

رابطه بین اندازه ضخامت چین گردنی در سه ماهه اول بارداری و سندرم داون

محمدعلی الهی فر^۱، محسن حسن‌زاده^۲، حمید دهمرده^۳، آرمین الهی فر^۳

۱. استادیار رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان

۲. دستیار تخصصی رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان

۳. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان

چکیده

زمینه و هدف: آنومالی‌های مختلف به‌ویژه سندرم داون با ایجاد معلولیت ذهنی و رفتاری سبب تحمیل بار عاطفی و مالی سنگین به خانواده‌ها و جامعه می‌گردند. هدف از این مطالعه ارزیابی ارزش اندازه ضخامت چین گردنی یا Nuchal Translucency (NT) در تشخیص سندرم داون در سه ماهه اول بارداری می‌باشد.

مواد و روش کار: این مطالعه آینده‌نگر با بررسی ۱۰۲ خانم باردار ۱۷-۴۴ سال با حاملگی ۱۱ الی ۱۳ هفته و ۳ روز، در یک کلینیک رادیولوژی خصوصی در زاهدان در فاصله زمانی آبان ماه ۸۷ تا تیرماه ۸۹ انجام گرفت، همه جنین‌ها توسط یک متخصص رادیولوژی سونوگرافی شده، NT و طول سری-دمی آن‌ها اندازه‌گیری شد و بعد از تولد همه نوزادان توسط متخصص اطفال معاینه شدند و موارد مشکوک سندرم داون با آزمایش کاریوتیپ تشخیص قطعی گشتند.

یافته‌ها: میانگین میزان NT ۱/۶۲ میلی‌متر بود. در خانم‌های بیشتر از ۳۵ سال مقدار NT بیشتر از ۱/۷ میلی‌متر و در خانم‌های بیشتر از ۴۰ سال بین ۳/۱ تا ۳/۸ میلی‌متر بود، از ۷ مورد سندرم داون تشخیصی پس از تولد، ۶ مورد دارای NT بالای ۹۵ درصد نرمال بودند و از ۷ مادر دارای نوزاد مبتلا ۴ نفر سن بالاتر از ۳۵ سال داشتند.

نتیجه‌گیری: با اندازه‌گیری NT در هفته‌های ۱۱ تا ۱۳ حاملگی و در نظر گرفتن ریسک فاکتورهای پایه می‌توان احتمال سندرم داون را بررسی و برای موارد پرخطر ارزیابی‌های تشخیصی لازم را انجام داد. [م ت ع پ ز، ۱۳(۱):-]

کلیدواژه‌ها: سندرم داون، ضخامت لوسنسی چین گردنی، تریستری اول

مقدمه

تریستری‌ها شایع‌ترین نوع اختلالات کروموزومی هستند و شایع‌ترین آن‌ها تریستری ۲۱ می‌باشد که تحت عنوان سندرم داون نام‌گذاری شده است.^۱ بیماران مبتلا به سندرم داون به‌طور معمول دارای عقب‌ماندگی ذهنی هستند.^۲ فراوانی این سندرم در ایران یک مورد در هر ۸۱۴ تولد زنده است،^۳ مبتلایان به سندرم داون در بدو تولد با علائمی نظیر عقب‌ماندگی ذهنی و رشدی و ویژگی‌های خاص چهره تشخیص داده می‌شوند^۴ و با بررسی کروموزومی تشخیص بیماری در آن‌ها قطعی می‌گردد.^۵ امروزه با پیشرفت علوم می‌توان ابتدا با استفاده از روش‌های غربالگری غیرتهاجمی و ارزان قیمت، بارداری‌های پرخطر را مشخص نموده و سپس با استفاده از روش‌های تشخیصی دیگر ابتلا یا عدم ابتلای جنین را تشخیص داد.^۶ از جمله این روش‌ها به‌دست آوردن اندازه ضخامت لوسنسی چین گردنی یا Nuchal Translucency (NT) در سه ماهه اول بارداری است (تصویر ۱).

افزایش ضخامت NT ناشی از تجمع مایع در این محل است، هر چند جهت این افزایش ضخامت علل مختلفی نظیر مشکلات قلبی یا لنفاوی و آنمی مطرح شده است، اما این معیار با بیماری‌های کروموزومی نزدیکی زیادی دارد. NT با اندازه‌گیری ترانس آبدومینال یا در مواردی با اندازه‌گیری ترانس واژینال در مقطع سائیتال و درحالت قرارگیری ختنی کردن جنین اندازه‌گیری می‌شود. NT در هفته ۱۱ حاملگی تا ۲ میلی‌متر می‌تواند نرمال باشد و اندازه آن در هفته ۱۲ الی ۱۳ حاملگی ۱/۷ میلی‌متر در صدک ۵۰ درصد و در صدک ۹۵ درصد، ۲/۸ میلی‌متر می‌باشد. در صورت بالا بودن NT بیشتر از ۹۵ درصد نرمال نسبت به سن حاملگی، می‌توان به کمک سایر روش‌های آزمایشگاهی و تشخیص به‌موقع سندرم داون ختم حاملگی را در سه ماهه اول بارداری انجام داد، طبق محاسبات انجام شده دقت NT جهت تشخیص سندرم داون ۷۵ درصد می‌باشد.^۷

اولین بار در سال ۱۹۹۰ در لندن غربالگری سه ماهه اول بارداری جهت تشخیص سندرم داون انجام شد،^۸ بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند که بروز سندرم داون با سن مادر در هنگام بارداری ارتباط خطی مستقیم تا ۳۰ سالگی داشته^۹ و پس از آن شیوع آن به‌طور تصاعدی بالا رفته و در سن ۴۰ سال به بالا، بیشتر از سایر سنین مشاهده می‌شود. به‌علاوه ابتلا به سندرم داون در نوزادان متولد شده از مادران معتاد به مواد مخدر و سیگار بیشتر مشاهده می‌شود.

این مطالعه با هدف ارزیابی ارزش اندازه‌گیری NT توسط سونوگرافی جهت غربالگری و تشخیص زودهنگام سندرم داون صورت گرفت.



تصویر ۱: نمونه قرارگیری جنین جهت مناسبه ضخامت لوسنسی پشت گردن

روش کار

بود. بیشترین مقادیر NT و بیشترین موارد سندرم داون در گروه‌های سنی بالای ۳۵ سال مشاهده شد.

جدول ۱: توزیع NT و موارد سندرم داون بر حسب گروه‌های سنی مادران

NT(mm) Mean±SD	موارد سندرم داون	تعداد	گروه بندی سنی
۱/۴۰±۰/۱۸	۱	۱۱	زیر ۲۰ سال
۱/۴۵±۰/۱۵	۰	۲۸	۲۰ - ۲۴
۱/۴۶±۰/۱۷	۰	۲۳	۲۵ - ۲۹
۱/۵۸±۰/۱۶	۲	۲۱	۳۰ - ۳۴
۱/۷۳±۰/۱۸	۳	۱۲	۳۵ - ۳۹
۳/۲±۰/۲۰	۱	۷	۴۰ - ۴۴
۱/۶۲±۰/۱۸	۷	۱۰۲	جمع کل

میانگین سن حاملگی در این نمونه‌ها ۱۲/۳۵±۰/۷۴ هفته و میانگین طول سری -دمی (CRL) اندازه‌گیری شده برابر ۶۰/۹۵±۱۳/۲۶ میلی‌متر بود.

در این مطالعه حدود ۶۰ درصد مادران سابقه مصرف تنباکو داشتند و ۶ نفر از ۷ مادر با نوزاد مبتلا به سندرم داون دارای سابقه مصرف تنباکو بودند. لازم به ذکر است که هر ۴ مادر با نوزاد مبتلا به سندرم داون و سن بالای ۳۵ دارای سابقه مصرف تنباکو بودند و هم‌چنین ۲ نفر از ۳ مادر زیر ۳۵ سال و دارای نوزاد مبتلا به سندرم داون نیز سابقه مصرف تنباکو داشتند. حساسیت این روش در تشخیص موارد سندرم داون در افراد مورد مطالعه ۸۶ درصد با ویژگی ۱۰۰ درصد بود.

بحث

بر اساس نتایج به‌دست آمده از این مطالعه با اندازه‌گیری NT در سه ماهه اول بارداری می‌توان با دقت بالایی ابتلا جنین به سندرم داون را پیش‌بینی نمود. هم‌چنین بین افزایش سن مادر و مصرف سیگار توسط مادر و نیز اندازه NT جنین رابطه مستقیمی وجود دارد. در این مطالعه ۷ مورد سندرم داون تشخیص داده شد که از این میان ۸۶ درصد دارای افزایش NT در سه ماه اول حاملگی بودند. ۵۷ درصد نوزادان مبتلا به سندرم داون از مادران بالای ۳۵ سال و ۴۳ درصد نوزاد از مادران زیر ۳۵ سال متولد شدند. ۶ نفر از ۷ مادر با نوزاد مبتلا به سندرم داون دارای سابقه مصرف تنباکو (۸۶٪) بودند. میزان حساسیت تشخیصی NT در این مطالعه جهت تشخیص موارد سندرم داون ۸۶ درصد با ویژگی ۱۰۰ درصد بود.

فرزندان با آنومالی‌های مادرزادی سبب تحمیل بار اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی سنگینی به خانواده و جامعه می‌شوند.^{۱۱} حدود ۲۰ درصد از کل جنین‌هایی که تشکیل می‌شوند و حدود ۰/۵ الی ۱ درصد از نوزادان نیز مبتلا به اختلالات کروموزومی هستند. یکی از متداول‌ترین این نوع ناهنجاری‌ها سندرم داون با فراوانی یک در هر ۶۵۰-۷۰۰ نوزاد است.^{۱۱} اگرچه سن مادر در هنگام بارداری ارتباط مستقیمی با وجود سندرم داون در جنین دارد؛ اما ۶۰ درصد از نوزادان مبتلا به این بیماری از مادران زیر ۳۵ سال به دنیا می‌آیند. لذا برای تشخیص زودرس بیماری‌های مادرزادی باید تمام خانم‌های باردار در نظر گرفته شوند.^۹ در مطالعه Nicolaidis در سال ۲۰۰۴ به بررسی NT و سایر مارکرهای سونوگرافی سه ماهه اول بارداری جهت شناسایی بیماری‌های

این مطالعه آینده‌نگر با روش نمونه‌گیری تصادفی بر روی ۱۰۲ نفر از زنان باردار با سن حاملگی ۱۱ تا ۱۳ هفته و ۳ روز که از آبان ۱۳۸۷ تا تیرماه ۱۳۸۹ به یک کلینیک رادیولوژی خصوصی در زاهدان مراجعه کردند صورت گرفت. سن حاملگی در محدوده ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز (برحسب مقیاس طول سری -دمی) و رضایت آگاهانه به‌عنوان معیارهای ورود به مطالعه در نظر گرفته شدند. ۱۱۰ خانم باردار دارای معیارهای ورود به مطالعه و علاقمند به شرکت در پژوهش به‌طور تصادفی برای شرکت در پژوهش انتخاب شدند که از این میان ۸ نفر به دلایلی مانند سقط، زایمان در شهری دیگر و عدم دسترسی به مادر و نوزاد و عدم همکاری واحدهای مورد پژوهش از مطالعه خارج شدند.

در ابتدا شرایط مطالعه برای همه شرکت‌کنندگان توضیح داده و از آن‌ها رضایت‌نامه کتبی آگاهانه گرفته شد. به‌منظور ثبت اطلاعات، پرسشنامه‌ای توسط محقق طراحی گردید که در آن اطلاعات مورد نیاز مانند سن مادر، سن حاملگی، مصرف سیگار و تنباکو یا مواد مخدر ثبت گردید. سپس تمام مراجعین توسط یک متخصص سونوگرافی بررسی و NT و طول سری دمی جنین (CRL) با دستگاه سونوگرافی My lab 40 و پروپ ۳/۵ مگاهرتز اندازه‌گیری و ثبت و بایگانی گردید. مواردی که سن حاملگی برحسب CRL در محدوده معیار ورود به مطالعه قرار داشت مورد بررسی اندازه NT قرار گرفتند. ضخامت NT بین بافت پوست خارجی سطحی جنین و بافت نرم پوشاننده مهره‌ها در حالت سائیتال به‌صورتی که جنین ۳/۴ قطر صفحه نمایش را بگیرد و در بزرگترین اندازه محاسبه گردید و موارد بزرگتر از ۲/۸ میلی‌متر به عنوان مثبت منظور گردیدند. قابل ذکر است سونوگرافی جهت این مادران به‌صورت رایگان انجام پذیرفت و با توجه به نوع مطالعه به بیماران توضیح داده شد که اطلاعات بیماران محرمانه مانده و نتایج مطالعه به صورت جمعی منتشر خواهد شد. پس از تولد، نوزادان متولد شده از مادران شرکت‌کننده در پژوهش به‌منظور تشخیص سندرم داون توسط یک متخصص اطفال مورد بررسی و معاینه قرار گرفتند و نوزادان مشکوک به سندرم داون با توجه به مشکلات ظاهری و تکاملی مورد تشخیص قطعی با آزمایش کاریوتیپ قرار گرفتند.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۲ خانم باردار با سن حاملگی ۱۱-۱۳ هفته و ۵ روز شرکت داشتند. سن مادران باردار ۱۷-۴۴ سال بود. پس از تولد نوزادان و در معاینه توسط متخصص اطفال و با بررسی‌های تکمیلی ۷ مورد سندرم داون تشخیص داده شد که از این میان ۶ بیمار دارای افزایش NT در سه ماه اول حاملگی بودند. چهار نوزاد مبتلا به سندرم داون از مادران بالای ۳۵ سال و ۳ نوزاد از مادران زیر ۳۵ سال متولد شده بودند.

جدول ۱ تعداد و درصد شرکت‌کنندگان در پژوهش را نشان می‌دهد. بیشترین تعداد افراد مورد مطالعه در گروه سنی ۲۴-۲۰ سال قرار داشتند. هم‌چنین نتایج به‌دست آمده از اندازه‌گیری متغیر NT بر حسب گروه‌های سنی مشخص گردیده است، میزان NT ۳/۸-۲/۱ میلی‌متر با میانگین ۱/۶ میلی‌متر

Chasen و همکارانش در سال ۲۰۰۳ در یک طرح تحقیقاتی گسترده با اندازه گیری ترکیبی میزان NT جنین و سن مادری در ۲۱۳۱ زن باردار با سن حاملگی ۱۴-۱۱ هفته موفق به تشخیص ۸۳/۳ درصد از موارد سندرم داون شدند.^{۱۶}

Whitlow و همکارانش نیز در سال ۱۹۹۹ با اندازه گیری NT در زنان باردار با سن حاملگی ۱۴-۱۱ هفته توانستند ۶۵/۲ درصد موارد سندرم داون را تشخیص دهند.^{۱۷} بنابراین می توان استدلال کرد که برای تشخیص موارد مشکوک به سندرم داون، اندازه گیری NT می تواند بسیار سودمند باشد، البته مهارت فرد سونوگرافست در کنار کیفیت مناسب دستگاه سونوگرافی می تواند در ارتقا این روش بسیار موثر باشد.

بر اساس این مطالعه می توان نتیجه گرفت که با اندازه گیری دقیق NT و نیز در نظر گرفتن سن مادر، سن حاملگی، سابقه مصرف سیگار و تنباکو می توان سندرم داون را با دقت بسیار بالایی در سه ماهه اول حاملگی غربالگری کرد، با توجه به این که اکثر مناطق محروم ایران فاقد امکانات مناسب آزمایشگاهی هستند و بیشتر افراد ساکن در این مناطق از عهده مخارج آزمایشات تخصصی بر نمی آیند، لذا بررسی سونوگرافیک NT جنین به عنوان یک ابزار مفید و کارآمد و در عین حال ساده و ارزان و قابل انجام جهت غربالگری مادران حامله در این مناطق پیشنهاد می گردد.

سپاسگزاری

این مطالعه با هزینه شخصی نویسندگان انجام شده است و از نظر مادی و معنوی وابسته به هیچ ارگان و سازمان دولتی نمی باشد.

References

- Bryan H, King-Karen E, Toth-Robert M. Intellectual disability. In: Textbook of psychiatry. 9th ed. New York: Lippincott; 2009: 3446.
- Saadat M, Mehdipour P, Honarbakhsh I. [Radiological study of Down's syndrome in Tehran and Shiraz] Persian. J Qazvin Univ Med Sci 2003; 29: 83-87.
- Farhud DD, Walizadeh DH, Sharif-Kamali M. Congenital malformations and genetic diseases in Iranian infants. Hum Genet 1986; 74: 382-5.
- Atkinson L, Chisholm V, Dickens S, et al. Cognitive coping, affective distress and maternal sensitivity: Mothers of child with Down syndrome. Dev Psychol 1994; 71: 668-676.
- Dey SK, Ghosh S. PCR- based detection of parental origin of extra chromosome 21 in Down syndrome. Hum Genet 2005; 5(3): 183-186.
- Gilmore DH, Aitken DA. Specific diagnostic techniques. In: MJ Whittle, JM Connor. Prenatal diagnosis in obstetric practice. New York: Blackwell Scientific Press; 1989: 1-6.
- Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalitie. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 45-67.
- Schmidt P, Hormansdorfer C, Staboulidou I, et al. Using degree of extremeness instead of multiples of median in first trimester risk assessment for down syndrome-An improved method or just a gimmick in face of political motivations? Arch Gynecol Obstetric 2008; 278(2): 119-24.

کروموزومی پرداخته شده است. این مطالعه نشان می دهد که اندازه NT به-تهنایی قادر به تشخیص ۷۶/۸ درصد موارد تریزومی ۲۱ است.^۷

Schuchter و همکارانش در سال ۲۰۰۱ با اندازه گیری NT به تنهایی در زنان باردار با سن حاملگی ۱۰ تا ۱۳ هفته قادر به تشخیص ۵۷/۹ درصد موارد سندرم داون شدند و با اندازه گیری NT و فاکتورهای سرمی توانستند ۹۴/۷ درصد موارد سندرم داون را تشخیص بدهند،^{۱۲} اگر چه برای تشخیص ناهنجاری های کروموزومی بهتر است از اندازه گیری های سونوگرافیک و سرم مارکرها با یکدیگر استفاده شود؛ اما مطالعات متعددی نشان داده اند که اندازه گیری NT به تنهایی نیز در تشخیص سندرم داون موثر است. چنان که در سال ۲۰۰۱ Wayda و همکارانش به بررسی ترانس واژینال NT در خانم های باردار با سن حاملگی ۱۲-۱۰ هفته پرداختند که در آن پژوهش با در نظر گرفتن حداکثر نرمال ۲/۵ میلی متر و ۳ میلی متر حساسیت NT در تشخیص سندرم داون به ترتیب ۹۶ درصد و ۸۵ درصد بود.^{۱۳} Comas و همکارانش در سال ۲۰۰۲ به بررسی اندازه NT در زنان باردار با سن حاملگی ۱۶-۱۰ هفته پرداختند. هدف آن ها بررسی ارزش تشخیصی اندازه NT به تنهایی در مقایسه با محاسبه NT و سرم مارکرها برای تشخیص سندرم داون بود، حساسیت NT در تشخیص موارد داون به تنهایی ۹۲/۳ درصد با ویژگی ۹۵/۴ درصد بود. محققان به این نتیجه رسیدند جهت تشخیص سندرم داون ارزش NT بسیار بالا است و نیازی به محاسبه سرم مارکرها دیگر نمی باشد.^{۱۴}

Panburana و همکارانش در سال ۲۰۰۱ از طریق اندازه گیری NT در زنان باردار ۱۰ تا ۱۳ هفته توانستند تمامی موارد سندرم داون (۲ مورد) را تشخیص دهند.^{۱۵}

- Simpson JL. Genetic counseling and prenatal diagnosis In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics: Normal and problem pregnancies. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2007: 187-219.
- Cowans NJ. The effect of rhesus status on first-trimester pregnancy screening markers free β human chorionic gonadotropin, pregnancy associated plasma protein-A and nuchal translucency. Prenat Diagn 2009; 29(5): 505-7.
- Connor JM, Ferguson Smith MA. Essential medical genetics. 50th ed. New York: Blackwell Scientific Press; 1997: 116-117.
- Schuchter K, Hafner E, Stangl G, et al. Sequential screening for trisomy 21 by nuchal translucency measurement in the first trimester and maternal serum biochemistry in the second trimester in a low-risk population. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18(1): 23-5.
- Wayda K, Kereszturi A, Orvos H, et al. Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 ; 80(12): 1104-9.
- Comas C, Torrents M, Munoz A, et al. Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening: Should we use any other marker? Obstet Gynecol 2002; 100(4): 648-54.

15. Panburana P, Ajjimakorn S, Tungkajiwangoon P. First-trimester Down syndrome screening by nuchal translucency in a Thai population. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 75(3): 311-312.
16. Chasen ST, Sharma G, Kalish RB and Chervenak FA. First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(2): 149-51.
17. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, et al. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *BJOG* 1999; 106(9): 929-936.

The relationship between measurement of nuchal translucency and Down syndrome during the first trimester of pregnancy

Mohammad A. Elahifar,¹ Mohsen Hasanzadeh,² Hamid Dahmardeh,² Armin Elahifar³

Background: Different anomalies specially down syndrome resulting mental and behavioral disabilities in the patients and results in financial and affective problems in families and societies. The aim of this study was to investigate the diagnostic performance of ultrasound measurement of nuchal translucency (NT) in the diagnosis of fetal anomalies during the first trimester of pregnancy.

Materials and Method: This study was done on 102 pregnant women aged 17-44 who were in 11th-13th weeks and 3 days of gestational age in Zahedan. Ultrasound was done in all of them by the one of the authors and NT and caudal – rostral length (CRL) in their fetus were measured. After delivery cases with Down syndrome were diagnosed by a pediatrician.

Results: The amount of NT was between 1.2 and 3.8 mm with a mean of 1.62 mm. The results in this study showed that in women older than 35years, NT was more than 1.7 mm and in women older than 40 years, it was between 3.1 and 3.8 mm. Out of 7 down syndrome cases diagnosed after birth, 6 cases had high NT and out of 7 mothers with affected children, 4 were older than 35. It has been notified that 6 out of 7 mothers who had affected children had used tobacco before conception. The sensitivity and specificity of this test were 86% and 100% respectively.

Conclusion: By measuring NT during the 11th and 13th weeks of pregnancy and considering the age of the mother, it is possible to predict congenital anomalies especially Down syndrome during the first trimester of pregnancy.

Keywords: Down syndrome, nuchal translucency, first-trimester

1. Assistant Professor of Radiology, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.
2. Resident of Radiology, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.
3. General Physician, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.

Please cite this article as: Elahifar M, Hasanzadeh M, Dahmardeh H, Elahifar A. The relationship between measurement of nuchal translucency and Down syndrome during the first trimester of pregnancy. Zahedan J Res Med Sci (ZJRMS)