

هدف:

هدف از تشخیص پیش تولد ، صرفا شناسایی اختلالات در دوره جنینی و اجازه ختم بارداری در صورت یافتن نقصی در جنین نیست. بلکه اهداف تشخیص پیش از تولد را می توان به این صورت بیان کرد که تشخیص پیش از تولد محدوده ای از انتخابهای آگاهانه برای زوجهای در معرض خطر به دنیا آوردن کودکی با نوعی اختلال را فراهم می کند. اطمینان دادن و کاستن اضطراب خصوصا در بین گروههای پرخطر ، اجازه آغاز بارداری برای زوجهای در معرض خطر داشتن کودکی مبتلا به نوع خاصی از نقص مادرزادی که در غیر این صورت ممکن است از بچه دار شدن منصرف شوند، با علم به اینکه وجود یا فقدان اختلال در جنین را می توان با آزمایش تائید کرد.

اجازه به زوجین جهت اداره مناسب تولد در شرف وقوع کودکی مبتلا به نوعی اختلال ژنتیکی ، از نظر آمادگی و روانی ، اداره بارداری و زایمان و مراقبت پس از تولد و مقدر ساختن درمان جنینهای مبتلا پس از تولد یکی دیگر از اهداف تشخیص پیش از تولد است. این امر ، امروزه برای تعداد بسیار کم ، اما در حال افزایشی از اختلالات مادرزادی امکان پذیر است. به عنوان مثال ، انسداد شدید خروجی مثانه جنین را می توان با سونوگرافی آن شناسایی کرد، رفع انسداد مثانه از طریق شانت گذاری در رحم ، ممکن است جلوی صدمه برگشت ناپذیر به ریه های در حال تکامل را بگیرد و نیز اختلالات کلیوی را کاهش دهد .

تاریخچه:

تشخیص پیش از تولد از سال ۱۹۶۶ آغاز شد که **Steel و Breg** نشان دادند ساختمان کروموزومی یک جنین را می توان با تجزیه و تحلیل سلولهای کشت داده شده از مایع آمنیوتیک تعیین کرد. از آنجا که ارتباط بین سن بالای مادر و افزایش خطر سندرم داون از پیش بخوبی مشخص بود، گزارش آنها مستقیما به پیدایش تشخیص پیش از تولد به عنوان یکی از خدمات پزشکی ، منجر شد .

مشاوره ژنتیکی برای تشخیص پیش از تولد:

والدینی که تشخیص پیش از تولد را مدنظر دارند، نیازمند اطلاعاتی هستند تا درک شرایط را برایشان مقدر سازد و بتوانند برای آن روش رضایت بدهند یا ندهند .مشاوره ژنتیکی مقدماتی افراد کاندیدا برای تشخیص پیش از تولد ، معمولا موارد زیر را شامل می شود: خطر مبتلا بودن جنین به اختلالات ژنتیکی، ماهیت و پیامدهای احتمالی اختلالات ، مخاطرات و محدودیت های تشخیصی اقدامات قابل انجام را می توان نام برد. اگر چه اکثریت موارد تشخیصهای پیش از تولد به اطمینان دهی به والدین ختم می شود، والدین باید درک کنند که آنها هیچ اجباری به ختم بارداری در صورت تشخیص اختلال ندارند. بیماریهای بسیاری وجود دارند که هنوز

نمی‌توان آنها را پیش از تولد تشخیص داد، اما هر ماه اختلالات دیگری به فهرست بیماریهایی که تشخیص پیش از تولد برای آنها امکان پذیر است، اضافه می‌شوند. در این دسته از بررسی‌ها از نمونه مایع آمنیوتیک (مایع اطراف جنین) و یا پرزهای جنینی در زمان‌های خاصی گرفته و با توجه به احتمال خطر بیماری خاص مورد بررسی اختصاصی قرار می‌گیرد. که به آن آمنیوسنتز و CVS نام برده می‌شود:

زمان انجام آمنیوسنتز:

انجام آمنیوسنتز اصولاً در هفته ۱۸-۱۴ حاملگی توصیه می‌شود. با توجه به کم بودن مقدار مایع آمنیوتیک قبل از هفته ۱۴ حاملگی، انجام آمنیوسنتز ممکن است امکان پذیر نباشد. همینطور آمنیوسنتز بالاتر از هفته ۱۸ حاملگی به دلیل کاهش سلولهای جنینی فعال ممکن است با عدم رشد مناسب سلول‌های جنینی و تاخیر در جواب آزمایش همراه باشد.

مواردی که به انجام آمنیوسنتز توصیه میشود:

۱- سونوگرافی مشکوک به اختلالات مرتبط با بیماریهای کروموزومی (افزایش NT/NB)

۲- آزمایش غربالگری مشکوک با استفاده از بیو مارکرها (دابل/ تریپل/ کوادرا)

۳- حاملگی در سنین بالای ۳۵ سال: با افزایش سن زوجین خصوصاً سن خانم‌ها احتمال ابتلای فرزند آنها به معلولیت‌های جسمی و ذهنی از جمله سندرم داون، سندرم ترنر، کلاین فلتز و انواع اختلالات کروموزومی افزایش می‌یابد.

۴- سابقه بیماری‌های کروموزومی در حاملگی قبل (داشتن فرزند با سندرم داون یا ترنر): در صورتیکه زوجین دارای یک فرزند با اختلال ژنتیک شناخته شده و یا شناخته نشده و مادرزادی هستند، احتمال تکرار بروز بیماری در حاملگی بعدی وجود دارد. از این رو در این موارد توصیه می‌گردد زوجین قبل از اقدام به بارداری مجدد جهت مشاوره ژنتیک مراجعه نموده و از چگونگی به ارث رسیدن بیماری و احتمال تکرار بروز آن در حاملگی بعدی آگاه شوند.

۵- وجود اختلال کروموزومی در والدین: در بسیاری از موارد وجود نقص کروموزومی مانند ترانسلوکاسیون تعادلی در والدین منجر به عارضه مشخصی نمیشود، ولی شانس ابتلا در جنین وجود دارد. در این صورت لازم است وضعیت کروموزومی جنین مشخص شود.

۶- سابقه سقط جنین یا مرده زایی در حاملگی قبل: مشخص شده که یکی از علل مهم سقط جنین وجود اختلالات ژنتیک در جنین می باشد. به طوریکه حدود ۳۰-۲۰ درصد از جنین های مبتلا به سندرم داون در مراحل اولیه بارداری (زیر سه ماه) سقط می شوند.

مدت زمان انجام آزمایش:

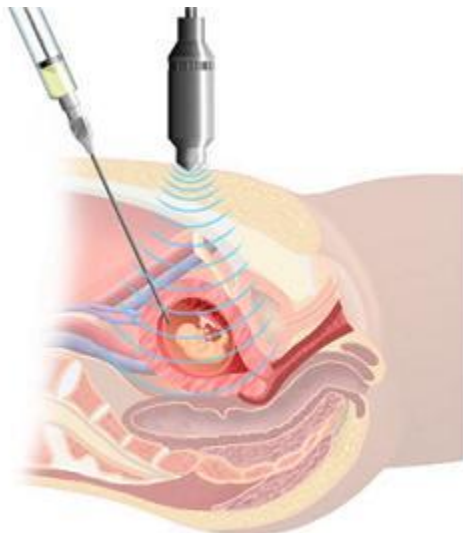
معمولا ۳ تا ۴ هفته از زمان تحویل نمونه مایع آمنیوتیک به آزمایشگاه (لازم به ذکر است که در مورد استفاده از سلول های اینترفازی در مدت ۲۴ ساعت وضعیت کروموزومی مشخص می گردد ولی نیاز مند تایید نهایی با کاربوتایپ می باشد).

حجم نمونه مورد نیاز:

20-30 سی سی (میلی لیتر) مایع شفاف

توجه: شفاف نبودن مایع آمنیوتیک و یا وجود خون در مایع منجر به تاخیر در جواب آزمایش میشود.

شیوه های تشخیص پیش از تولد:



شیوه هایی که در حال حاضر برای تشخیص پیش از تولد بکار می روند شامل روشهای غیر تهاجمی و تهاجمی می باشد. شیوه های غیر تهاجمی شامل آلفافیتوپروتئین (AFP) سرم مادر، غربالگری سرم مادر، سونوگرافی و جدا کردن سلولهای جنینی از گردش خون مادر می باشد. شیوه های تهاجمی شامل آمینوسنتز، نمونه برداری از پرزهای کوریونی، کوردوسنتز و تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی می باشد که برخی از آنها را در زیر توضیح داده می شود:

آزمایشهای تهاجمی:

آمینوسنتز:

آمینوسنتز به خارج کردن نمونه ای از مایع آمنیوتیک از راه شکم، توسط سرنگ اطلاق می شود. مایع آمنیوتیک، حاوی سلولهایی از منشا جنینی است که می توان آن را برای آزمایشهای تشخیصی کشت داد. پیش از آمینوسنتز، از سونوگرافی برای تایید قابلیت حیات جنین، سن بارداری، تعداد جنینها و طبیعی بودن اندامها و.. استفاده می شود. آمینوسنتز به صورت سرپایی و عموما مناسب ترین زمان، در هفته های ۱۶ - ۱۵ پس از

اولین روز آخرین دوره قاعدگی ، انجام می‌شود. علاوه بر تجزیه و تحلیل کروموزومهای جنین ، می‌توان غلظت **AFP** در مایع آمنیوتیک را جهت نقص لوله عصبی باز، ارزیابی کرد.

AFP، نوعی گلیکوپروتئین جنینی است که عمدتاً در کبد جنینی تولید می‌شود و به داخل جریان خون جنین منتقل می‌شود و توسط کلیه‌ها از راه ادرار به مایع آمنیوتیک دفع می‌گردد. از طریق جفت ، پرده‌های آمنیوتیک و گردش خون مادری - جنین ، وارد جریان خون مادر می‌شود. بنابراین می‌توان آن را در مایع آمنیوتیک یا سرم مادر سنجید. هر دو سنجش در تشخیص پیش از تولد بسیار مفید هستند. اگر غلظت این گلیکوپروتئین زیاد باشد، نشان دهنده بعضی اختلالات در جنین می‌باشد. در آزمایش آمینوسنتز ، احتمال پاره شدن پرده آمنیوتیک و سقط جنین وجود دارد، این میزان کمتر از ۱ درصد گزارش شده است.

کوردوسنتز:

کوردوسنتز ، روشی است که برای بدست آوردن مستقیم نمونه خون جنینی از بند ناف با هدایت سونوگرافی بکار می‌رود. نمونه خون جنینی صرفاً به چند روز کشت نیاز دارد تا سلولهای مناسب برای تجزیه و تحلیل کروموزومی یا مطالعات خونی فراهم شوند. کوردوسنتز برای پیگیری سونوگرافی که وجود اختلال جنینی را نشان داده است. در مواردی بکار می‌رود کشت سلولهای مایع آمنیوتیک ناموفق بوده یا وقتی تشخیص DNA برای اختلالی که با آزمایشهای بیوشیمیایی سلولهای پلاسما یا خون جنین قابل شناسایی است، امکان پذیر نیست. کوردوسنتز در هفته‌های ۲۱ - ۱۹ بارداری انجام می‌شود و میزان سقط جنین در این روش ۳ - ۲ درصد است .

کاربردهای اصلی تشخیص پیش از تولد با آزمایشهای تهاجمی:

- **سن بالای مادر** :در سن ۳۵ سالگی ، خطر وجود اختلال کروموزومی در جنین را افزایش می دهد.
- فرزند قبلی دچار نوعی اختلال کروموزومی جدید باشد که والدین این اختلال ندارند و احتمال این اختلال در فرزندان بعدی ، بیشتر است.
- وجود اختلال ساختمانی کروموزومی در یکی از والدین، که می تواند ناقل محسوب گردد.
- سابقه خانوادگی یک اختلال ژنتیکی که با تجربه و تحلیل بیوشیمیایی یا DNA ممکن است تشخیص داده یا رد شود. اکثر اختلالات این گروه ناشی از نقایص تک زنی بوده و خطر عود آنها ۵۰ - ۲۵ درصد است.

- سابقه خانوادگی نوعی اختلال وابسته به جنس که هیچ آزمایش تشخیص اختصاصی پیش از تولد برای آن وجود ندارد.
- خطر نقص لوله عصبی ، در این موارد انجام آزمایش آمینوسنتز ، الزامی است .

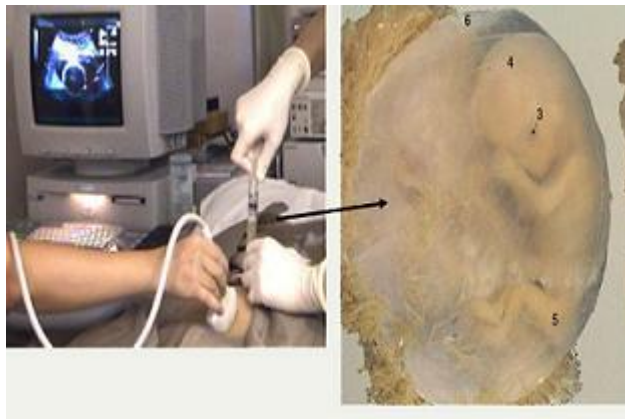
سونوگرافی:

سونوگرافی اهمیت روز افزونی در تشخیص پیش از تولد برای ارزیابی جنین و شناسایی ناهنجاریهای ظاهری دارد. این روش تعیین دقیق سن جنین را مقدور می‌سازد، بارداری های چند قلو را شناسایی می‌کند و قابلیت حیات جنین را تأیید می‌نماید. حتی می‌توان از آن در سه ماهه دوم ، برای شناسایی جنس جنین با دقت زیاد استفاده کرد. سونوگرافی از راه شکم که شیوه مرسوم می‌باشد، امروزه با فراوانی زیادی با سونوگرافی از راه واژن تکمیل می‌شود تا قابلیت حیات جنین و سن بارداری ارزیابی گردد. ارزیابی های پیگیری کننده دراز مدت ، نتوانسته‌اند مدرکی دال بر مضر بودن سونوگرافی برای جنین یا مادر ارائه دهند .

سونوگرافی پیش از تولد برای اختلالات تک ژنی:

وقتی جنین در معرض خطر نوعی اختلال تک ژنی است که ضایعه ژنتیکی آن ناشناخته می‌باشد، سونوگرافی جزئی ممکن است گاهی تنها شیوه مقدور تشخیص پیش از تولد باشد. به عنوان مثال ، سندرم مکل - گرابر در حال حاضر صرفاً با سونوگرافی قابل تشخیص است. در برخی مواردی که آزمایش DNA امکان پذیر است، اما نمونه خونی یا بافتی برای مطالعات DNA یا پروتئین در دسترس نیست، سونوگرافی تشخیصی می‌تواند مناسب باشد.

تعیین جنسیت:



تصویر شماتیک نمونه برداری مایع آمنوتیک با استفاده از سونوگرافی

سونوگرافی را می‌توان از هفته ۱۵ بارداری به بعد برای تعیین جنسیت جنین بکار برد. این تعیین جنسیت ممکن است سرآغاز یا کمک مهمی در تشخیص پیش از تولد اختلالات وابسته به جنس (مانند هموفیلی) برای آن گروه از خانم هایی که به عنوان ناقل تشخیص داده شده‌اند، باشد . معمولاً در این دسته از بیماری ها که "وابسته به جنس" نامیده می‌شود،

مادران ناقل (سالم) بیماری را به نیمی از فرزندان پسر منتقل می نمایند.

اثر تشخیص پیش از تولد بر پیشگیری و اداره بیماریهای ژنتیکی:

- امروزه کمتر موضوعی به اندازه سقط انتخابی جنین ، مورد بحث داغ است. اما علیرغم محدودیتهای قانونی در برخی نواحی ، سقط انتخابی به طور گستردهای انجام می شود. در بین تمام سقط جنینها ، آنهایی که به علت تشخیص پیش از تولد نوعی اختلال در جنین انجام می شوند، درصد بسیاری کمی را شامل می شوند. بدون وجود روشی برای ختم قانونی بارداری ، تشخیص پیش از تولد به روش پذیرفته شده امروزی مبدل نمی شد.
- در سطح جمعیت ، تشخیص پیش از تولد همراه با سقط انتخابی ، به کاهش چشمگیر بروز تعدادی از اختلالات جدی مانند بیماری تی ساکس و بتا تالاسمی در گروههای جمعیتی مشخص منجر شده است. به هر حال تشخیص پیش از تولد نمی تواند فراوانی ژنی این اختلالات را کاهش دهد. در اکثریت موارد ، یافته ها در تشخیص پیش از تولد ، طبیعی هستند و به والدین اطمینان داده می شود که کودک ، مبتلا به بیماری مورد نظر نخواهد بود. متأسفانه در درصد کمی از موارد مشخص می شود که جنین نقص جدی دارد. از آنجا که درمان پیش از تولد برای اکثر اختلالات وجود ندارد، والدین ممکن است تصمیم به ختم بارداری براساس ضوابط مربوطه بگیرند.
- والدین و کارمندان بهداشتی باید به موضوعات اخلاقی دخیل در تشخیص پیش از تولد توجه داشته باشند. فن آوریهای تولید مثلی جدید به نگرانی های اخلاقی ، اضافه کرده اند. مشکل ، متعادل کردن مزایا برای افراد در برابر علایق در جامعه است. کارمندان بهداشتی ، متخصصان اخلاقی زیستی و خانواده هایی که با آنها کار می کنند، باید از پیشرفت های جدید در تحقیقات ژنتیک کاربردی و ژنتیک پایه آگاه باشند تا جامع ترین و اخلاقی ترین تصمیمات ممکن را اتخاذ کنند. در واقع کاربرد دانش ژنتیکی برای بهتر کردن سلامت انسان هدف نهایی ژنتیک در پزشکی است .

چشم انداز بحث:

تشخیص پیش از تولد ، حوزه پیوسته تغییر کنندهای همراه با دانش در حال گسترش و فن آوریهای جدید است. بنابراین هر گونه تلاش برای تعیین وضعیت این علم ، به سرعت تاریخ گذشته می شود. کارمندان مراقب بهداشتی باید از احتمال تغییرات و اهمیت دستیابی به جدیدترین اطلاعات آگاه باشند و این اطلاعات باید از طریق برنامه های تشخیص پیش از تولد یا درمانگاههای ژنتیک برای آنها فراهم شود.

بنابراین درمانگاه های ژنتیک باید مسئولیت همتراز بودن با پیشرفت جدید و علمی بودن دستیابی به آنها را بپذیرند. خانواده‌هایی که ممکن است از تشخیص پیش از تولد استفاده کنند نیز باید از اهمیت کسب آخرین اطلاعات پیش از باردار شدن یا قبل از تصمیم برگشت ناپذیر عدم تولید مثل ، آگاه باشند. بسیاری از زوج های در معرض خطر داشتن فرزند دچار نوعی اختلال ژنتیکی شدید به علت تشخیص پیش از تولد ، قادر به داشتن فرزندان سالم بوده‌اند .