

پورتال داخلی



سری اول • شماره نوزدهم • پائیز ۱۳۹۷
شماره سند: 31-1-F3



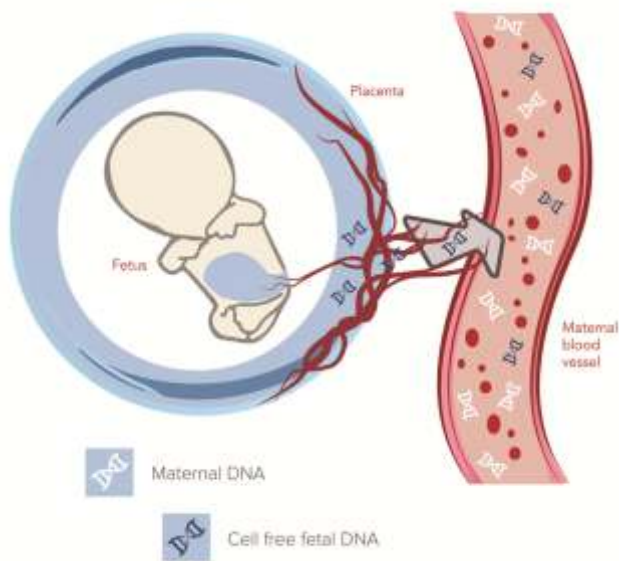
تست غیرتهاجمی تشخیص پیش از تولد
اختلالات کروموزومی
Non Invasive Prenatal Testing (NIPT)
cell free DNA

POWERED BY

illumina®

تست غیرتهاجمی تشخیص پیش از تولد اختلالات کروموزومی

به طور کلی تمرکز برنامه های غربالگری دوران بارداری بر روی تشخیص سندرم داون، $NTDs$ ⁽¹⁾ و دو آنوپلوئیدی اتوزومال دیگر که کمتر شایع هستند یعنی تریزومی ۱۸ (سندرم ادوارد) و تریزومی ۱۳ (سندرم Patau) است. سندرم داون یا تریزومی ۲۱ شایع ترین آنوپلوئیدی در انسان با شیوع تقریباً ۱ در ۸۰۰ است. ۷۰ درصد ناهنجاری های مادرزادی سندرمیک شامل تریزومی ۲۱، ۲۱۸ یا ۲۱۳ و ۱۰ درصد این ناهنجاری ها شامل سندرم ترنر (مونوزومی X) می باشند.



ریسک ابتلا جنین به سندرم داون با افزایش سن زیاد می شود، به طوری که یک خانم ۴۵ ساله دارای ریسک ۱ به ۳۵ است. امروزه پیشرفت های علم پزشکی درمان اکثر مشکلات میتلایان به این سندرم را امکان پذیر ساخته است، به گونه ای که افراد با سندرم داون تا سنین بالا (حدود ۵۵ سالگی) می توانند زندگی کنند.

تریزومی های ۱۸ و ۱۳ نیز مانند سندرم داون در سه ماهه اول و دوم شایع تر از موقع زایمان بوده و به میزان زیادی سقط خود به خودی در آنها اتفاق می افتد. میتلایان به تریزومی ۱۸ و ۱۳ دارای عمر کوتاه مدتی بوده و فقط ۵ تا ۱۰ درصد آنها تا یک سالگی زنده می مانند.

در طی دو دهه اخیر روش های مختلفی شامل اندازه گیری مارکرهای شیمیایی و پارامترهای سونوگرافی و همچنین ترکیب این دو باهم، برای غربالگری سندرم داون ابداع شده است، اما به علت اشکالات موجود در این روش ها، دانشمندان همیشه به دنبال یافتن روش هایی بهتر بودند. بزرگترین ایراد در روش های سنتی غربالگری، درصد بالای نتایج مثبت و منفی کاذب و در تست های تأییدی احتمال سقط جنین به علت تهاجمی بودن روش نمونه گیری است. در روش NIPT بدون نیاز به سلول های بافت جفت (CVS)⁽²⁾ یا نمونه گیری از مایع آمنیوتیک (آمیوسنتز)، از چند میلی لیتر خون وریدی مادر استفاده شده و درصد موارد مثبت و منفی کاذب نیز به میزان کمتر از ۱ درصد کاهش می یابد.

بزرگترین ایراد روش های سنتی غربالگری، درصد بالای نتایج مثبت و منفی کاذب است.

در سال ۱۹۹۷ دانشمندان به وجود DNA جنین در خون زنان بارداری بردند. این کشف مهم که با ردیابی قسمت هایی از کروموزوم Y جنین در سرم مادر توسط Dennis Lo صورت گرفت، اساسی شد برای ظهور روش های غیرتهاجمی تشخیص آنوپلوئیدی ها در دوران بارداری. اصول این روش بر پایه اندازه گیری DNA آزاد در پلاسما مادر (cell free DNA) است که سلول های جفت آزاد می شوند. صاحب نظران، این کشف را انقلابی در علوم پرناتولوژی دانسته و پیش بینی می کنند که در آینده نزدیک با ارزان تر شدن این تست ها جایگزین روش های رایج غربالگری گردد.

روش مولکولی غیرتهاجمی تشخیص آنوپلوئیدی ها

می شود. البته برای افزایش کارایی تست، بهتر است از روش هایی که Whole Genome Sequencing را به کار می برند استفاده شود. این روش اطلاعات مفید تری برای آنالیز نهایی در اختیار می گذارد به طوری که با حفظ صحت، به عمق کمتری از خوانش، حدود یک سوم سایر روش ها، نیاز است. همچنین در پروتکل هایی که در آن PCR

در آزمایش NIPT ابتدا پس از استخراج DNA آزاد در پلاسما مادر که شامل فراگمن های DNA جنین و DNA مادر است با استفاده از آخرین توالی یاب های نسل جدید Next Generation sequencing تعیین توالی شده سپس با استفاده از محاسبات و نقشه برداری های بیوانفورماتیک تعداد کروموزوم های جنین محاسبه

انجام نمی‌شود، ریسک‌های مرتبط با amplification و زمان آماده سازی نمونه کاهش می‌یابد.

باید توجه داشت که هنوز در مورد کسانی که نتیجه تست cell free DNA آنها مثبت (پرخطر) می‌شود باید تست تأییدی مانند CVS یا آمنیوسنتز انجام شود، ولی با توجه به درصد مثبت کاذب بسیار پایین، تعداد مواردی که نیاز به این کار می‌باشد بسیار اندک خواهد بود.

باید توجه داشت که نیمه عمر DNA جنین که وارد خون مادر می‌شود بسیار کوتاه بوده و در کمتر از ۲ ساعت بعد از تولد از خون مادر محو می‌گردد، بنابراین بارداری‌های قبلی اختلالی در نتیجه تست ندارد. برای جلوگیری از کاهش میزان DNA، خون مادر در لوله‌های حاوی ماده مخصوصی گرفته می‌شود که مقدار DNA را ثابت نگه می‌دارد.

مقایسه روش‌های غربالگری سندرم داون

ماهیت روش	سن بارداری	مثبت کاذب	قدرت تشخیص	روش
غیر تهاجمی	۱۱-۱۳ ^{+۶} ۱۵-۲۰ ^{+۶}	۵٪	۷۰٪-۹۰٪	غربالگری با استفاده از مارکرهای شیمیایی خون مادر
غیر تهاجمی	۱۱-۱۳ ^{+۶}	۵٪	۶۰٪-۸۰٪	سونوگرافی NT
تهاجمی (خطر سقط ۱ تا ۲ درصد)	۱۰-۱۳	صفر	> ۹۹٪	CVS
تهاجمی (خطر سقط ۰/۵ تا ۱ درصد)	۱۶-۲۱	صفر	> ۹۹٪	آمنیوسنتز
غیر تهاجمی	از هفته ۱۰	۰/۱٪	> ۹۹/۹٪	NIPT

مزایای تست:

- ◆ غیرتهاجمی بودن، برای انجام آزمایش فقط به چندمیلی لیتر از خون مادر احتیاج است.
- ◆ حساسیت و صحت بالا، مطالعات بر روی جمعیت‌های بزرگ و ویژگی و حساسیت بیشتر از ۹۹ درصد را نشان داده است.
- ◆ تشخیص زود هنگام، آزمایش از هفته دهم بارداری قابل انجام بوده و این زمان به تصمیم‌گیری بهتر کمک می‌کند.

با توجه به بررسی کروموزوم‌های جنسی X و Y در این آزمایش، جنسیت جنین هم با حساسیت حدود ۹۸ درصد قابل تشخیص است.

اگرچه تا سال ۲۰۱۳ اکثر تحقیقات بر روی مفید بودن این تست در مورد بارداری‌های پرخطر انجام گرفته ولی در سال ۲۰۱۴ دو مرکز بسیار معتبر یعنی کالج ژنتیک پزشکی آمریکا (ACMG) و کالج سلطنتی بیماری‌های زنان و زایمان (RCOG) و همچنین پروفیسور Kypros Nicolaides کاربرد NIPT را به عنوان یک تست غربالگری با حساسیت بالا پیشنهاد کرده‌اند. انجمن متخصصین زنان و زایمان آمریکا ACOG و انجمن بین‌المللی تشخیص پیش از تولد ISPD به همراه گروه‌های دیگری از متخصصین، معتقدند که انجام NIPT یکی از انتخاب‌های در دسترس برای همه زنان است.



موارد کاربرد:

- ۱- خانم های بارداری که نتیجه تست غربالگری آنها مثبت شده است.
 - ۲- زنان با سن بیشتر از ۳۵ سال
 - ۳- زنان بارداری که در بررسی های سونوگرافی پرخطر تشخیص داده شده اند.
 - ۴- کسانی که سابقه قبلی حاملگی با اختلالات کروموزومی دارند.
 - ۵- فردی که از طریق IVF باردار شده و یا قبلا سقط جنین تکراری داشته است.
- * به عنوان یک تست غربالگری با قدرت تشخیص بسیار بالا، برای کسانی که نمی خواهند میزان ریسک منفی کاذب، در روش های رایج غربالگری را بپذیرند.
- * یک انتخاب به عنوان یک تست تأییدی برای زنانی که قادر به پذیرش خطر روش های تهاجمی نیستند، و یا از نحوه نمونه گیری در روش های تهاجمی وحشت دارند.
- * یک انتخاب برای مواردی که کشت سلولی با شکست مواجه می شود.

پیشنهادات:

- ۱- خانم های باردار باید قبل از تصمیم گیری در مورد انتخاب روش مورد استفاده برای غربالگری و یا تأیید نتیجه مثبت (پرخطر) در روش های رایج غربالگری، مورد مشاوره قرار گرفته و از مزایا و معایب همه روش های موجود مطلع گردند.
- ۲- کاربرد این تست برای کسانی که از نحوه نمونه گیری روش های تهاجمی وحشت دارند.
- ۳- انجام تست NIPT برای زنانی که نمی توانند خطر سقط در روش های تهاجمی را بپذیرند مانند زنانی که پس از درمان های طولانی و پرهزینه و یا در سنین بالا باردار شده اند.

پانوشت:

1. Neural Tube Defects
2. Basic Pair
3. Chorionic Villus Sampling
4. American College of Medical Genetics and Genomics
5. Royal College of Obstetrics & Gynecology
6. Alpha Feto Protein
7. American Collage of medical Genetic and Genomics
8. Royal Collage of Obstetrics & Gynecology



گروه علمی آزمایشگاه دنا

دکتر مسعود گرشاسبی، دکتر سهیلا سرمدی، دکتر نوید المدنی، دکتر رضا میرزایی،
دکتر پانته آروحانی، دکتر راضیه خالصی، دکتر مهدیه شکری زاده، دکتر محمد رضا حکمت

تهران، آزمایشگاه دنا، خیابان ولیعصر، بین بیمارستان دی و
پل همت، خیابان نیلو، نبش بن بست دوم

تلفن: ۴۳۹۳۶

www.DNA-Lab.ir

