



دکتر علیرضا لطفی کیان دکترای علوم آزمایشگاهی بالینی از دانشگاه علوم پزشکی ایران
رییس دپارتمان آموزش و پژوهش انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تخصص طب ایران

یادداشت های پریناتالوژی

1- Pitfalls in NIPT

■ آزمایش غیر تهاجمی قبل از تولد [NIPT] اولین بار در سال ۱۹۸۸ معرفی شد. اساساً تصور می شد که NIPT می تواند آنیوپلوییدی های شایع مانند سندرم پاتو (T13)، سندرم ادوارد (T18) و سندرم داون (T21) را تشخیص دهد. این شامل یک تکنیک ساده است که شامل آنالیز DNA جنین بدون سلول (cffDNA) به دست آمده از سرم مادر، با استفاده از پیشرفت ها در توالی یابی نسل بعدی [NGS] است. NIPT به عنوان یک آزمایش اسکرینینگ یا غربالگری ساده و کم خطر، نویدبخش است و دولت ها و سازمان های خصوصی مختلف در سراسر جهان را به تخصیص منابع قابل توجه برای ادغام آن در طرح های ملی مراقبت های بهداشتی و همچنین تشکیل کنسرسیوم ها و مطالعات تحقیقاتی با هدف استاندارد سازی اجرای آن سوق داده است.

■ برخلاف متدهای تهاجمی مانند نمونه برداری از پرزهای کوریونی یا CVS و آمنیوسنتز، NIPT هنوز به عنوان یک متد غربالگری دیاگنوستیک خط اول برای تأیید تریزومی در بارداری در نظر گرفته نمی شود. وجود مثبت کاذب و منفی کاذب گزارش شده در مطالعات با استفاده از NIPT مشکلی برای ترویج آن به عنوان یک تست قطعی برای تشخیص تریزومی است. با این حال، مثبت کاذب و منفی کاذب ایجاد شده در مطالعات، از جمله در آنالیز داده های بزرگ نسبتاً کم بوده است.

■ موارد مثبت کاذب موجود در NIPT همیشه در هنگام پیشنهاد NIPT به عنوان انتخاب خط اول برای غربالگری پره ناتال یک نگرانی است. اگرچه این میزان معمولاً کمتر از یک درصد است و در بیشتر مطالعات هشدار دهنده نیست، دلایل مثبت کاذب با پیشرفت های تکنیکی اجتناب ناپذیر است و می تواند نشان دهنده عوارض پس از تولد مانند تاخیر در رشد جنین [IUGR] و پارگی زودرس غشاها [PROM] باشد.

حساسیت NIPT در اسکرینینگ تریزومی ۲۱ بیشتر از سایر تریزومی ها شایع است (تریزومی ۱۳، ۱۸).

■ تست NIPT در بارداری های چندقلویی، ابنورمالیتی های کروموزم جنسی و حاملگی های با کمک تخمک اهدا شده نیز محدودیت کاربرد دارد.

■ در موزائیسیم مادری، بدخیمی مادری، موزائیسیم محدود جفتی (confined placental mosaicism)، مادران با پیوند اعضا و دوقلوهای ناپدید شده (vanished twins) می تواند نتایج مثبت کاذب NIPT به دست آید.

■ میزان موفقیت تکنولوژی NIPT بسیار وابسته به درصد مشتق جنینی [fetal fraction%] مولکول DNA جنینی می باشد. رقیق شدن سرم مادری یا کاهش نفوذپذیری جفتی می تواند باعث کاهش ff% و در نهایت به دست آمدن نتایج غیر قابل گزارش [non reportable] گردد. از علل دیگر اعمال اثر رقت [dilutional effect] و کاهش DNA ff% می توان به چاقی مادر، هفته ی پایین حاملگی [early gestational age] و عوارض مدیکال مربوط به اثر رقتی نامبرد که می تواند منجر به یک کاهش در ورود سلولهای آپوتوتیک از جفت گردند.

■ این نکته قابل ذکر است که پایین بودن درصد ff به خودی خود می تواند در آنیوپلویدی ها بویژه تریزومی های ۱۳ و ۱۸ به عنوان یک ریسک فاکتور محسوب گردد. بنابراین در درصدی از نتایج غیر قابل گزارش NIPT ممکن است ابنورمالیتی ها مستتر باشند. به عنوان مثال در تحقیقات Pergament و همکاران در کیس هایی که در نتیجه NIPT آنها میزان ff% کمتر از ۵/۱ درصد بود در ۲۲ درصد کیس ها آنیوپلویدی های گوناگون دیتکت شد. مانند: تریزومی های ۱۳، ۱۸، ۲۱ و مونوزومی X.

■ داشتن فراگمنت های cffDNA کوتاه تر در طول استخراج DNA و توالی یابی کتابخانه، استراتژی خوبی برای افزایش درصد cffDNA خواهد بود. بنابراین، تکرار اندازه NIPT (با استفاده از فراگمنت های کوتاه تر cffDNA) در کیس های منفی کاذب می تواند کیس هایی را که به دلیل درصدهای پایین ff% یا cffDNA نادیده گرفته شده اند، به عنوان مثال CPM یا حاملگی دوقلویی شناسایی کند.

■ یک پژوهش نرخ منفی کاذب ۰,۰۹% را با NIPT در تعیین T21 گزارش کرد. طی یک پژوهش آینده نگر توسط Xue و همکاران (۲۰۲۰) نرخ منفی کاذب ۰,۰۱% را در بین ۸۱۶۰۱ بارداری منتشر کرد. تعداد ۹ کیس منفی کاذب تشخیص داده شد اما با آزمایش مجدد NIPT انتخاب اندازه در این موارد، دو کیس از منفی کاذب موزائیسیم جفت محدود (CPM) و یکی حاملگی دوقلو بود. اعتقاد بر این است که بروز منفی کاذب به دلیل مقدار کم cffDNA در پلاسمای مادر است که تحت تأثیر سن مادر، BMI بالا و اوایل بارداری است.