Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 30, No.1, Spring 2020 ORIGINAL ARTICLE

Comparison of noninvasive prenatal testing of cell-free DNA in maternal blood and amniocentesis for evaluation of aneuploidy

***Meisam Akhlaghdoust*[1], *Shahla Chaichian*[2]**
[1] *General Practitioner, Pars Advanced and Minimally Invasive Medical Manners Research Center, Pars Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[2]*Professor, Gynecologist, Minimally Invasive Techniques Research Center in Women, Islamic Azad University Tehran Medical Branch, Tehran*

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-05]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.9.0]
[DOI: 10.29252/iau.30.1.75]

Abstract

Background: The aim of this study was to compare noninvasive prenatal testing (NIPT) of cell-free DNA in maternal blood and amniocentesis in the diagnosis of aneuploidy. This study was designed to evaluate sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of NIPT for detection of aneuploidies compared gold standard test of amniocentesis.
Materials and methods: This cross sectional study performed on Iranian pregnant women (GA≥12 weeks) and candidate for NIPT, referred to the Nilou laboratory in Tehran and 16 provinces of Iran between Aug 2016 and Aug 2018. Analysis study was performed by SPSS version 21.
Results: 11960 pregnant women which candidate for NIPT enrolled in this study and 139 persons detected as high risk for NIPT. The mean (±standard deviation) age of participants was 33.7 ± 6.4 years and 34.4 ± 5.2 years for amniocentesis and NIPT groups, respectively. Specificity of NIPT in the diagnosis of trisomies of T21, T18 and T13 was 99.94%, 99.95% and 99.97% respectively. Failure rate was calculated as 0.27.
Conclusion: Non-invasive prenatal testing has very high sensitivity and specificity for aneuploidies but should not be used as a final diagnosis test.
Keywords: *Amniocentesis, NIPT, Cell-free fetal DNA, Aneuploidies.*

Cited as: Akhlaghdoust M, Chaichian Sh. Comparison of noninvasive prenatal testing of cell-free DNA in maternal blood and amniocentesis for evaluation of Aneuploidy. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2020; 30(1): **75-81.**

Correspondence to: Shahla Chaichian
Tel: *+98 09121303526*
E-mail: shchaichian@iautmu.ac.ir
ORCID ID: 0000-0001-5772-8711
Received: 14 May 2019; **Accepted:** 2 Jul 2019

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۰، شماره ۱، بهار ۹۹، صفحات ۷۵ تا ۸۱

Original Article

مقایسه روش غیرتهاجمی یافتن DNA آزاد جنینی در پلاسمای مادری با روش استاندارد آمنیوسنتز در تشخیص پیش از تولد آنوپلوئیدی

میثم اخلاق دوست[۱]، شهلا چایچیان[۲]

[۱] پزشک عمومی، پژوهشگر مرکز تحقیقات روشهای پیشرفته و کم تهاجمی پزشکی پارس، بیمارستان پارس، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران
[۲]استاد، متخصص زنان و فلوشیپ سرطان های زنان، مرکز تحقیقات روشهای کم تهاجمی در زنان، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *هدف از مطالعه حاضر، مقایسه روش غیرتهاجمی یافتن اسید نوکلئیک آزاد جنینی در پلاسمای مادری(NIPT) با روش استاندارد آمنیوسنتز در تشخیص پیش از تولد آنوپلوئیدی بود. این مطالعه به منظور تعیین حساسیت، ویژگی، صحت، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی و مقایسه آن با روش استاندارد طلایی تشخیصی آمنیوسنتز انجام شد.*

روش بررسی: *مطالعه حاضر از نوع مقطعی است که به مدت دو سال از سال ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۷ بر روی تمام مادران باردار بالای ۱۲ هفته کاندید NIPT که به آزمایشگاه نیلو و ۱۶ استان کشور مراجعه کرده بودند انجام شد. روش نمونه گیری به صورت غیر احتمالی و از نوع متوالی بود. از مادران با ریسک بالای NIPT، تست آمنیوسنتز انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ تحلیل آماری شدند.*

یافته‌ها: *۱۱۹۶۰ نفر زن باردار کاندید NIPT وارد این مطالعه شدند. از این میان، ۱۳۹ نفر به عنوان موارد پرخطر NIPT تعیین شدند و نتایج آن با آمنیوسنتز مقایسه شد. میانگین سنی مادران باردار در دو گروه NIPT و گروه آمنیوسنتز به ترتیب ۵/۲±۳۴/۴ و ۶/۴±۳۳/۷ سال بود. ویژگی NIPT برای سندروم داون، ادوارد و پاتو به ترتیب ۹۹/۹۴، ۹۹/۹۵ و ۹۹/۹۷ درصد بود. میزان نرخ شکست تست ۰/۲۷ محاسبه شد.*

نتیجه‌گیری: *روش غیرتهاجمی یافتن اسید نوکلئیک آزاد جنینی در پلاسمای مادری در ژنتیک زنان ایرانی دارای حساسیت و اختصاصیت بالایی جهت تشخیص آنوپلوئیدی است.*

واژگان کلیدی: *آمنیوسنتز، NIPT، اسید نوکلئیک آزاد جنینی، آنوپلوئیدی.*

مقدمه

غربالگری سندرم داون و سایر ناهنجاری‌های آنوپلوئیدی امروزه به بخش مهمی از مراقبت‌های پیش از زایمان بدل شده است و در سراسر دنیا برای زنان باردار انجام می‌پذیرد (۱). روش آمنیوسنتز به عنوان استاندارد طلایی تشخیصی و یک روش تهاجمی است و شانس سقط ناشی از به کارگیری آن، ۱٪ بیش از احتمال سقط خود به خودی در همان زمان است (۳-۱). از طرف دیگر اغلب زنان باردار از این روش بیم و هراس دارند، پس نیاز به استفاده از یک روش غیر تهاجمی و کم خطر احساس می‌شد (۲).

روش غیرتهاجمی DNA آزاد موجود در گردش خون مادری با منشاء جنینی (Cell free fetal DNA :cffDNA)، نیفتی یا NIPT (non-invasive prenatal testing) توسط Dennis Lo (۱۹۹۷) مطرح شده است (۴-۲). این قطعات از پوسته ریزی سلول‌های سیتوتروفوبلاست جنین به داخل خون مادر منشاء می گیرد (۶-۳). اسید نوکلئیک آزاد جنینی در هفتهٔ ۴ بارداری در خون مادر ظاهر و تا هفته ۹ تا ۱۰ بارداری، غلظت آن به میزان قابل قبولی برای اندازه گیری می‌رسد (۵). همچنین ۴ ساعت بعد از تولد نوزاد از گردش خون وی پاک

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، مرکز تحقیقات روشهای کم تهاجمی در زنان، دکتر شهلا چایچیان (**email**: : shchaichian@iautmu.ac.ir)
ORCID ID: 0000-0001-5772-8711
تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۲/۲۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۴/۱۱

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-05]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.9.0]
[DOI: 10.29252/iau.30.1.75]

می‌شود و قابل تشخیص نیست (۷). بنابراین می‌توان از این افزایش سه ماهه اول بارداری جهت تشخیص قبل از تولد استفاده کرد (۴-۱). NIPT در تعیین اختلالات آنوپلوئیدی شایع، تشخیص فاکتورهای مربوط به ناسازگاری سیستم RhD، تعیین جنسیت از نظر اختلالات ژنتیکی مرتبط با کروموزوم جنسی و تست های اختلالات تک ژنی کاربرد دارد (۷). این تست برای تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی از قبیل تریزومی ۲۱ (سندرم داون) ،تریزومی ۱۸(سندرم ادواردز) و تریزومی ۱۳ (سندرم پاتو) کاربرد دارد، ولی تست تشخیصی نهایی و جایگزین آمنیوسنتز نیست (۱۰-۸). علل‌های مختلفی می‌توانند منجر به مثبت و منفی کاذب شوند و حساسیت و ویژگی تست را تحت تاثیر قرار دهند (۹).

مطالعات متعددی گزارشات متفاوتی از قدرت تشخیص و حساسیت تست ارائه کرده‌اند و مطالعه جامع و متناسب با نژاد و ژنتیک ایرانی تا کنون صورت نگرفته است. هدف از مطالعه حاضر مقایسه روش غیرتهاجمی یافتن DNA آزاد جنینی در پلاسمای مادری با روش استاندارد آمنیوسنتز در تشخیص پیش از تولد آنوپلوئیدی بود. این مطالعه به منظور تعیین حساسیت، ویژگی، صحت، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی و مقایسه آن با روش استاندارد طلایی تشخیصی آمنیوسنتز انجام شد.

مواد و روشها

طراحی مطالعه

در این مطالعه مقطعی، تمام مادران باردار بالای ۱۲ هفته کاندید انجام NIPT که در مدت دو سال از سال ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۷ به آزمایشگاه تشخیص طبی نیلو و آزمایشگاه های طرف قرار داد آزمایشگاه نیلو در ۱۶ استان کشور مراجعه کرده بودند، بررسی شدند. نمونه گیری این تحقیق به صورت غیراحتمالی و از نوع متوالی بود و با توجه به اهمیت تعداد بیشتر نمونه‌ها در ارزیابی قدرت تشخیصی تست مورد نظر و ماهیت نمونه گیری متوالی، تمام افرادی که شرایط لازم را داشتند مورد ارزیابی قرار گرفتند. قبل از نمونه‌گیری اطلاعات دموگرافیک و زمینه‌ای افراد و سابقه آنوپلوئیدی بیماران اخذ و در پرسشنامه طراحی شده ضمیمه وارد شد.

مادران باردار پس از اخذ نمونه خون محیطی به طور مرتب تحت پیگیری بودند تا نتایج سونوگرافی‌های سرپایی در تشخیص بیماری‌های احتمالی و نیز جنسیت در اختیار تحقیق قرار گیرد. تمام افراد وارد شده به مطالعه به قصد اطلاع از وجود بیماری تریزومی در نوزاد تا زمان زایمان و تشخیص قطعی سلامت یا بیماری نوزاد مورد پیگیری بودند. در نهایت افراد با ریسک بالای NIPT، جهت تایید تشخیص تست آمنیوسنتز انجام دادند و نتایج با استفاده از فرمول‌های مربوط به تعیین حساسیت، ویژگی، صحت، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی به دست آمد و مقایسه شد.

معیارهای ورود به مطالعه حاضر شامل سن بارداری ۱۲ هفته، کاندید انجام آمنیوسنتز و داشتن معیارهای انجام NIPT طبق گایدلاین مشترک متخصصین زنان و زایمان آمریکا (ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists) و انجمن طب مادر و جنین (SMFM: The Society for Maternal-Fetal Medicine) در سال ۲۰۱۵ بود (۵). همچنین معیارهای خروج از مطالعه شامل پایان بارداری قبل از موعد زایمان، سقط جنین، سابقه بیماری تریزومی در مادر، بدخیمی‌های مادر، وجود اختلالات ساختاری در سونوگرافی، بارداری بیش از دوقلویی، NT (Nuchal Translucency) بالای ۳ میلی متر، Vanishing twins، تزریق خون طی ۱۲ ماه گذشته، پیوند مغز استخوان، موزائیسم واقعی جنینی و زنان با نمایه توده بدنی بالای ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع بود.

پروتکل این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران مورد ارزیابی و تایید قرار گرفت (IR.IAU.TMU.REC.1395.362). تمام شرکت کنندگان در مطالعه پس از توضیحات کامل مراحل تحقیق و با امضای رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند.

فرایند انجام NIPT

میزان cut-off تعیین شده برای گروه پرخطر در تست NIPT طبق استاندارد انگلستان ۱:۱۵۰ می باشد که این عدد برای این مطالعه کمپانی Sequenom (ساخت کالیفرنیا، آمریکا) عدد ۱:۱۰۰ بوده و در ایران هم عدد ۱:۱۰۰ به عنوان مرز بین منطقه پرخطر و کم خطر برای تست NIPT انتخاب شد. از مادران پیش از انجام آمنیوسنتز ۱۰ میلی‌لیتر خون محیطی جهت انجام تست NIPT اخذ و در لوله‌های Streck (ساخت آمریکا) جمع‌آوری شد. این لوله‌ها دو مزیت دارند: ۱- باعث کاهش لیز گلبولهای سفید می‌شوند، ۲- از نشت اسید نوکلئیک سلولی به داخل پلاسما قبل از جداسازی پلاسما جلوگیری می‌کنند. نشت DNA سلولی به داخل پلاسما با کاهش fetal fraction نمونه و در نتیجه باعث افزایش میزان شکست (failure rate) نتایج می‌شود.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-05]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.9.0]
[DOI: 10.29252/iau.30.1.75]

جدول ۱. مشخصات بیماران در دو گروه NIPT و گروه آمنیوسنتز

مشخصات	تعداد از کل بیماران n (٪)	موارد پر خطر در NIPT n (٪)	P value
سه ماه اول	۴۰۱۱ (٪۳۳/۵)	۵۳ (٪۱/۳۲)	۰/۰۴۶
سه ماه دوم	۷۴۴۹ (٪۶۶/۵)	۸۶ (٪۱/۰۸)	۰/۰۹۱
نسبت فامیلی	۱۲۷۹ (٪۱۰/۷)	۱۷ (٪۱/۳۳)	۰/۰۴۷
بیگانه	۱۰۶۸۱ (٪۸۹/۳)	۱۲۲ (٪۱/۱۴)	۰/۲۱
دوقلویی	۲۰۱ (٪۱/۶۸)	۳ (٪۱/۴۹)	۰/۰۳۵
نوع بارداری			
طبیعی	۱۱۶۵۷ (٪۹۷/۵)	۱۳۲ (٪۱/۱۳)	۰/۱۹
IVF	۳۰۳ (٪۲/۵)	۷ (٪۲/۳۱)	۰/۰۱۸
سن بالای ۳۵	۶۰۱۴ (٪۵۰/۳)	۷۲ (٪۱/۲۰)	۰/۰۹۶

جدول ۲. علت‌های مختلف ارجاع بیماران برای انجام تست NIPT در دو گروه مثبت و منفی

نوع اختلال		تعداد ارجاع n (%)	تعداد ارجاع پر خطر NIPT n (%)	P value
تعداد کل بیماران		۱۱۹۶۰	۱۳۹ (٪۱/۱۶)	
Abnormal Ultra Sound	High NT	۳۷۸ (٪۳/۱۶)	۲۶ (٪۶/۸۸)	۰/۰۱۱
	Hypo plastic or Absent NB	۲۶۱ (٪۲/۱۸)	۹ (٪۳/۴۵)	۰/۰۲۷
FTS*	T21 HR***	۸۷۱ (٪۷/۲۸)	۳۱ (٪۳/۵۶)	۰/۰۲۴
	HR T18	۶۶ (٪۰/۵۵)	۷ (٪۱۰/۶)	۰/۰۰۵
	HR T13	۳۸ (٪۰/۳۲)	۴ (٪۱۰/۵)	۰/۰۰۶
Quad**	HR T21	۲۷۲ (٪۲/۲۷)	۱۰ (٪۳/۶۸)	۰/۰۲۳
	HR T18	۱۶ (٪۰/۱۳)	۱ (٪۶/۲۵)	۰/۰۱۴
FTS	T21 HR***	۱۲۵۹ (٪۱۰/۵)	۲۲ (٪۱/۷۵)	۰/۰۴۳
	HR T18	۲۸۹ (٪۲/۴۴)	۷ (٪۲/۴۲)	۰/۰۳۱
	HR T13	۲۱۹ (٪۱/۸۳)	۸ (٪۳/۶۵)	۰/۰۲۴
Quad	HR T21	۴۸۳ (٪۴/۰۴)	۱۱ (٪۲/۲۸)	۰/۰۳۵
	HR T18	۵۹ (٪۰/۴۹)	۳ (٪۵/۰۸)	۰/۰۱۹
سن بالای ۳۵		۶۰۱۴ (٪۵۰/۳)	۷۲ (٪۱/۲۰)	۰/۰۹۶

**** Low Risk؛ *** High Risk ،** Second Trimester Screening؛* First Trimester Screening

جدول ۳. مشخصات کارآیی تشخیصی تست NIPT در انواع تریزومی ها

نوع پروتکل	تعداد کل بیماران	نرخ اسکرین مثبت	FPR*	مثبت حقیقی	منفی کاذب	DR**	ویژگی	PPV***	شیوع
NIPT (T21)	۱۱۹۶۰	۱۰۷ (٪ ۰/۸۹)	۷ (٪ ۰/۰۵۹)	۱۰۰	۱	۹۹/۰	۹۹/۹۴	٪ ۹۳/۵	۱:۱۱۸
NIPT (T18)	۱۱۹۶۰	۱۹ (٪ ۰/۱۶)	۶ (٪ ۰/۰۵)	۱۳	۱	۹۲/۹	۹۹/۹۵	٪ ۶۸/۴	۱:۸۵۴
NIPT (T13)	۱۱۹۶۰	۱۴ (٪ ۰/۱۲)	۳ (٪ ۰/۰۲۵)	۱۱	۰	۱۰۰	۹۹/۹۷	٪ ۷۸/۶	۱:۱۰۸۷
Total	۱۱۹۶۰	۱۳۸ (٪ ۱/۱۷)	۱۶ (٪ ۰/۱۳۴)						

*** Positive Predictive Value ؛** Detection Rate؛* False Positive Rate

خط مشی و اساس تست NIPT انجام شده برای بررسی اختلالات آنوپلوئیدی بر مبنای اسید نوکلئیک آزاد جنینی با استفاده از متد SSP (Semiconductor Sequencing Platform) بود. پروسه کاری در این تست بدین صورت بود:

۱- روز اول:

- جداسازی پلاسما و استخراج اسید نوکلئیک (حدود ۳ ساعت)
- Automated library construction (حدود ۸ ساعت)
- Automated PCR (library amplification and enrichment) (حدود ۱۳ ساعت و به صورت running overnight انجام شد).

۲- روز دوم:

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-05]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.9.0]
[DOI: 10.29252/iau.30.1.75]

- Library DNA sequencing (حدود ۵ ساعت)
- Automated data analysis (حدود ۳ ساعت)

بنابراین پروسه کاری این تست حدود ۳۵ ساعت و مدت زمان جواب دهی ۳ روز کاری تعیین شد. مدت زمان آماده شدن جواب از نمونه گیری مایع آمنیون تا گزارش کشت کروموزومی کاریوتایپ ۱۲ تا ۱۴ روز طول می‌کشید.

تحلیل داده ها

داده‌های پرسشنامه‌ها در نرم افزارSPSS نسخه ۲۱ وارد شدند و با استفاده از تست‌های پارامتریک حساسیت، ویژگی، صحت و ارزش‌های اخباری برآورد شد. میزان معنی‌داری با در نظر گرفتن P value<۰/۰۵ و دامنه اطمینان ۹۵ ٪ تعیین شد.

یافته‌ها

در کل ۱۱۹۶۰ نفر از زنان باردار کاندید آمنیوسنتز و NIPT در مدت ۲ سال وارد این مطالعه شدند. از این میان ۱۳۹ نفر به عنوان موارد پرخطر NIPT تعیین شدند و در نهایت نتایج تست این ۱۳۹ نفر با آمنیوسنتز به عنوان استاندارد تشخیصی طلایی مقایسه شد. میانگین (± انحراف معیار) سنی مادران باردار در دو گروه NIPT و گروه آمنیوسنتز به ترتیب ۵/۲±۳۴/۴ و ۶/۴±۳۳/۷ سال بود. میانگین سن جنین بر حسب روز در گروه NIPT ۱۵±۱۰۶ روز و در گروه آمنیوسنتز ۲۴±۱۱۱ روز بود. مشخصات بیماران در دو گروه NIPT و گروه آمنیوسنتز در جدول ۱ آمده است.

علت‌های مختلف ارجاع بیماران برای انجام تست NIPT در دو گروه مثبت و منفی در جدول ۲ آمده است. از ۱۰۰ مورد سندرم داونی که در این مطالعه بدست آمد ، ۱ مورد ترانسلوکیشن تریزومی ۲۱ و ۹۹ مورد تریزومی ۲۱ به دست آمد. ۱۱ مورد تریزومی ۱۳ در این مطالعه مشاهده شد که از این میان، ۱ مورد موزائیسم تریزومی ۱۳ و ۱۰ مورد تریزومی ۱۳ مشخص شد.

مشخصات کارآیی تشخیصی تست NIPT در انواع تریزومی-ها و ریسک اختلالات کروموزوم‌های ۲۱، ۱۸ و ۱۳ در جدول ۳ نشان داده شده است. یک مورد سندرم داون به صورت منفی کاذب به دست آمد. یک مورد سندرم کلاین فلتر هم به دست آمد که نتیجه سونوی بیمار پسر بود و نتیجه جنسیت در NIPT که بر مبنای کروموزوم X دختر به دست آمد (یعنی دو کروموزوم X وجود دارد) و بر مبنای کروموزوم Y پسر در آمد، که نتیجه آمنیوسنتز کلاین فلتر (47, XXY) بود. یک مورد سندرم ادوارد به صورت منفی کاذب به دست آمد که حاصل یک بارداری دوقلویی در یک خانم ۴۱ ساله‌ای بود که تست‌های غربالگری سه ماهه اول مشکلی از نظر سونوگرافی نداشت ولی در آنومالی اسکن هفته ۱۸ در یکی از قل‌ها دو عدد کیست کوروئید پلکسوس دو طرفه مشاهده شد که با انجام آمنیوسنتز یکی از قل‌ها سالم و دیگری تریزومی ۱۸ به دست آمد که به احتمال زیاد جفت جنین نرمال قسمت اعظم Fetal fraction نمونه مادر را تشکیل داده و جنین تریزومی ۱۸ قسمت کمتری از قطعات اسید نوکلئیک آزاد سلولی را تشکیل می‌داد.

بحث

به طورکلی، ویژگی تشخیصی NIPT در این مطالعه و بر روی نژاد و ژنتیک ایرانی جهت تشخیص تریزومی ۲۱، ۱۸ و ۱۳ به ترتیب ۹۹/۹۴ ٪، ۹۹/۹۵ ٪ و ۹۹/۹۷ ٪ بود. این مطالعه نشان داد که ارزش تست فوق در گروه پرخطر بیشتر از گروه کم خطر است، که این موضوع با مطالعه بیانچی و همکارانش در آمریکا (۶) هم خوانی دارد، ولی با مطالعه استفانی و همکارانش (۷) و مطالعه سانگ و همکارانش در آمریکا (۸) که تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه از نظر کارآیی وجود ندارد، هم خوانی ندارد.

جدول ۴. مقایسه مشخصات کارآیی آنالیتیک تست NIPT با سایر مطالعات

نام مطالعه	سال	تعداد نمونه	Trisomy 21		Trisomy 18		Trisomy 13	
			DR	FPR	DR	FPR	DR	FPR
مطالعه حاضر	۲۰۱۷	۱۱۹۶۰	٪ ۹۹/۰	٪ ۰/۰۵۹	٪ ۹۲/۹	٪ ۰/۰۵	٪ ۱۰۰	٪ ۰/۰۱۷
Flock, et al [12]	۲۰۱۷	۲۲۲۳	٪ ۱۰۰	٪ ۰/۱۵	٪ ۸۰	٪ ۰/۱۵	٪ ۱۰۰	٪ ۰/۱۵
Jiang, et al [13]	۲۰۱۷	۲۴۸۰	٪ ۹۷/۲	٪ ۰/۱۶	–	–	–	–
Papageorghiou, et al [14]	۲۰۱۶	۴۳۷	٪ ۱۰۰	٪ ۰/۳	٪ ۱۰۰	٪ ۰	٪ ۱۰۰	٪ ۰
Gill MM, et al [15]	۲۰۱۵	۳۷ مطالعه	٪ ۹۹/۲	٪ ۰/۰۹	٪ ۹۶/۳	٪ ۰/۱۳	٪ ۹۱/۰	٪ ۰/۱۳
Liao, et al [16]	۲۰۱۴	۲۲۷۵	٪ ۹۹/۹۴	٪ ۰/۵۳	٪ ۱۰۰	٪ ۰/۷۹	٪ ۱۰۰	٪ ۰

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-05]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.9.0]
[DOI: 10.29252/iau.30.1.75]

این مطالعه یکی از اولین مطالعات در مقیاس بزرگ برای بررسی اختلالات آنوپلوئیدی بر مبنای اسید نوکلئیک آزاد جنینی با استفاده از متدSSP است که می‌تواند مورد استناد برای مطالعات بعدی در دنیا قرار بگیرد. جدول ۴ مقایسه مشخصات کارآیی آنالیتیک تست NIPT مطالعه حاضر با سایر مطالعات را نشان می‌دهد.

نسبت پسر به دختر در سندرم داون در مطالعه حاضر ۱/۴۲ بود، به عبارتی شیوع سندرم داون در پسرها به‌طور معنی داری بیشتر از دخترها است که با مطالعه دی و همکارانش در سال ۲۰۱۳ (۱۱) که این نسبت را ۱/۲۳ به دست آورد هم‌خوانی دارد و به احتمال زیاد به علت نقص در جداشدن و یا تفکیک کروموزومی میتوزی طی فرآیند اسپرماتوژنزیز است (۱۱). درهنگام اسپرماتوژنز، به دلیل تفاوت سایز محسوس بین کروموزوم X و Y، در زمان تفکیک کروموزومی نظم را بیشتر به هم می‌زنند و تفکیک کروموزومی را به نفع تریزومی تغییر می‌دهند (۱۳-۱۱). این مطالعه هم‌چنین نشان داد که ریشه تریزومی ۲۱ بیشتر ناشی از کروموزوم‌های پدری است (۱۴). البته در مردانی که رابطه جنسی زیادی دارند، سکس متوالی می‌تواند به طور غیرمستقیم در تفکیک کروموزومی تاثیر مضری داشته باشد و همین طور در مردان معتاد هم تفکیک کروموزومی دچار مشکل می‌شود (۱۲). از آن طرف، رابطه جنسی کم هم به دلیل بیش از حد رسیدن اسپرم‌ها و یا همان پیری اسپرم‌ها (over-ripeness) می‌تواند در تفکیک کروموزومی تاثیرات مضری داشته باشد (۱۴-۱۲).

یک مورد منفی کاذب دوقلویی به علت سندرم ادوارد در مطالعه حاضر مشاهده شد. از آنجایی که در بسیاری از مطالعات ارزش تشخیصی NIPT در دوقلویی را کمتر از بارداری تک قلویی می‌دانند و از طرف دیگر با وجودی که میزان کل Fetal fraction در بارداری دوقلویی ۱/۶ برابر میزان آن در بارداری تک قلویی است ولی میانگین Fetal fraction در بارداری دوقلویی کمتر از تک قلویی است، در نتیجه به طور متوسط میزان حساسیت تست را ۰/۳ درصد کمتر می‌کند.

همان طور که در جدول ۴ مشاهده می‌شود، بیشترین حجم نمونه مورد مطالعه مربوط به مطالعه حاضر است و DR مطالعه حاضر برای تشخیص تریزومی ۲۱ و ۱۳ بسیار بالا و مناسب است و از مطالعه Jiang بالاتر است. همچنین FPR در مطالعه حاضر از سایر مطالعات کمتر است و به مطالعه Gill و همکارانش مشابه است. Liao و همکارانش، FPR بیشتری در مرور مطالعات مشابه گزارش کرده‌اند.

از یافته‌های این مطالعه نتیجه گیری می‌شود که روش غیرتهاجمی یافتن اسید نوکلئیک آزاد جنینی در پلاسمای مادری در ژنتیک زنان ایرانی دارای حساسیت و اختصاصیت بالایی جهت تشخیص آنوپلوئیدی است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه رشته پزشکی جهت کسب درجه دکترای حرفه ای آقای میثم اخلاق دوست است. از لطف و همکاری جناب آقای دکتر سارنگ یونسی و آزمایشگاه طبی نیلو جهت همکاری در انجام این طرح تحقیقاتی تقدیر و تشکر به عمل می-آید.

REFERENCES

1. Mc Sweeney LC, Monteith C, Kelliher N, Cody F, Tully EC, Dicker P, et al. Changing patterns of invasive fetal diagnostic testing in the era of NIPT. Am J Obstet Gynecol 2018;218:S162-3.

2. Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT)–a systematic review. Prenat Diagn 2017;37:527-39.

3. Sikkema-Raddatz B, Johansson LF, De Boer EN, Boon EM, Suijkerbuijk RF, Bouman K, et al. an online tool for clinical interpretation of non-invasive prenatal testing (NIPT) results. Sci Rep 2016;6:38359.

4. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. New Eng J Med 2015;372:1589-97.

5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion: Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Sci Rep 2015. 640:1-6.

6. Bianchi DW, Wilkins-Haug L. Integration of noninvasive DNA testing for aneuploidy into prenatal care: what has happened since the rubber met the road? Clin Chem 2014;60:78-87.

7. Stephanie CY, Chan KA, Zheng YW, Jiang P, Liao GJ, Sun H, et al. Size-based molecular diagnostics using plasma DNA for noninvasive prenatal testing. Proc Natl Acad Sci U S A 2014;111:8583-8.

8. Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. J Matern Fetal Neonatal Med 2013;26:1180-5.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-05]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.9.0]
[DOI: 10.29252/iau.30.1.75]

9. Wald NJ, Lau KW, Bestwick JP, Old RW, Huttly WJ, Cheng R. Specifying a Gold Standard for the Validation of Fetal Fraction Estimation in Prenatal Screening. Clin Chem 2018;64:1394-9.

10. Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. Prenat Diagn 2016;36:1083-90.

11. Dey M, Sharma S, Aggarwal S. Prenatal screening methods for aneuploidies. North Am J Med Sci 2013;5:182.

12. Flöck A, Tu NC, Rüland A, Holzgreve W, Gembruch U, Geipel A. Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine. Arch Gynecol Obstet 2017;296:923-8.

13. Jiang T, Ding J, Zhang XQ, Zhang XJ, Zhang B, Wang T, et al. Analysis of Down syndrome failed to be diagnosed after prenatal screening: A multicenter study. Medicine 2017;96.

14. Papageorghiou AT, Khalil A, Forman M, Hulme R, Mazey R, Mousa HA, et al. Clinical evaluation of the IONA test: a non-invasive prenatal screening test for trisomies 21, 18 and 13. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47:188-93.

15. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:34-40.

16. Liao GJ, Gronowski AM, Zhao Z. Non-invasive prenatal testing using cell-free fetal DNA in maternal circulation. Clinica Chimica Acta 2014 ;428:44-50.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-05]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.9.0]

[DOI: 10.29252/iau.30.1.75]