونه‌ها به ترتیب در دو گروه سنی  $< 35$  و  $\geq 35$  سال بودند و به طور کلی اختلالات تعدادی در رده سنی  $\geq 35$  و اختلالات ساختاری در رده سنی  $< 35$  غالب ناهنجاریهای کروموزومی را شامل می‌شوند. تریزومی ۲۱ با ۴۵،۰۲ درصد شایع‌ترین

ناهنجاری در مادران باردار با سن  $\geq 35$  سال و اختلالات ساختاری با ۲۹،۱۸ درصد شایع‌ترین ناهنجاری در گروه سنی  $< 35$  سال بودند.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه بر نقش انجام تست‌های سیتوژنتیکی در کنار تست‌های غربالگری قبل از تولد تاکید می‌نماید و به انجام تست‌های غربالگری و سیتوژنتیکی قبل از تولد برای همه گروه‌های سنی بدون در نظر گرفتن سن مادر باردار تاکید می‌نماید.

**کلید واژه‌ها:** زنان ایرانی؛ تشخیص قبل از تولد؛ ناهنجاری‌های کروموزومی؛ سن مادری؛ تست غربالگری سرم مادری؛ سندرم داون.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۹/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۲۸

\***نویسنده مسئول:** پروفسور فرخنده بهجتی؛ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و نابرووری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران و مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران-ایران. کد پستی: ۱۳۹۶۹۵۶۱۱۱ و ۱۹۸۵۷۱۳۸۳۴. تلفن: ۰۲۱۴۴۶۷۰۸۸۸، فکس: ۰۴۴۶۷۰۴۳۲. ایمیل: f\_behjati@uswr.ac.ir&fbehjati@gmail.com

### مقدمه

ناهنجاری‌های کروموزومی به مجموعه‌ای از اختلالات کروموزومی گفته می‌شود که بر تعداد و یا ساختار کروموزوم‌ها تأثیر می‌گذارد. اغلب بیماری‌هایی که در اثر این اختلالات ایجاد می‌شوند منجر به عقب ماندگی ذهنی، هایپوپلازی‌ها و بدشکلی‌های متعدد در ارگان‌های مختلف می‌شوند<sup>[۱]</sup>. تریزومی ۲۱ به عنوان شایع‌ترین اختلال کروموزومی شناسایی شده در زمان بارداری و همچنین در زمان تولد جنین می‌باشد و در گزارشات متعدد کشورهای مختلف به عنوان یکی از اصلی‌ترین اندیکاسیون‌های ارجاع مادران باردار برای غربالگری به خصوص در مادران با سن بالای بارداری برشمرده شده است<sup>[۲]</sup>. طبق نتایج این مطالعات، انجام غربالگری به منظور بررسی اختلالات کروموزومی و علی‌الخصوص تریزومی ۲۱ در مادران باردار جایگاه بسیار ویژه‌ای را در تشخیص قبل از تولد به خود اختصاص داده است. از دهه ۱۹۸۰ مشخص شد که سن مادر یکی از مهم‌ترین عوامل خطر در بروز اختلالات کروموزومی در جنین می‌باشد و امروزه مشخص شده که بروز تریزومی‌های شایع از قبیل تریزومی ۱۳، ۱۸، ۲۱ به طور مستقیم با سن مادری رابطه دارد<sup>[۳]</sup>. آمنیوسنتز رایج‌ترین تست تهاجمی مورد استفاده برای تشخیص قبل از تولد بیماری‌های ژنتیکی می‌باشد و مزایا، معایب و اندیکاسیون‌های انجام این تست با گذشت زمان روشن‌تر شده‌اند<sup>[۴]</sup>. با روش‌های غیر تهاجمی غربالگری از قبیل اولتراسونوگرافی<sup>۱</sup>، بررسی‌های غربالگری بیوشیمیایی سرم مادری<sup>۲</sup> و تست

Abnormal Maternal Serum Screening Test<sup>۲</sup>

Ultrasonography<sup>۱</sup>

برای انجام این تست را مشخص نماید. این مطالعه یکی از معدود مطالعات انجام شده در زمینه بررسی میزان اختلالات کروموزومی در نمونه‌های مایع آمنیوتیک با روش آمنیوسنتز در کشور ایران می‌باشد.

### ابزار و روش‌ها

این مطالعه‌ی گذشته نگر توسط کمیته اخلاق پژوهشگاه صارم مورد بررسی قرار گرفت و تایید شد. همه بیماران پس از دریافت اطلاعات کافی از طریق دریافت مشاوره ژنتیک در رابطه با ریسک اینورمالیتی کروموزومی برای فرزند آن‌ها با توجه به فاکتورهای خطر موجود برای هر فرد و دریافت و تکمیل فرم رضایت، آگاهانه وارد مطالعه شدند. این مطالعه بر روی ۸۲۴۵ نمونه مایع آمنیوتیک مادرانی که در فاصله‌ی آذرماه سال ۱۳۸۵ تا اسفند سال ۱۴۰۰ به بیمارستان صارم مراجعه کرده بودند، انجام شد.

میزان ۱۵ تا ۲۰ میلی لیتر مایع آمنیوتیک توسط متخصص پریناتولوژیست و با کمک هدایت اولتراسونیک از بیماران دریافت شد. این نمونه‌ها سپس سانتیفریوژ شدند و پس از دور ریختن سوپرناتانت، مایع باقیمانده در محیط کشت کامل AmnioMax (GIBCO, Inc.) مورد کشت قرار گرفت و برای هر نمونه حداقل ۲ کشت تهیه شد و بعد از گذشت ۱۲-۱۰ روز و در واقع بعد از اینکه تراکم سلولی به میزان قابل قبول رسید برداشت سلولی صورت گرفت و سلول‌ها وارد مرحله رنگ آمیزی GTG Banding شدند. در نهایت بعد از شمارش حداقل ۲۰ متافاز کروموزومی و آنالیز ۵ کاربوتایپ توسط فرد متخصص سیتوژنتیک و با استفاده از میکروسکوپ نوری، گزارش نتایج بر اساس دستورالعمل‌های بین المللی ISCN تهیه شد. انواع اینورمالیتی‌های کروموزومی از نظر ساختاری و تعدادی و هم چنین پلی‌مورفیسم واژگونی کروموزوم<sup>۹</sup> مورد بررسی و گزارش قرار گرفتند. ناهنجاری‌ها به یکی از اشکال ساختاری یا تعدادی گزارش شدند. ناهنجاری‌های ساختاری شامل حذف<sup>۱۰</sup> تکثیر<sup>۱۱</sup> و وارونگی<sup>۱۲</sup> جابجایی متعادل<sup>۱۳</sup> جابجایی غیرمتعادل<sup>۱۴</sup> کروموزوم حلقوی<sup>۱۵</sup> و کروموزوم مارکر<sup>۱۶</sup> می‌باشند. موارد موزائیسیم نیز به دو شکل تعدادی و ساختاری گزارش شده‌اند. افراد وارد شده در این مطالعه بر اساس اندیکاسیون مراجعه برای انجام آمنیوسنتز در یکی از ۵ گروه زیر قرار گرفتند: ۱- سن مادر در زمان مراجعه که بر این اساس در دو گروه <۳۵ و سال و سال و ≥۳۵ سال قرار گرفتند؛<sup>۱۷</sup> ۲- نتایج غیرنرمال تست‌های غربالگری سرمی مادر<sup>۱۸</sup>؛ ۳- یافته‌های غیرنرمال در سونوگرافی جنین<sup>۱۹</sup> که شامل

غیر تهاجمی قبل از تولد<sup>۲۰</sup> DNA، مادران پرخطر شناسایی شده و برای تشخیص ناهنجاری از طریق آمنیوسنتز به عنوان تست استاندارد طلائی برای بررسی اختلالات کروموزومی جنین بعد از هفته ۱۵ بارداری ارجاع داده می‌شوند. در طی سال‌های اخیر استفاده از این تست‌ها برای بررسی‌های پیش از تولد افزایش داشته است که این افزایش را می‌توان به دلایلی از جمله بالا رفتن میانگین سنی مادران باردار و پیشرفت تست‌های غربالگری از قبیل تست‌های بیوشیمیایی، روش‌های اولتراسونوگرافی و روش غیرتهاجمی غربالگری DNA قبل از تولد در بررسی اختلالات جنین نسبت داد<sup>۲۱</sup>! در مورد تریزومی ۲۱ می‌توان گفت که سن بالای مادر (>۳۵) خود به عنوان یک اندیکاسیون مستقل در شناسایی حدود ۳۰ درصد تا ۵۰ درصد موارد ابتلا به سندروم دارون موثر است که البته این محدوده می‌تواند تا حدودی در جمعیت‌های مختلف متفاوت باشد. استفاده از روش‌های غربالگری و سپس ارجاع افراد پرخطر برای انجام آمنیوسنتز این رقم را به حدود ۹۵ درصد افزایش می‌دهد<sup>۲۲</sup>.

گزارش‌های متعددی از کشورهای مختلف وجود دارند که به بررسی دلایل مراجعه مادران باردار برای انجام آمنیوسنتز پرداخته‌اند که از این بین نتایج غیر طبیعی تست سرم مادری به عنوان رایج‌ترین علت شناخته شده است<sup>۲۳-۲۷</sup>. در این مطالعه گذشته نگر، بررسی اطلاعات بالینی و کاربوتایپ در ۸۲۴۵ نمونه مایع آمنیوتیک دریافت شده با روش آمنیوسنتز از مادران باردار که در فاصله آذر سال ۱۳۸۵ تا اسفند سال ۱۴۰۰ به بیمارستان صارم مراجعه کرده بودند، انجام گردید. تمامی مادران بارداری که در مطالعه وارد شدند دارای حداقل یک اندیکاسیون برای انجام این تست بودند. سپس، انواع و نسبت هر یک از ناهنجاری‌های کروموزومی در هر گروه از این اندیکاسیون‌ها به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت. یکی دیگر از اهداف مهم این مطالعه بررسی میزان بروز تریزومی‌ها و به خصوص تریزومی ۲۱ در مادران باردار مراجعه کننده در گروه‌های سنی <۳۵ و ≥۳۵ است تا بر اهمیت غربالگری به هنگام در شناسایی این موارد و تصمیم‌گیری آگاهانه درباره روند بارداری بیش از پیش تاکید گردد. نتایج این مطالعه در کنار نتایج سایر مطالعات مشابه می‌تواند اساسی برای مشاوره ژنتیک و تشخیص‌های قبل از تولد قرار گیرد و اهمیت بررسی‌های ژنتیکی از قبیل کاربوتایپ را در تشخیص قبل از تولد اختلالات کروموزومی بیش از پیش روشن نماید و هم چنین رابطه بین میزان وقوع اختلالات کروموزومی و هر یک از اندیکاسیون‌های مراجعه مادران باردار

Ring Chromosome<sup>۱۰</sup>  
Marker Chromosome<sup>۱۱</sup>  
Advanced Maternal Age (AMA)<sup>۱۷</sup>  
AMSST<sup>۱۲</sup>  
Pathological Ultrasound Findings (PUF)<sup>۱۹</sup>

Non-invasive Prenatal Testing<sup>۲۰</sup>  
Inversion 9 polymorphism<sup>۲۱</sup>  
Deletion<sup>۲۲</sup>  
Duplication<sup>۲۳</sup>  
Inversion<sup>۲۴</sup>  
Balanced Translocation<sup>۲۵</sup>  
Unbalanced Translocation<sup>۲۶</sup>

جدول شماره ۱: جدول انواع ناهنجاری های مورد مطالعه بر حسب تعداد و درصد نسبت به کل نمونه های غیرنرمال.

نسبت به کل نمونه های غیر نرمال (%)	تعداد	نوع ناهنجاری
<b>تعدادی</b>		
۳۶,۱۱	۱۴۳	تریزومی ۲۱
۱۰,۳۵	۴۱	تریزومی ۱۸/۱۳
۸,۳۳	۳۳	X آنیپلوئیدی
۲,۲۷	۹	تریپلوئیدی/ تتراپلوئیدی
۱۳,۳۸	۵۳	موزائیسیم تعدادی
<b>ساختاری</b>		
۱,۷۷	۷	کروموزوم مارکر
۵,۸۰	۲۳	موزائیسیم ساختاری
۲۱,۹۷	۸۷	سایر

از نظر بررسی مراجعین و دلایل مراجعه آن ها برای بررسی سیتوژنتیک، بیماران در این مطالعه به ۵ دسته تقسیم شدند. مراجعین مربوط به گروه تست غیرنرمال غربالگری سرمی مادری با ۷۶,۵ درصد بیشترین درصد مراجعین را به خود اختصاص دادند. تعداد و نسبت هر یک از اندیکاسیون های مراجعه و نسبت موارد غیر نرمال در هر اندیکاسیون در جدول شماره ۲ (جدول شماره ۲ انتهای مقاله) ارائه شده است. همچنین، یافته های مربوط به تقسیم بندی سنی مادران باردار برای هر اندیکاسیون به تفکیک در این جدول ارائه گردیده است.

یافته بسیار حایز اهمیت و جالب توجه این است که در زیرگروه سن بالای مادر و غربالگری سرمی مادری تریزومی ۲۱ به ترتیب با ۴۸,۷۸ درصد و ۴۴,۲۶ درصد بیشترین درصد نمونه های ناهنجار این زیرگروه ها محسوب می شود. این در حالی است که در دو زیرگروه سابقه ناهنجاری کروموزومی در خانواده و سونوگرافی غیر نرمال، ناهنجاری های ساختاری به ترتیب با ۷۴,۳۵ درصد و ۲۵,۵۸ درصد، بیشترین میزان ناهنجاری ها را در این اندیکاسیون ها تشکیل می دهند. در گروه سیرین، موزائیسیم با نرخ ۵۰ درصد بیشترین ناهنجاری کروموزومی تشخیص داده شده می باشد. از منظر دیگر می توان بررسی کرد که بیشترین و کمترین درصد نمونه های غیرنرمال مربوط به کدام اندیکاسیون می باشد. ۶۳,۸۸ درصد از کل نمونه های غیرنرمال مربوط به گروه غربالگری غیر نرمال سرم مادری هستند و در واقع بیشترین غیرنرمال ها مربوط به این اندیکاسیون می باشد. تنها ۵,۰۵ درصد از کل نمونه های دارای ناهنجاری مربوط به اندیکاسیون سیرین بودند و نمونه های غیرنرمال باقی مانده نیز با نسبت های نزدیک به هم مربوط به سایر زیرگروه ها می باشند. جدول شماره ۳ نیز مربوط به نسبت ناهنجاری های ساختاری و تعدادی در هر اندیکاسیون به تفکیک می باشد.

سافت مارکرها؛<sup>۱۵</sup> بدشکلی های مینور و بدشکلی های مازور می باشند؛ ۴- وجود سابقه خانوادگی از یک ناهنجاری کروموزومی در خانواده<sup>۱۶</sup> و ۵- سایر عوامل که دربرگیرنده استرس مادر، سابقه تولد فرزند با عقب ماندگی ذهنی، سقط های مکرر، سابقه فوت فرزندان در خانواده و سابقه مرده زایی در خانواده می باشند. علاوه بر گروه بندی مذکور، لازم به ذکر است که افراد در هریک از این زیرگروه ها نیز بر اساس سن مادر طبقه بندی شده اند. برای مادران با سن  $\geq 35$  سال در صورتی که سایر اندیکاسیون های فوق الذکر هم در مورد آن ها صدق می کرد، آن ها را در گروه سن بالای مادر قرار دادیم.

## نتایج

در این مطالعه، تعداد ۸۲۴۵ نمونه مایع آمنیوتیک مادران بارداری که در فاصله ی آذرماه سال ۱۳۸۵ تا اسفند ۱۴۰۰ به بیمارستان صارم مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از بررسی سیتوژنتیک، از بین این نمونه ها ۳۹۶ نمونه دارای ناهنجاری کروموزومی شناخته شدند و در واقع ۴,۸ درصد کل نمونه های مورد بررسی در این مطالعه دارای یکی از انواع ناهنجاری تعدادی، ساختاری و موزائیسیم هستند. ۷۰,۴۵ درصد از نمونه های غیرنرمال دارای ناهنجاری تعدادی و ۲۹,۵۵ درصد دارای ناهنجاری ساختاری می باشند. در بین مواردی که دارای ناهنجاری تعدادی می باشند، شایع ترین ناهنجاری مربوط به تریزومی ۲۱ می باشد که ۵۱,۲۵ درصد کل نمونه های دارای ناهنجاری تعدادی را به خود اختصاص می دهد. شایع ترین ناهنجاری ساختاری نیز جابجایی متعادل می باشد که ۱۲,۱۲ درصد از نمونه های غیرنرمال را شامل می شود. درصد هر ناهنجاری کروموزومی به طور خاص و جداگانه در کل نمونه های غیرنرمال مورد بررسی قرار گرفت و مشخص گردید که ۳۶,۱۱ درصد از کل نمونه های غیرنرمال بررسی شده مربوط به تریزومی ۲۱ هستند. یافته های مربوط به سایر انواع ناهنجاری های تعدادی و ساختاری نیز در جدول ۱ نشان داده شده اند. یکی دیگر از یافته های این مطالعه، بررسی میزان پلی مورفیسم کروموزومی واژگونی کروموزوم ۹ می باشد که در ۱۰۰ نمونه و به عبارتی در ۱,۲ درصد از کل نمونه های مراجعین مشاهده شد.

مادران باردار حاکی از اهمیت بسیار زیاد غربالگری‌های قبل از تولد برای تشخیص به هنگام این گونه اختلالات کروموزومی می‌باشد. شایع‌ترین ناهنجاری تعدادی یافت شده، تریزومی ۲۱ می‌باشد که ۵۱٫۲۵ درصد اختلالات تعدادی را شامل می‌شود. این بدین معناست که تقریباً نصف مادران بارداری که در غربالگری خود دارای ناهنجاری کروموزومی از نوع تعدادی می‌باشند، دارای جنین با تریزومی ۲۱ هستند. در بین کل موارد غیر نرمال ۳۶٫۱۱ درصد مربوط به تریزومی ۲۱ می‌باشد. این آمار و ارقام همگی حاکی از اهمیت غربالگری‌های پیش از تولد برای شناسایی به هنگام انواع اختلالات کروموزومی از قبیل اختلالات تعدادی و ساختاری می‌باشد که در این بین، غربالگری تریزومی ۲۱ دارای جایگاه بسیار ویژه‌ای است. در مطالعه Ekin و همکاران (۲۰۱۴) در جمعیت ترکیه نیز درصد تقریباً مشابهی به دست آمد<sup>[۴]</sup>. همچنین، در مطالعه ما نسبت ناهنجاری‌های ساختاری در کل موارد غیر نرمال ۲۹٫۵۵ درصد بود که با نتایج مطالعه Ekin و همکاران (۲۰۱۴) مطابقت داشت<sup>[۴]</sup>. مادران باردار مراجعه کننده بر اساس اندیکاسیون انجام تست در یکی از ۵ زیرگروه معرفی شده در مقاله قرار گرفتند که بیشترین میزان مراجعه، مربوط به مادرانی است که دارای نتایج غیرنرمال تست غربالگری سرمی می‌باشند. ۷۶٫۵ درصد کل مراجعین در این زیرگروه قرار گرفتند و بعد از آن سن بالای مادر در رده دوم مراجعین قرار گرفت. این یافته‌ها نشان می‌دهند که غربالگری‌های بیوشیمیایی باید به دنبال نتایج غیرنرمال مورد بررسی تست‌های تشخیصی از قبیل سیتوزنتیک قرار گیرند تا منجر به تشخیص دقیق ناهنجاری گردند. همچنین، در طی سال‌های اخیر با توجه به پیشرفت روزافزون تست‌های غربالگری و افزایش چشمگیر سلامت باروری، افراد بیشتری برای تست‌های غربالگری مراجعه کرده و در نتیجه افراد بیشتری از وجود ناهنجاری آگاه شده و در صدد اقدامات بعدی برمی‌آیند. لذا، این زیرگروه درصد چشمگیری از اندیکاسیون‌ها را به خود اختصاص داده است. در مطالعه‌ی Ocak و همکاران در سال ۲۰۱۳ در جمعیت ترکیه نیز بیشترین مراجعین مربوط به همین گروه بودند<sup>[۲]</sup>. اگرچه در مطالعه دیگری در کشو ژاپن که در سال ۲۰۱۵ توسط Nishiyama و همکاران صورت گرفت، سن بالای مادر با اختلاف زیاد به عنوان اصلی‌ترین اندیکاسیون مراجعه مادران باردار برای کاربوتایپ شناخته شد. این موضوع به دلیل عدم به کارگیری تست‌های غربالگری بیوشیمیایی در سه ماهه اول بارداری برای مادران باردار در کشور ژاپن می‌باشد<sup>[۱۰]</sup>. در مطالعه حاضر، شایع‌ترین ناهنجاری یافت شده در هر اندیکاسیون نیز مورد بررسی قرار گرفت و مشخص گردید تریزومی ۲۱ در دو اندیکاسیون اصلی یعنی غربالگری سرمی و سن بالای مادر بیشترین ناهنجاری یافت شده می‌باشد. این موضوع می‌تواند بیانگر نقش افزایش سن بارداری در طی سال‌های اخیر باشد؛ چرا که در مطالعات مختلف بین افزایش سن مادر و بروز

جدول ۳: جدول بر حسب درصد ابنورمالیتی ساختاری و تعدادی در هر اندیکاسیون

اندیکاسیون نوع ابنورمالیتی	نتایج		یافته	
	غیرنرمال تست سرم مادر (درصد)	سن بالای مادر (درصد)	غیرنرمال در سونوگرافی (درصد)	سابقه خانوادگی (درصد)
ناهنجاری تعدادی	۷۹	۷۳٫۱۷	۶۷٫۴۴	۱۵٫۳۸
ناهنجاری ساختاری	۲۱	۲۶٫۸۳	۳۲٫۵۶	۸۴٫۶۲

به منظور بررسی تاثیر فاکتور سن در بروز انواع ناهنجاری‌ها در هر اندیکاسیون به تفکیک، مادران باردار را تقسیم‌بندی کرده و میزان بروز ناهنجاری در سن  $\geq 35$  و  $< 35$  برای هر مورد محاسبه شدند. به طور کلی از بین ۳۹۶ نمونه دارای ناهنجاری، تعداد ۱۸۵ نمونه مربوط به مادران  $< 35$  سال و ۲۱۱ نمونه مربوط به مادران  $\geq 35$  سال می‌باشند. این یعنی ۴۶٫۷۱ درصد از نمونه‌های غیرنرمال مربوط به مادران  $< 35$  سال و ۵۳٫۲۹ درصد از کل موارد غیرنرمال مربوط به مادران  $\geq 35$  سال می‌باشد. تریزومی ۲۱، مقدار ۲۵٫۹۴ درصد از موارد غیرنرمال  $< 35$  سال را به خود اختصاص داده و این رقم در مورد مادران دارای ناهنجاری  $\geq 35$  سال به ۴۵٫۰۲ درصد رسید. در مورد سایر ناهنجاری‌های کروموزومی هم محاسبات مشابه انجام شد که خلاصه نتایج آن طبق جدول شماره ۴ ارایه گردیده است.

جدول ۴: جدول مربوط به میزان بروز انواع ناهنجاری‌های کروموزومی در زیرگروه‌های سنی مورد مطالعه

نوع ناهنجاری/ سن مادر	تریزومی ۲۱ (درصد)	تریزومی ۱۸/۱۳ (درصد)	موزائیسیم (درصد)	69 XXX/XXY (درصد)	ناهنجاری ساختاری (درصد)
$< 35$	۲۵٫۹۴	۹٫۷۲	۲۲٫۱۶	۳٫۲۴	۲۹٫۱۸
$\geq 35$	۴۵٫۰۲	۱۰٫۴۲	۱۶٫۵۸	۰٫۹۴	۱۵٫۶۳

### بحث

در این پژوهش، تعداد ۸۲۴۵ نمونه مایع آمنیوتیک برای غربالگری قبل از تولد با روش کاربوتایپ مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعه جزء اندک مطالعات انجام شده در زمینه اهمیت آزمایشات سیتوزنتیکی قبل از تولد به منظور تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی در کشور ایران می‌باشد. به طور کلی، از این تعداد نمونه بررسی شده در این تحقیق، تعداد ۳۹۶ نمونه دارای ناهنجاری کروموزومی می‌باشند. این تعداد معادل ۴٫۸ درصد کل نمونه‌های مراجعین در فاصله زمانی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۴۰۰ می‌باشد. این رقم مشابه نسبت گزارش شده در مطالعه Ekin و همکاران در سال ۲۰۱۴ در جمعیت ترکیه می‌باشد<sup>[۴]</sup>. حدود ۷۰ درصد نمونه‌های واجد ناهنجاری کروموزومی مورد مطالعه از نوع تعدادی و حدود ۳۰ درصد ناهنجاری‌های کروموزومی از نوع ساختاری هستند. تفاوت زیاد مشاهده شده بین میزان بروز ناهنجاری‌های تعدادی و ساختاری در جنین‌های

اندیکاسیون‌های مختلف به جز در موارد سابقه خانوادگی ناهنجاری‌های تعدادی، غالب ناهنجاری‌های یافت شده در هر اندیکاسیون را شامل می‌شوند. بیشترین تفاوت در مورد زیرگروه غربالگری سرمی غیرنرمال مادر است که ۷۹ درصد موارد غیر نرمال در این گروه از نوع تعدادی و تنها ۲۱ درصد موارد دارای ناهنجاری ساختاری هستند. این اختلاف بسیار زیاد در مورد اندیکاسیون‌های سن بالای مادر، اضطراب مادر و سونوگرافی غیرنرمال به ترتیب صدق می‌کند. تنها مورد استثنای مربوط به اندیکاسیون سابقه خانوادگی می‌باشد. در این زیرگروه حدود ۸۵ درصد موارد غیر نرمال ناهنجاری‌های ساختاری هستند و تنها حدود ۱۵ درصد موارد غیرنرمال این زیرگروه مربوط به ناهنجاری‌های تعدادی می‌شوند. این یافته می‌تواند تایید کننده این موضوع باشد که احتمال تکرار وقوع ناهنجاری‌های ساختاری در خانواده‌هایی با فرزندان ناهنجار قبلی نسبت به ناهنجاری‌های تعدادی بسیار بیشتر است و از جمله دلایل احتمالی آن می‌تواند ناقلیت والدین در بحث ترانسلوکاسیون‌های متعادل باشد. مروری بر سایر مطالعات مشابه در سایر کشورها و مطالعات پیشین کشور ایران در جدول شماره ۵ به همراه خلاصه نتایج نمایش داده شده است (جدول ۵ در انتهای مقاله).

#### نتیجه گیری

با توجه به اینکه در این مطالعه، میزان تقریباً مشابهی از اختلالات کروموزومی در سنین  $<35$  (۴۶،۷۱ درصد) و  $\geq 35$  سال (۵۳،۲۹ درصد) مشاهده گردید، غربالگری برای همه مادران باردار بدون در نظر گرفتن سن آن‌ها دارای اهمیت است و غربالگری و تست‌های تشخیصی سیتوژنتیک باید به همه زنان باردار توصیه گردد. به عنوان مثال، در گروه اندیکاسیون غربالگری سرمی مادری حدود ۴۳ درصد موارد غیر نرمال  $<35$  سال و حدود ۵۷ درصد موارد مربوط به زنان  $\geq 35$  سال می‌باشند. نزدیکی این ارقام شاهد دیگری است بر اینکه غربالگری سرمی مادری تنها در مادران با سنین بالا اهمیت نمی‌یابد و باید برای همه مادران نتایج تست غربالگری با روش‌های تشخیصی سیتوژنتیک تایید گردد. همچنین، علاوه بر ناهنجاری‌های کروموزومی در تریزومی ۲۱ یا سندرم داون، بررسی و غربالگری سایر ناهنجاری‌های تعدادی و ساختاری نیز باید مورد توجه و تاکید بیشتر قرار گیرد. علاوه بر این، با توجه به اینکه در زنان  $<35$  سال اختلالات ساختاری اختلالات غالب هستند، بررسی کلیه کروموزوم‌ها با روش کاریوتایپ توصیه می‌گردد و بررسی‌ها نباید تنها محدود به تعداد اندکی از انیوپلویدی‌های شایع باشند. به علاوه، با توجه به اینکه بیشترین دلیل ارجاع مادران باردار مربوط به اندیکاسیون نتایج غیرنرمال در غربالگری سرمی مادری می‌باشد و نیز با توجه به اینکه فراوانی ناهنجاری‌های کروموزومی در سنین  $<35$  سال و  $\geq 35$  سال آمار و ارقام تقریباً مشابهی

تریزومی‌ها و به خصوص تریزومی ۲۱ رابطه مستقیم مشاهده شده است در زیرگروه سونوگرافی غیر نرمال نیز، بیشترین ناهنجاری یافت شده از نوع تعدادی می‌باشد؛ در مطالعه‌ی Nishiyama و همکاران مشاهده شد که شایع‌ترین ناهنجاری یافت شده در موارد با سونوگرافی غیرنرمال نیز تریزومی ۲۱ می‌باشد که همسو با یافته‌های مطالعات ماست<sup>[۱۰]</sup>. همچنین؛ همانطور که انتظار می‌رفت، با توجه به اینکه مادران دارای غربالگری غیرنرمال بیشترین تعداد مراجعین را تشکیل داده‌اند، بیشترین درصد نمونه‌های غیرنرمال نیز مربوط به همین گروه می‌باشد و ۶۳،۸۸ درصد از موارد ناهنجار مربوط به این دسته از مراجعین هستند.

از نظر گروه‌بندی سنی، تعداد ۱۸۵ نمونه واجد ناهنجاری کروموزومی مربوط به مادران  $<35$  سال و ۲۱۱ نمونه مربوط به مادران  $\geq 35$  سال می‌باشند. تقسیم‌بندی سنی از این جهت اهمیت دارد که در درجه اول به بررسی رابطه‌ی مستقیم افزایش سن مادری و بروز برخی از انواع ناهنجاری‌های کروموزومی می‌پردازد و از طرفی اهمیت غربالگری‌های پیش از تولد و به خصوص آمنیوسنتز را برای مادران با سن بالا بیش از پیش روشن و تاکید می‌نماید. ۴۶،۷۱ درصد از افراد دارای ناهنجاری در گروه سنی  $<35$  سال و ۵۳،۲۹ درصد در گروه سنی  $\geq 35$  سال قرار می‌گیرند. در جدول شماره ۴ درصد افراد  $<35$  و  $\geq 35$  سال در مورد هریک از اندیکاسیون‌ها به تفکیک نشان داده شد. به طور مثال، حدود ۶۵ درصد موارد با سونوگرافی غیرنرمال در رده‌ی سنی  $<35$  سال هستند. شاید بتوان این موضوع را اینگونه توجیه کرد که درصد بالایی از بارداری‌ها در این رده سنی اتفاق می‌افتد و در نتیجه احتمال وقوع ناهنجاری‌ها با تظاهرات فنوتیپی در جنین در این رده سنی بیشتر است. در گروه سایرین ۷۹ درصد مراجعین در رده سنی  $<35$  سال هستند. این موضوع احتمالاً بدین خاطر است که افراد بیشتری در این رده سنی برای بارداری خود ابراز نگرانی کرده و درخواست انجام آزمایش می‌دهند؛ این در حالی است که در مورد افراد  $\geq 35$  سال این نگرانی و دغدغه با انجام تست‌های غربالگری بیوشیمیایی پیگیری و پاسخ داده می‌شود. یکی دیگر از یافته‌های مطالعه ما، بررسی میزان وقوع انواع ناهنجاری‌های کروموزومی در دو گروه سنی مذکور می‌باشد. مهم‌ترین یافته در این بخش این است که ۴۵ درصد موارد غیرنرمال  $\geq 35$  سال مربوط به تریزومی ۲۱ می‌باشد و به عبارت دیگر شایع‌ترین اختلال کروموزومی در مادران این رده سنی می‌باشد. این یافته در تایید یافته‌های مطالعات قبلی مبنی بر افزایش وقوع تریزومی‌ها و به خصوص تریزومی ۲۱ با افزایش سن مادر می‌باشد<sup>[۱۱]</sup>. نتایج مطالعه‌ی Zhu و همکاران (۲۰۱۶) نیز این موضوع را بار دیگر تصدیق می‌نماید<sup>[۱۱]</sup>. این در حالی است که در مادران  $<35$  سال شایع‌ترین ناهنجاری یافت شده مربوط به ناهنجاری‌های ساختاری با ۲۹،۱۸ درصد کل موارد غیرنرمال می‌باشد. یافته‌ی قابل توجه دیگر این است که در بین

Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2018. 38(1): p. 38-41.

6. Nicolaides KH, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenatal diagnosis*, 2011. 31(1): p. 7-15.

7. Yang YH, et al., The Korean collaborative study on 11,000 prenatal genetic amniocentesis. *Yonsei Medical Journal*, 1999. 40(5): p. 460-466.

8. Van Dyke D, et al., The frequency and mutation rate of balanced autosomal rearrangements in man estimated from prenatal genetic studies for advanced maternal age. *American journal of human genetics*, 1983. 35(2): p. 301-308.

9. Rostami P, et al., Prenatal screening for aneuploidies using QF-PCR and karyotyping: A comprehensive study in Iranian population. *Archives of Iranian medicine*, 2015. 18(5): p. 296-303.

10. Nishiyama M, et al., Chromosome abnormalities diagnosed in utero: a Japanese study of 28 983 amniotic fluid specimens collected before 22 weeks gestations. *Journal of human genetics*, 2015. 60(3): p. 133-137.

11. Zhu Y, et al., A multicenter study of fetal chromosomal abnormalities in Chinese women of advanced maternal age. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016. 55(3): p. 379-384.

12. Gadsboll K, et al., Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: a graphical presentation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2020. 99(6): p. 722-730.

13. Norton ME, et al., Effects of changes in prenatal aneuploidy screening policies in an integrated health care system. *Obstetrics & Gynecology*, 2013. 121(2 PART 1): p. 265-271.

14. Huafeng L, et al., Cytogenetic analysis of amniotic fluid cells in 4206 cases of high-risk pregnant women. *Iranian Journal of Public Health*, 2019. 48(1): p. 126-131.

15. Younesi S, et al., Karyotype analysis of amniotic fluid cells and report of chromosomal abnormalities in 15,401 cases of Iranian women. *Scientific Reports*, 2021. 11(1): p. 1-10.

16. Behjati F, et al., Frequency of Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities in Amniotic Fluid of Pregnant Women. *Sarem Journal of Medical research*, 2019. 4(3): p. 129-134.

دارد، مادران باردار باید همگی تست‌های غربالگری را انجام داده و موارد پرخطر برای انجام تست‌های تشخیصی سیتوژنتیک ارجاع داده شوند؛ همانطور که سیاست‌های کشورهای پیشرفته در زمینه سلامت بارداری نیز مبنی بر تاکید انجام این آزمایشات برای همه مادران باردار بدون در نظر گرفتن سن می‌باشد [۱۲، ۱۳].

#### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه متخصصان و پزشکانی که بیماران را به آزمایشگاه سیتوژنتیک ارجاع دادند، از کارکنان آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان صارم و خانواده‌های ارجاعی کمال تشکر و قدردانی را داریم.

#### تاییدیه اخلاقی

این طرح با کد اخلاقی SRI01081409F در انستیتو تحقیقات بیمارستان صارم به تایید رسید.

#### تعارض منافع

تعارض منافی وجود نداشته است.

#### منابع مالی

منابع موردنیاز این مطالعه توسط بیمارستان صارم تامین شده است.

#### منابع

1. Xiao H, et al., Karyotype analysis with amniotic fluid in 12365 pregnant women with indications for genetic amniocentesis and strategies of prenatal diagnosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2016. 36(3): p. 293-296.
2. Ocak Z, et al., Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey: Report of 6124 cases. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2014. 40(1): p. 139-146.
3. Li H, Mao Y, and Jin J, The correlation between maternal age and fetal sex chromosome aneuploidies: a 8-year single institution experience in China. *Molecular Cytogenetics*, 2021. 14(1): p. 1-11.
4. Ekin A, et al., Cytogenetic analysis of 6,142 amniocentesis cases: A 6-year single centre experience. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2014. 34(7): p. 571-575.
5. Tao H, et al., Retrospective analysis of 4761 cases who underwent amniocentesis in southeast China.

جدول شماره ۲: تعداد و نسبت هریک از اندیکاسیون‌های مراجعه نسبت به کل مراجعین و درصد نمونه‌های غیر نرمال کاربوتایپ در هر

اندیکاسیون

اندیکاسیون مراجعه	تعداد	نسبت تعداد به کل افراد وارد شده در مطالعه (درصد)	تعداد افراد غیر نرمال	نسبت افراد غیرنرمال به کل افراد مراجعه کننده برای هر اندیکاسیون (درصد)	درصد مادران زیر ۳۵ سال در هر اندیکاسیون (درصد)	درصد مادران بالای ۳۵ سال در هر اندیکاسیون (درصد)
غربالگری غیرنرمال سرمی مادری	۶۳۱۳	۷۶,۵۷	۲۵۳	۴	۴۳,۰۹	۵۶,۹۱
سن بالای مادر	۸۶۹	۱۰,۵۴	۴۱	۴,۷۱	۰	۱۰۰
سونوگرافی غیرنرمال	۴۳۶	۵,۲۹	۴۳	۹,۸۶	۶۵,۱۲	۳۴,۸۸
سابقه خانوادگی	۴۱۶	۵,۰۴	۳۹	۹,۳۷	۷۹,۴۸	۲۰,۵۲
سایر دلایل	۲۱۱	۲,۵۶	۲۰	۹,۴۷	۸۵	۱۵
کل افراد	۸۲۴۵	۱۰۰	۳۹۶			

جدول ۵: مرور مطالعات قبلی در جمعیت‌های کشورهای مختلف به همراه خلاصه ای از نتایج هر مطالعه.

گزارش‌ها	تعداد نمونه‌ها	درصد ناهنجاری کروموزومی (درصد)	درصد ناهنجاری تعدادی (درصد)	درصد ناهنجاری ساختاری (درصد)	شایع ترین ناهنجاری ساختاری	شایع ترین ناهنجاری تعدادی	رایج ترین اندیکاسیون مراجعه مادران باردار	جمعیت مورد مطالعه
Xiao و همکاران <sup>[۱۱]</sup>	۱۲۳۶۵	۳,۴۶	۴۶,۵	۵۳,۵	تریزومی ۲۱	ترانسلوکاسیون	غربالگری غیرنرمال سرمی مادری	چین
Huafeng Li و همکاران <sup>[۱۴]</sup>	۴۲۰۶	۸,۵۴	۶۴,۵۳		تریزومی ۲۱	جابجایی رابرتسونین	غربالگری غیرنرمال سرمی مادری	چین
Zhu و همکاران <sup>[۱۱]</sup>	۴۶۲۵۸	۱,۵	۹۳,۹	۶,۱	تریزومی ۲۱	ترانسلوکاسیون	سن بالای مادر	چین
Ekin و همکاران <sup>[۴]</sup>	۶۱۴۲	۴,۷	۷۱,۲	۲۸,۸	تریزومی ۲۱	ترانسلوکاسیون دو طرفه	غربالگری غیرنرمال سرمی مادری	ترکیه
Nishiyama و همکاران <sup>[۱۰]</sup>	۲۸۹۸۳	۶	۷۵,۶	۲۴,۴	تریزومی ۲۱	تغییرات متعادل ساختاری	سن بالای مادر	ژاپن
Younesi و همکاران <sup>[۱۵]</sup>	۱۵۴۰۱	۷,۲	۵۹,۸	۲۴,۷	تریزومی ۲۱	ذکر نشده	سن بالای مادر	ایران
Behjati و همکاران <sup>[۱۶]</sup>	۶۲۹۸	۵,۱	۶۹,۸	۳۰,۲	تریزومی ۲۱	ذکر نشده	غربالگری غیرنرمال سرمی مادری	ایران
Current study	۸۲۴۵	۴,۸	۷۰,۴۵	۲۹,۵۵	تریزومی ۲۱	ترانسلوکاسیون متعادل	غربالگری غیرنرمال سرمی مادری	ایران (مطالعه‌ی حاضر)