SJRM SAREM JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE

eISSN: 2476-3470; Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2019;4(3):129-134

Frequency of Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities in Amniotic Fluid of Pregnant Women

ARTICLE INFO

Article Type
Original research

Authors
Behjati F.* *PhD*,
Bagherizadeh E.[1] *MSc*,
Abdi A.[1] *BSc*,
Ghadami E.[1] *MSc*,
Mousavi F.[1] *MSc*,
Saedi E.[1] *MSc*,
Mohammadkhani N.[1] *MSc*,
Vand-Rajabpour F.[1] *PhD*,
Shafaghati Y.[1] *MD*

How to cite this article
Behjati F, Bagherizadeh E, Abdi A, Ghadami E, Mousavi F, Saedi E, Mohammadkhani N, Vand-Rajabpour F, Shafaghati Y. Frequency of Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities in Amniotic Fluid of Pregnant Women. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2019;3(4):129-134.

*Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Research Institute, Tehran, Iran
[1]Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Research Institute, Tehran, Iran

Correspondence
Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111
Phone: +98 (21) 44670888
Fax: +98 (21) 44670432
fbehjati@gmail.com

Article History
Received: March 11, 2019
Accepted: July 25, 2019
ePublished: October 15, 2019

ABSTRACT

Aims Aminosynthesis is used as a powerful method to identify fetuses with chromosomal abnormalities. In this method, routine karyotyping and the gold standard method is used. The purpose of this study was to evaluate the frequency of prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in amniotic fluid during 2006-2017 in women referred to Sarem Women's Hospital.

Materials & Methods In this experimental study, a total of 6298 amniotic fluid samples from pregnant women referred to Sarem Women's Hospital diagnosed high-risk were collected after genetic counseling from 2006 to 2017 and were chromosomally evaluated using standard cytogenetic and GTG bonding methods.

Findings Frequency of referral indications included maternal serum screening 70.8%, advanced maternal age 14.3%, abnormal sonograghy 5.1%, positive history of chromosomal diseases and rearrangements 3.4%, maternal anxiety 1.5% and other 5.0%. The total rate of chromosome abnormality was 5.1%. Chromosomal abnormalities rate for each group was: history of chromosomal rearrangements and diseases 11.2%, abnormal sonograghy 9.7%, advanced maternal age 5.3%, abnormal maternal serum screening test 4.4%, anxiety 2.2%, and other referrals was 5.7%.

Conclusion Parents who are carriers for chromosomal rearrangements and women with foetal abnormal ultrasonic findings have great risks for chromosomal disorders in their fetuses. This study, as well as others, emphasizes the significance of karyotyping in pregnant woman with abnormal maternal serum screening test, advanced maternal age, history of chromosome abnormality, and abnormal sonograghy.

Keywords Amniocentesis; Prenatal Diagnosis; Chromosomal Abnormality; Genetic Counseling

CITATION LINKS

[1] Wang PH, Cheng MH. Amniotic fluid cytokines predict pregnancy outcome: ... [2] An overview of a 30-year experience with amniocentesis in a single tertiary medical ... [3] Prenatal diagnosis and ... [4] Structural chromosomal anomalies detected by prenatal genetic ... [5] RThe Korean collaborative study on 11,000 prenatal ... [6] The frequency and mutation rate of balanced autosomal rearrangements in man estimated from prenatal genetic studies for advanced ... [7] Prenatal screening for aneuploidies using QF-PCR and karyotyping: A comprehensive study ... [8] Prenatal cytogenetic diagnosis in ... [9] Results of cytogenetic analysis of 521 amniotic fluid cell cultures (amniocenteses) ... [10] . Professional guidelines for clinical cytogenetics prenatal diagnosis best ... [11] Integration of prenatal diagnosis of genetic diseases into medical ... [12] Frequencies of chromosomal abnormalities at amniocentesis: Over 20 years of cytogenetic ... [13] Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey: Report of ... [14] Cytogenetic Analysis for Fetal Chromosomal Abnormalities by Amniocentesis : Review of over 40,000 consecutive cases in ... [15] Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the ... [16] Clinical and cytogenetic findings on 31,615 mid-... [17] Prenatal screening of cytogenetic anomalies – a ... [18] Clinical analysis of prenatal cytogenetic diagnoses: Four-year experience ... [19] Cytogenetic Analysis in 3,503 Cases of Midtrimester Amniocentesis: ... [20] Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis; ... [21] Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: Report of ... [22] Cytogenetic analysis of amniotic fluid cells in 4206 cases of ... [23] European guidelines for constitutional ... [24] Heterochromatin: molecular ... [25] Detection of chromosome aberrations in the second trimester using genetic amniocentesis: ...

Copyright© 2019, ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms.

فراوانی تشخیص قبل از تولد ناهنجاری‌های کروموزومی در مایع آمنیوتیک زنان باردار

فرخنده بهجتی* PhD
پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، پژوهشگاه صارم، تهران، ایران
ایمان باقری‌زاده MSc
پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، پژوهشگاه صارم، تهران، ایران
اکرم عبدی BSc
پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، پژوهشگاه صارم، تهران، ایران
انسیه قدمی MSc
پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، پژوهشگاه صارم، تهران، ایران
فهیمه موسوی MSc
پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، پژوهشگاه صارم، تهران، ایران
الهام ساعدی MSc
پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، پژوهشگاه صارم، تهران، ایران
نسرین محمدخانی MSc
پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، پژوهشگاه صارم، تهران، ایران
فاطمه وند رجب‌پور PhD
پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، پژوهشگاه صارم، تهران، ایران
یوسف شفقتی MD
پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، پژوهشگاه صارم، تهران، ایران

چکیده
اهداف: آمینوسنتز به‌عنوان یک روش قدرتمند برای شناسایی جنین‌های دارای ناهنجاری‌های کروموزمی کاربرد دارد. در این روش از بررسی کاریوتایپ به‌صورت روتین و روش استاندارد طلایی استفاده می‌شود. هدف این مطالعه، بررسی فراوانی تشخیص قبل از تولد ناهنجاری‌های کروموزومی در مایع آمنیوتیک طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۶ در زنان مراجعه‌کننده به بیمارستان زنان صارم بود.
مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۶ در مجموع ۶۲۹۸ نمونه مایع آمنیوتیک از مادران باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان زنان صارم که پس از مشاوره ژنتیک دارای ریسک بالا تشخیص داده شدند، مایع آمنیوتیک گرفته شد و با روش استاندارد سیتوژنتیک و GTGبانداینگ تحت بررسی کروموزومی قرار گرفت.
یافته‌ها: فراوانی اندیکاسیون‌های ارجاعی به ترتیب شامل غربالگری سرم مادری با ۷۰/۸%، سن افزایش‌یافته مادری با ۱۴/۳%، سونوگرافی غیرطبیعی با ۵/۱%، سابقه مثبت بیماری‌ها و بازآرایی‌های کروموزومی با ۳/۴%، اضطراب مادر با ۱/۵% و سایر موارد با ۵/۰% بود که در کل ۵/۱% نمونه‌ها نتایج کروموزومی غیرطبیعی داشتند. درصد ناهنجاری و بازآرایی‌های کروموزومی، برای سابقه مثبت بیماری و ناهنجاری‌های کروموزومی ۱۱/۲%، سونوگرافی غیرطبیعی ۹/۷%، سن افزایش‌یافته مادری ۵/۳%، ، غربالگری غیرطبیعی سرم مادری ۴/۴%، اضطراب مادری ۲/۲% و برای سایر موارد ۵/۷% بود.
نتیجه‌گیری: والدین ناقل بازآرایی‌های کروموزومی و مادران باردار با سونوگرافی غیرطبیعی ریسک بالایی برای داشتن جنینی با اختلالات کروموزومی دارند. این مطالعه مانند سایر مطالعات، بر اهمیت انجام کاریوتایپ در موارد مشکوک به‌ویژه در مادران با سابقه ناهنجاری کروموزومی در خانواده، نتایج غیرطبیعی تست مارکرهای سرم مادری، سن افزایش‌یافته مادری و سونوگرافی غیرطبیعی تاکید می‌نماید.

کلیدواژه‌ها: آمینوسنتز، تشخیص پیش از تولد، ناهنجاری‌های کروموزومی، مشاوره ژنتیک

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۰۳
*نویسنده مسئول: fbehjati@gmail.com

مقدمه
تشخیص قبل از تولد (PND) امروزه به‌طور وسیعی گسترش یافته و کسب اطلاعات ژنتیک مهم جنین را تسهیل کرده است. تشخیص قبل از تولد آنیوپلوئیدی‌های کروموزومی با استفاده از روش‌های سیتوژنتیک استاندارد انجام می‌شود. تا به امروز، تکنیک‌های متعددی برای غربالگری و تشخیص قبل از تولد معرفی شده‌اند. با استفاده از آزمون‌های غربالگری جدید که قادر به شناسایی بارداری‌های با ریسک بالا هستند، بسیاری از سندروم‌ها قبل از تولد قابل شناسایی هستند. در اواخر دهه ۱۹۶۰ و اوایل دهه ۱۹۷۰، تکنیک آمینوسنتز برای تشخیص‌های ژنتیک در بیماران با ریسک بالا، معرفی شد[1]. امروزه، با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در مرحله غربالگری که با استفاده از بررسی نشانگرهای سرمی مادری، اُلتراسونوگرافی، DNA آزاد جنینی در خون مادری و افزایش آگاهی در مورد ناهنجاری‌های کودکان حاصل از آلودگی‌های محیطی و افزایش سن مادران انجام می‌شود، بر اهمیت آمینوسنتز افزوده شده است[2]. ناهنجاری‌های کروموزومی متفاوتی در ارتباط با ناهنجاری‌های جنینی در سونوگرافی مشاهده می‌شود (جدول ۱).

جدول ۱) ناهنجاری‌های کروموزومی گزارش‌شده مرتبط با ناهنجاری‌های ساختاری سونوگرافی در جنین

ناهنجاری سونوگرافی جنینی	ناهنجاری کروموزومی
هیدروپس غیرایمن، او ادما (oedema)، اسسیتز (ascites)	45,X
سیستیک هیگروما	45,X؛ تریزومی ۲۱
افزایش ضخامت چین پوستی	تریزومی ۲۱؛ 45,X
شکل غیرطبیعی سر، دولیکوسفالی	تریزومی ۱۸؛ ۲۱
میکروسفالی	4p-؛ 5p-؛ 18q؛ تریزومی 4p
هیدروسفالی	تریپلوئیدی
هولوپروزنسفالی	تریزومی 13q؛ 18؛ 1q؛ 3p؛ 5q؛ 22q
کیست کوروئید پلکسوس	تریزومی ۱۸
آژنزی کورپوس کالوزوم	تریزومی ۱۸
شکاف صورت	تریزومی ۱۳؛ 4p-
آترزی دوازدهه (حباب مضاعف)	تریزومی ۲۱
آمفالوسل	تریزومی ۱۳؛ ۱۸
نقایص کاردیوواسکولار مانند نقص دیواره بین‌بطنی و بین‌دهلیزی (ASD/VSD)	تریزومی ۱۳؛ ۱۸؛ ۲۱، تریپلوئیدی
افیوژن پلورال	تریزومی ۲۱
ناهنجاری‌های کلیوی به‌ویژه اوروپاتی انسدادی	تریزومی ۱۸؛ ۱۳
سینداکتیلی (چسبیدن انگشتان) و پلی‌داکتیلی (انگشت اضافه)	تریپلوئیدی، تریزومی ۱۳
آپلازی شست/ رادیوس	سندروم فانکونی، 13q
انگشتان چسبیده (Clasped/overlapping fingers)	تریزومی ۱۸
عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی (IUGR)	4p-؛ 5p-؛ تریزومی ۱۸؛ تریپلوئیدی
فتق دیافراگم (دیافراگماتیک هرنیا)	تریزومی ۱۸؛ ایزوکروموزوم 12p

باید به این نکته توجه داشت که اندیکاسیون‌های مذکور، همه دلایل ارجاعی مایع آمنیون به جهت آنالیز سیتوژنتیک را در بر نمی‌گیرد[3]. اخیراً در تشخیص پیش از تولد، تکنیک‌های مولکولی جدید امکان جوابدهی سریع برای برخی از ناهنجاری‌های کروموزومی انتخاب‌شده را فراهم آورده‌اند، ولی با این حال هنوز تکنیک‌های سیتوژنتیک به‌عنوان روش تشخیصی طلایی (Gold Standard) محسوب می‌شوند که قادر به شناسایی هر گونه ناهنجاری

کروموزومی هستند. با استفاده از مطالعات سیتوژنتیک کلاسیک، نه‌تنها آنیوپلوئیدی‌های رایج قابل شناسایی‌اند، بلکه حتی بازآرایی‌های ساختاری نیز قابل تشخیص‌اند. بررسی‌های سیتوژنتیک کلاسیک حتی با رزولوشن پایین برای تایید نتایج حاصل از روش‌های مولکولی مورد نیاز است[4].

گزارش‌های متعددی در ایران و جهان در مورد تجربیات آزمایشگاه‌های سیتوژنتیک متمرکز بر تشخیص قبل از تولد وجود دارد که در آنها تست غیرطبیعی مارکرهای سرمی مادری، رایج‌ترین دلیل ارجاعات آمنیوسنتز هستند[2, 5-7]. مرتبه دوم و سوم را سن افزایش‌یافته مادری و سونوگرافی غیرطبیعی به خود اختصاص داده‌اند[7, 8]. دو مورد گزارش مربوط به ایران براساس جست‌وجوی ما یافت شده که بسیار محدود است. گزارش اول مربوط به سال ۱۹۹۹ است که نتایج سیتوژنتیک مربوط به ۵۲۱ نمونه از مایع آمنیوتیک را در بر می‌گیرد و ۷/۲% موارد دارای ناهنجاری کروموزومی بودند[9]. در سال ۲۰۱۵، مطالعه دوم با تعداد ۴۰۵۸ نمونه که ۴۰۳۷ نمونه آن مربوط به مایع آمنیوتیک است انجام شده است. در مطالعه مذکور ۴/۰۹% موارد با روش‌های کاریوتایپینگ و ۳/۴۲% موارد با روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز فلوئورسانس کمی (QF-PCR) دارای ناهنجاری کروموزومی تشخیص داده شدند[7]. هدف مطالعه حاضر، بررسی فراوانی تشخیص قبل از تولد ناهنجاری‌های کروموزومی در مایع آمنیوتیک طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۶ در زنان مراجعه‌کننده به بیمارستان زنان صارم بود.

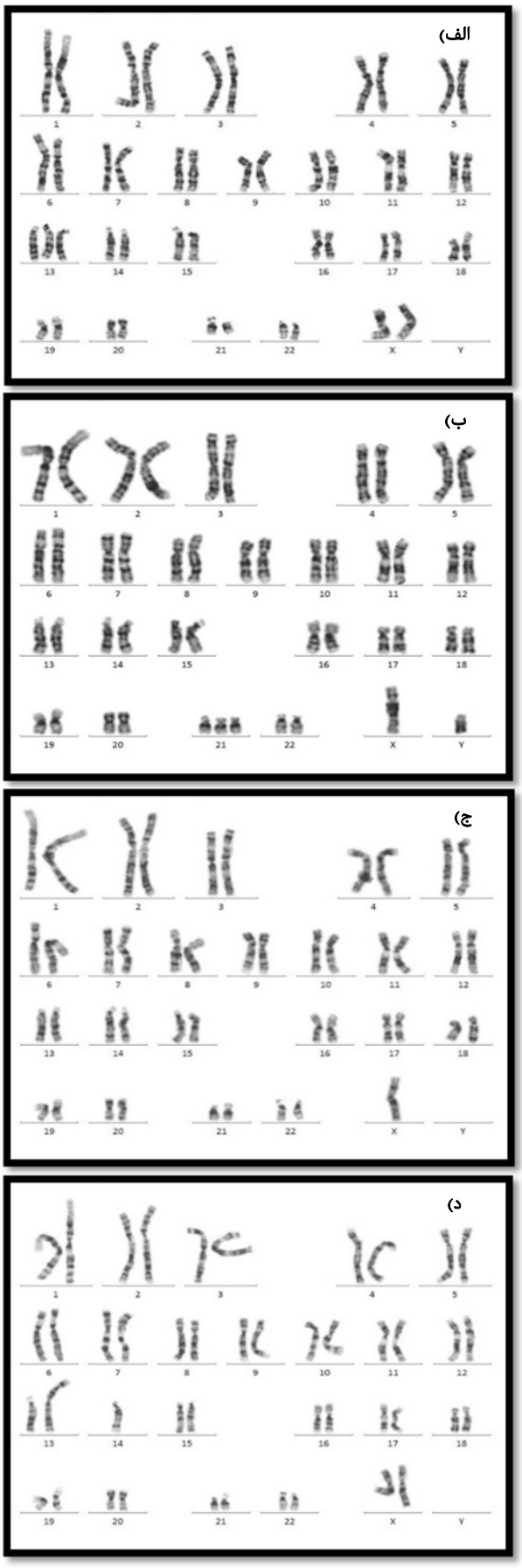
مواد و روش‌ها

۶۲۹۸ مایع آمنیون حاصل از آمینوسنتز بارداری‌های پُرخطر به آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان صارم طی سال‌های ۱۳۸۵ الی ۱۳۹۶ ارجاع شدند. همه مادران مراجعه‌کننده در ابتدا مورد مشاوره ژنتیکی قرار گرفتند و در این مرحله سابقه خانوادگی مادر و پدر بررسی و ثبت شد. برای انجام آنالیزهای کروموزومی، غالباً مادرانِ دارای یکی از ۶ اندیکاسیون موجود در دستورالعمل‌ها ارجاع شدند که این اندیکاسیون‌ها شامل موارد؛ ۱) تست غربالگری غیرطبیعی در مارکرهای سرمی مادری، ۲) سن افزایش‌یافته مادر، ۳) سونوگرافی غیرطبیعی، ۴) استرس مادر، ۵) سابقه مثبت اختلال‌های کروموزومی در خانواده و والدین و ۶) موارد دیگر شامل سقط، سابقه خانوادگی مثبت داشتن فرزند مبتلا در خانواده، فرزند فوت‌شده قبلی، مواجهه با عناصر پُرخطر و مرده‌زایی بودند[10].

جدول ۲) توزیع فراوانی مطلق و نسبی اندیکاسیون‌های بالینی در کل نمونه‌ها و میزان ناهنجاری‌های کروموزومی در هر اندیکاسیون (اعداد داخل پرانتز درصد هستند)

اندیکاسیون بالینی	فراوانی ناهنجاری‌های کروموزومی در هر اندیکاسیون	فراوانی نسبت به کل نمونه‌ها
تست غربالگری غیرطبیعی مارکرهای سرمی مادر	۱۹۸ (۴/۴)	۴۴۵۷ (۷۰/۸)
سن افزایش‌یافته مادر	۴۸ (۵/۳)	۸۹۸ (۱۴/۳)
سونوگرافی غیرطبیعی	۳۱ (۹/۷)	۳۱۹ (۵/۱)
تاریخچه مثبت بازآرایی‌ها و بیماری‌های کروموزومی	۲۴ (۱۱/۲)	۲۱۴ (۳/۴)
نگرانی و اضطراب	۲ (۲/۲)	۹۲ (۱/۵)
موارد دیگر (غیراختصاصی برای اختلالات کروموزومی)*	۱۸ (۵/۷)	۳۱۸ (۵/۰)
مجموع	۳۲۱ (۵/۱)	۶۲۹۸ (۱۰۰)

*موارد دیگر شامل سقط جنین، سابقه فرزند غیرطبیعی در خانواده، فرزند فوت‌شده قبلی، قرارگرفتن در معرض مواد پرخطر و سابقه مرده‌زایی



شکل ۱) نمونه‌ای از ناهنجاری‌های کروموزومی مشاهده‌شده: الف) تریزومی ۱۳، ب) تریزومی ۲۱، ج) سندروم ترنر، د) ترانسلوکاسیون رابرتسونین (q10;q10) (13;14)

با استفاده از محیط کشت کامل آمینو مکس (AminoMAX)، برای هر نمونه مایع آمنیون، در اکثر موارد ۳ کشت تهیه شد. در زمان مناسبی که تعداد سلول‌ها به میزان مورد قبولی رسیده باشد، روی سلول‌های کشت‌شده برداشت صورت گرفت و در ادامه مرحله GTGباندینگ انجام شد. در صورت ضرورت، Cباندینگ، رنگ‌آمیزی مناطق سازمان‌دهی هسته (NOR staining) و تکنیک هیبریداسیون فلوئورسانس درجا (FISH) نیز صورت گرفت. در نهایت نتیجه متافازهای کروموزومی با استفاده از میکروسکوپ نوری به‌دقت مورد بررسی قرار گرفت و گزارش نتایج براساس دستورالعمل‌های استاندارد و بین‌المللی (ISCN) تهیه شد. فراوانی ناهنجاری‌های کروموزومی (تعدادی و ساختاری) و همه اطلاعات مربوط به اندیکاسیون‌های ارجاعی براساس برنامه اکسل مورد محاسبه قرار گرفت.

یافته‌ها

کلیه نمونه‌های ارجاع‌شده با ۹۹/۵% موفقیت کشت شدند. مدت‌زمان گزارش‌دهی به‌طور متوسط ۱۴ روز بود. سن مادران باردار بین ۱۶ الی ۵۷ سال بود. در زمان آمینوسنتز، سن بارداری برای مادران بین ۱۳ الی ۳۳ هفته بود. در مجموع، ۶۲۹۸ نمونه مایع آمنیون به‌منظور تشخیص پیش از تولد به آزمایشگاه ارجاع داده شدند. بیشترین فراوانی اندیکاسیون‌های ارجاعی به ترتیب مربوط به تست غربالگری غیرطبیعی مارکرهای سرمی مادر، سن افزایش‌یافته مادر، سونوگرافی غیرطبیعی، تاریخچه مثبت بازآرایی‌ها و بیماری‌های کروموزومی و نگرانی و اضطراب بود. از این میزان، ۵/۱%، نتایج غیرطبیعی داشتند. میزان ناهنجاری‌های کروموزومی برای تک‌تک اندیکاسیون‌ها بدین قرار بود: ۴/۴% تست مارکر سرمی مادری، ۵/۳% سن افزایش‌یافته مادر، ۹/۷% سونوگرافی غیرطبیعی، ۱۱/۲% تاریخچه مثبت بازآرایی و بیماری‌های کروموزوم، ۲/۲% اضطراب مادری و ۵/۷% موارد دیگر (جدول ۲).

طبق یافته‌های سیتوژنتیک، تعداد ۳۱۷۲ نمونه (۵۰/۴%) دارای کاریوتایپ XY، تعداد ۳۱۲۶ نمونه (۴۹/۶%) دارای کاریوتایپ XX و تعداد ۷۸ جنین (۱/۲%) دارای واژگونی کروموزوم ۹ (واریانت نرمال در جمعیت) بودند. از تعداد ۳۲۱ نمونه با کاریوتایپ غیرطبیعی، تعداد ۲۲۴ نمونه (۶۹/۸%) ناهنجاری تعدادی و تعداد ۹۷ نمونه (۳۰/۲%) ناهنجاری ساختاری داشتند. آنیوپلوئیدی کروموزوم ۲۱ با ۳۹% فراوانی شایع‌ترین ناهنجاری دیده‌شده بود (شکل ۱).

میزان ناهنجاری‌های کروموزومی ۵/۱% گزارش شد. از بین ناهنجاری‌های تعدادی، تریزومی ۲۱ شایع‌ترین بود و در مراتب بعدی تریزومی ۱۸ و ناهنجاری‌های کروموزوم‌های جنسی جای گرفتند.

بحث

بیش از ۲۰ سال است که امکان تشخیص پیش از تولد با کمک آنالیزهای سیتوژنتیک به‌عنوان یک روش قابل اطمینان برای زوج‌هایی با ریسک بالای داشتن فرزند مبتلا به ناهنجاری‌های کروموزومی وجود دارد[11, 12]. به هر حال، امروزه این روش به‌عنوان یک روش تشخیصی قدرتمند برای شناسایی ناهنجاری‌های کروموزومی به‌طور وسیع کاربرد دارد. مطالعات دیگر نشان می‌دهند که نتایج غیرطبیعی تست غربالگری مارکرهای سرم مادری دلیل اصلی ارجاع مادران بابت تشخیص پیش از تولد اختلالات کروموزومی است. در مطالعه حاضر نیز اندیکاسیون تست غربالگری مارکرهای سرم مادری فراوان‌ترین علت ارجاع مادران بود. تست غربالگری سرم مادری به‌عنوان اندیکاسیون غالب آمینوسنتز بین متخصصین زنان محسوب می‌شود[7, 13-17]. همچنین در این مطالعه، بیشترین میزان اختلالات کروموزومی مربوط به مادران با سابقه مثبت بازآرایی‌ها و بیماری‌های کروموزومی (۱۱/۲%) و مادران با سونوگرافی غیرطبیعی (۹/۷%) بود. بنابراین سابقه خانوادگی داشتن فرزندی با اختلالات کروموزومی و بررسی‌های دقیق سونوگرافی جنین، دو اندیکاسیون مهم در این مطالعه هستند. به همین منوال، میزان غیرطبیعی تست غربالگری مارکرهای سرم مادری ۴/۴%، سن افزایش‌یافته مادری ۵/۳% و موارد دیگر (بدون اندیکاسیون مشخص) ۵/۷% را به خود اختصاص دادند. این یافته نشان می‌دهد که اندیکاسیون‌های غیراختصاصی تشخیص پیش از تولد نیز به اندازه تست غربالگری سرم مادری و سن افزایش‌یافته مادری دارای اهمیت هستند که از جمله می‌توان به مرده‌زایی، سابقه فرزند فوت‌شده و سقط اشاره کرد.

طبق مطالعات پیشین، میزان بروز ناهنجاری‌های کروموزومی در تست تشخیص پیش از تولد بین یک الی ۶/۷% متغیر است[15, 18-21]. میزان ناهنجاری‌های دیده‌شده در این مطالعه، ۵/۱% بود که از این میزان، ۶۹/۸% آن را ناهنجاری‌های تعدادی تشکیل می‌داد. بین ناهنجاری‌های تعدادی کروموزومی، تریزومی ۲۱، ۳۸/۹% را به خود اختصاص داد که البته دو مورد آن موزاییسم سندروم داون بودند. ۱۰/۹% دارای کروموزوم ۱۸ اضافی (سندروم ادوارد) و ۰/۹% موارد موزاییسم با کروموزوم ۸ اضافی بودند. بنابراین مطابق با یافته مطالعه دیگر، در نمونه‌های بررسی‌شده در این مرکز، اختلالات تعدادی کروموزومی با ۶۹/۸% میزان قابل توجهی را در تشخیص پیش از تولد به خود اختصاص داده‌اند و این بیان‌کننده اهمیت پژوهش‌های سیتوژنتیک در جنین است[22].

جدول ۳) مقایسه گزارشات مختلف در مورد میزان ناهنجاری‌های کروموزومی با مطالعه حاضر

گزارشات قبلی	تعداد نمونه‌ها	درصد ناهنجاری کروموزومی یافت‌شده	تکنیک‌های مورد استفاده	محل انجام آزمایشات
کریمی‌نژاد و همکاران (۱۹۹۹)[9]	۵۲۱	۲/۷	کاریوتایپینگ	ایران
تسنگ و همکاران (۲۰۰۶)[25]	۷۰۲۸	۲/۹	کاریوتایپینگ	تایوان
کارائوگوز و همکاران (۲۰۰۶)[15]	٦٠٤١	۳/۰	کاریوتایپینگ	ترکیه
هان و همکاران (۲۰۰۸)[16]	۳۱٦۱۵	۳/۱	کاریوتایپینگ	کره
چانگ و همکاران (۲۰۱۲)[2]	١٦٧٤٩	۲/۷	کاریوتایپینگ	تایوان
اوکاک و همکاران (۲۰۱۴)[13]	٦١٢٤	۳/٦	کاریوتایپینگ	ترکیه
ژانگ و همکاران (۲۰۱۷)[14]	٤٠٢٠٨	۳/۳٦	کاریوتایپینگ	چین
رستمی و همکاران (۲۰۱۵)[7]	٤٠٥٨	٤/۱۱	کاریوتایپینگ و QF-PCR	ایران
لی و همکاران (۲۰۱۹)[22]	٤٢٠٦	۸/٥٤	کاریوتایپینگ	چین
مطالعه حاضر	٦٢٩٨	٥/۱	کاریوتایپینگ	ایران

در مقابل، ناهنجاری‌های ساختاری کروموزومی ۳۰/۲% موارد دارای ناهنجاری را شامل می‌شدند که جابه‌جایی‌های متعادل، واژگونی و جابه‌جایی رابرتسونین، شایع‌ترین‌ها بودند (به ترتیب ۱۲/۸%، ۷/۵% و ۴/۷%). ناهنجاری‌های تعدادی کروموزوم‌های جنسی، ۱۰% موارد

را شامل می‌شدند که فراوان‌ترین آنها به ترتیب شامل سندروم ترنر، تریپل X، سندروم کلاین‌فلتر و 47,XYY بودند. به‌علاوه، ۱۹ مورد دارای دو رده سلولی XX/XY بودند که آلودگی به سلول مادری در نظر گرفته شد، ولی بررسی سونوگرافی جنین پیشنهاد پیگیری‌های بعدی بارداری را داشت. در گزارش حاضر، ۷۸ مورد واژگونی p11q13 کروموزوم ۹ (۱/۲%) دیده شد، ولی از آنجایی که طبق دستورالعمل انجمن ژنتیک انسانی اروپا (ESHG) این یک واریانت نرمال با فراوانی ۱ الی ۳% در جمعیت است، در نتایج کاریوتایپ افراد نیز گزارش نشد[23, 24].

درصد ناهنجاری‌های کروموزومی در این مطالعه ۵/۱% گزارش شد و این یافته قابل مقایسه با گزارشات قبلی است که در جدول ۳ آورده شده است[2, 15, 16, 22]. در دو مطالعه مربوط به ایران از یک تا چندین روش استفاده شده است که شامل کاریوتایپ و QF-PCR می‌شوند. علت مراجعه بیماران در مطالعه ۱۹۹۹ به‌طور ویژه سن افزایش‌یافته مادری و در جایگاه دوم، سابقه داشتن فرزند قبلی مبتلا به ناهنجاری کروموزومی ذکر شده است که این به‌دلیل نبود یا رایج‌نبودن تست غربالگری سرم مادری در گذشته است[9]. در حالی که در مطالعه دیگر در سال ۲۰۱۵، بیشترین دلیل مراجعه، نتایج غیرطبیعی تست سرم مادری و سپس سن افزایش‌یافته مادری است و این یافته با نتایج این مطالعه مطابقت دارد[7]. هر کدام از تکنیک‌های کاریوتایپ و ارزیابی تست غربالگری سرم مادری برای بررسی جنین‌ها با بیشترین دلیل مراجعات، به‌عنوان روش قدرتمندی برای زنان باردار پیشنهاد می‌شود.

این یافته‌ها، یک پایگاه داده‌ای برای متخصصین زنان فراهم می‌آورد تا اطلاعات جامع‌تر و مشاوره دقیق‌تری به زوجین برای تصمیم‌گیری در مورد تولد فرزندان خود ارایه دهند.

نتیجه‌گیری

در تشخیص پیش از تولد، فراوان‌ترین اندیکاسیون برای ارجاع، تست غربالگری سرم مادری است و این موضوع بر اهمیت انجام آمینوسنتز برای مادران باردار با ریسک بالای اختلالات کروموزومی تاکید می‌کند. همچنین بیشترین میزان ناهنجاری در موارد مراجعه‌کننده به‌دلیل سابقه خانوادگی مثبت اختلالات و بیماری‌های کروموزومی و سونوگرافی غیرطبیعی دیده شده است. این دو اندیکاسیون به عنوان اندیکاسیون‌های قدرتمند در تشخیص پیش از تولد پیشنهاد می‌شوند.

در کل، مطالعه حاضر بر اهمیت انجام کاریوتایپ در مادران دارای اندیکاسیون‌های تشخیص پیش از تولد یا هر گونه یافته غیرطبیعی در دوران بارداری تاکید می‌کند و همانند سایر پژوهش‌ها، تکنیک کاریوتایپ را به‌عنوان تکنیک استاندارد طلایی در تشخیص پیش از تولد مطرح می‌نماید. به علاوه، تست‌های سیتوژنتیک در تشخیص پیش از تولد را به‌عنوان راهی برای پیشگیری از داشتن فرزند مبتلا و استرس‌های روحی- روانی عنوان می‌کند.

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: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است .

تعارض منافع: تعارض منافعی وجود نداشته است.

سهم نویسندگان: فرخنده بهجتی (نویسنده اول)، روش‌شناس (۲۰%)؛ ایمان باقری‌زاده (نویسنده دوم)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر اصلی/پژوهشگر کمکی (۳۰%)؛ اکرم عبدی (نویسنده سوم)، پژوهشگر کمکی (۵%)؛ انسیه قدمی (نویسنده چهارم)، پژوهشگر کمکی (۵%)؛ فهیمه موسوی (نویسنده پنجم)، پژوهشگر کمکی (۵%)؛ الهام ساعدی (نویسنده ششم)، پژوهشگر کمکی (۵%)؛ نسرین محمدخانی (نویسنده هفتم)، پژوهشگر کمکی (۵%)؛ فاطمه وندرجب‌پور (نویسنده هشتم)، تحلیل‌گر آماری (۱۰%)؛ یوسف شفقتی (نویسنده نهم)، نگارنده بحث (۱۵%)

منابع مالی: توسط بیمارستان صارم تامین شده است.

منابع

1- Wang PH, Cheng MH. Amniotic fluid cytokines predict pregnancy outcome: Myth or reality?. J Chin Med Assoc. 2009;72(12):617-8.

2- Chang YW, Chang CM, Sung PL, Yang MJ, Li WH, Li HY, et al. An overview of a 30-year experience with amniocentesis in a single tertiary medical center in Taiwan. Taiwan J Obstet Gynecol. 2012;51(2):206-11.

3- Lilford RL. Prenatal diagnosis and prognosis. UK: Butterworth-Heinemann Ltd; 1990.

4- Farcaş S1, Crişan CD, Andreescu N, Stoian M, Motoc AG. Structural chromosomal anomalies detected by prenatal genetic diagnosis: our experience. Rom J Morphol Embryol. 2013;54(2):377-83.

5- Yang YH, Ju KS, Kim SB, Cho YH, Lee JH, Lee SH, et al. The Korean collaborative study on 11,000 prenatal genetic amniocentesis. Yonsei Med J. 1999;40(5):460.

6- Van Dyke,' DL, Weiss L, Roberson JR, Babu VR. The frequency and mutation rate of balanced autosomal rearrangements in man estimated from prenatal genetic studies for advanced maternal age. Am J Hum Genet. 1983;35(2):301-8.

7- Rostami P, Valizadegan S, Ghalandary M, Mehrjouy MM, Esmail-Nia G, Khalili S, et al. Prenatal screening for aneuploidies using QF-PCR and karyotyping: A comprehensive study in iranian population. Arch Iran Med. 2015;18(5):296-303.

8- Hsieh FJ, Ko TM, Tseng LH, Chang LS, Pan MF, Chuang SM, et al. Prenatal cytogenetic diagnosis in amniocentesis. J Formos Med Assoc. 1992;91(3):276-82.

9- Karimi-Nejad AA, Lashgarian N, Karimi-Nejad MH. Results of cytogenetic analysis of 521 amniotic fluid cell cultures (amniocenteses) performed in Iran. Med J Islam Repub Iran. 1999;13(3):161-6. [Persian]

10- ACC Professional Standards Committee. Professional guidelines for clinical cytogenetics prenatal diagnosis best practice guidelines (2009). American: ACC Professional Standards Committee; 2009.

11- Dallaire L. Integration of prenatal diagnosis of genetic diseases into medical practice. Can Med Assoc J. 1976;115(8):713-4. [French]

12- Caron L, Tihy F, Dallaire L. Frequencies of chromosomal abnormalities at amniocentesis: Over 20 years of cytogenetic analyses in one laboratory. Am J Med Genetics. 1999;82(2):149-54.

13- Ocak Z, Özlü T, Yazıcıoğlu HF, Özyurt O, Aygün M. Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey : Report of 6124 cases. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(1):139-46.

14- Zhang S, Yin M, Xu JZ, Lei CX, Wu JP, Sun XX, et al. Cytogenetic Analysis for Fetal Chromosomal Abnormalities by Amniocentesis : Review of over 40,000 consecutive cases in a single center. Reprodutive Dev Med. 2017;1(2):84-8.

15- Karaoguz MY, Bal F, Yakut T, Ercelen NO, Ergun MA, Gokcen AB, et al. Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the Turkish collaborative study. Genet Couns.

2006;17(2):219-30.
16- Han S-H, An J-W, Jeong G-Y, Yoon H-R, Lee A, Yang Y-H, et al. Clinical and cytogenetic findings on 31,615 mid-trimester amniocenteses. Korean J Lab Med. 2008;28(5):378-85.
17- Sheth F, Rahman M, Liehr T, Desai M, Patel B, Modi C, et al. Prenatal screening of cytogenetic anomalies – a Western Indian experience. BMC Pregnancy Childbirth. 2015;15:90.
18- Taehan Sanbuinkwa Hakhoe. JY, Kim SH, Kim JS, Ahn SM, Seo EJ, Yoo HW, et al. Clinical analysis of prenatal cytogenetic diagnoses: Four-year experience at asan medical center. Korean J Obstet Gynecol. 2004;47(3):487-94.
19- Park IY, Shin JC, Kim SC, Ahn HY, Moon HB, Park CH, et al. Cytogenetic Analysis in 3,503 Cases of Midtrimester Amniocentesis: CUMC Experience (II). Korean J Obstet Gynecol. 2004;47(1):96-103.
20- No authors listed. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis; Safety and accuracy. JAMA. 1976;236(13):1471-6.
21- Simpson NE, Dallaire L, Miller JR, Siminovich L, Hamerton JL, Miller J, et al. Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: Report of a collaborative study. Can Med Assoc J. 1976;115(8):739-48.
22- Li H, Li Y, Zhao R, Zhang Y. Cytogenetic analysis of amniotic fluid cells in 4206 cases of high-risk pregnant women. Iran J Public Health. 2019;48(1):126-31.
23- Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. Eur J Hum Genet. 2019;27(1):1-16.
24- Verma R. Heterochromatin: molecular and structural aspects. Am J Hum Genet. 1989;44(6):906.
25- Tseng JJ, Chou MM, Lo FC, Lai HY, Chen MH, Ho ES. Detection of chromosome aberrations in the second trimester using genetic amniocentesis: Experience during 1995-2004. Taiwan J Obstet Gynecol. 2006;45(1):39-41.