الطرائق الحديثة في تشخيص متلازمة داون(تثلث الصبغي21) قبل الولادة

خالد مرعشلي*

الملخص

إيجاد الطرائق التشخيصية الملائمة في الكشف المبكر عن متلازمة داون، والتقليل- ما أمكن- من تعريض النساء الحوامل لإجراء التشخيص بالطرائق الغازية.

نوع الدراسة: دراسة عملية مستقبلية.

أجريت الدراسة على /1137/ امرأة حامل، في نهاية الثلث الأول من الحمل، وبداية الثلث المتوسط، أي بين الأسابيع الحملية 13-16، وكان متوسط عمر الحوامل 31 سنة.

تم التركيز على المسح الكيميائي – الحيوي في الأم الحامل، والمسح بالأمواج فوق الصوتية في الجنين، الذي تم التركيز فيه على المنطقة الشفافة الرقبية، وعظم الأنف، وذلك لعزل النساء الحوامل عاليات الخطورة بالنسبة لاحتمال الإصابة بمتلازمة داون (احتمال الإصابة ≤ 0.4%) بنتيجة الاستفصاءات غير الغازية المجراة، عزلت 57 مريضة (5.01%) كان احتمال إصابة أجنتهن بمتلازمة داون ≤ 0.4% (المسح الإيجابي) أجري بزل السائل الأمنيوسي لكل مريضات هذه المجموعة في الأسبوع الحملي 15-16، ثم تم تحديد الصيغة الصبغية للأجنة، ونتيجة لذلك وضع التشخيص المبكر لمتلازمة داون في أربعة أجنة من أصل خمسة (80%) و أظهرت متابعة باقي الحمول إصابة حديث ولادة واحد بمتلازمة داون.

يمكن تشخيص متلازمة داون بشكل مبكر بنسبة 80% بتعريض 5.01% فقط من الحوامل لطرائق التشخيص الغازية.

الكلمات المفتاحية: متلازمة داون، التشخيص غير الغازي قبل الولادة , المسح الكيميائي – الحيوي، المسح بالأمواج فوق الصوتية ,التشخيص الغازي قبل الولادة، بزل السائل الأمنيوسي، تحديد الصيغة الصبغية.

* أستاذ- قسم النسائية والتوليد- كلية الطب البشري- جامعة دمشق.

The New Methods for the Prenatal Diagnosis of Down syndrome

Khaled Marachli *

Abstract

The aim of the present research is to determine the appropriate diagnostic methods to find out the affected fetuses with Down Syndrome in order to decrease as possible subjecting the pregnant women to invasive prenatal diagnosis .

This is a Prospective – practical study, where /1137/ pregnant women at 13-16 gestation weeks, (age range: 20-42 years) were included.

Biochemical screening of the pregnant women, ultrasound screening of the fetuses: nuchal translucency, nasal bone, which helped us to isolate the high-risk pregnancies for Down syndrome (the potential rate of incidence ≥ 0.4%).

The screen positive group included 57 pregnant (5.01%) . Amniocentesis and subsequently karyotyping was done to each woman in this group . We found out 4 affected fetuses from 5 (80%) , because the following up of the remaining pregnancies revealed a fifth affected newborn with Down syndrome.

The early prenatal diagnosis of Down syndrome was possible in (80%) by subjecting only (5.01%) of pregnants to the invasive prenatal diagnosis .

Key words: Down syndrome, Invasive prenatal diagnosis, Non invasive prenatal diagnosis, Ultrasound screening ,Biochemical screening ,Amniocentesis , Karyotyping

*Prof. Dep. of obstet. Gynecol. Maternity Hospital. Damascus University.

القسم النظري

المقدمة:

تعد الاضطرابات الصبغية الجنينية سبباً مهماً للوفيات حول الـولادة، أو إعاقـة الأطفال (1، 2، 3) ولذلك فإن التقـصي والكشف المبكّر عن هذه الاضـطرابات يشكل أهم الاستطبابات لإجراء التشخيص الغازي فـي أثنـاء الحمـل Invasive Prenatal diagnosis (4)، وهي تـشمل بـزل الـسائل الأمنيوسـي Amniocentesis، الخزعة الكوريونيـة chorionic Villus sampling (C.V.S) بزل الحبل السري Cordocentesis وغيرها والتي يترافق إنجازها مع رفـع إمكانية حدوث الإسقاط بنسبة 1% (1،2، 3) فضلاً عن إلى التكلفة المادية العالية حيث تتراوح كلفة إجراء بـزل الـسائل الأمنيوسي في الولايات المتحدة الأمريكية بين 1000 و 2000 دولار أمريكي (3). لذلك يوجد حرص كبير في الوقت الحالي على التقليـل مـا أمكـن مـن إجـراء التشخيص الغازي (5، 6، 7 ، 8) وحصر ذلك على الحوامل اللواتي يعتبرن عاليات الخطورة بالنسبة للإصابة بالاضطرابات الصبغية الجنينية ولتحديد هذه المجموعة يلجأ بالوقت الحـالي إلـى الإجـراءات والاستقصاءات الآتية:

1- تحديد عمر الحامل وسن الحمل.

2- الفحص بوساطة الأمـواج فـوق الصوتية في الأسبوع الحملـي 11-14، وقد نـضطر أحيانـاً لإعـادة الفحص في الثلث الحملي المتوسط . ويشمل هذا الفحص عدة مـشعرات أهمها في الوقت الحالي:

- قياس المنطقة الشفافة الرقبيـة (NT) Nuchal translucency.
- طول عظـم الأنـف Nasal - NB bone .
- موجودات أخرى – طول عظم العضد – طول عظم الفخذ – استـسقاء الكليـة وغيرها.

3- المسح الكيميـائي الحيـوي: فـي بلازمـا الأم الحامـل أو الـسائل الأمنيوسي على السواء – وأنـسب فترة لإجرائها هي سن الحمل 15 – 16 أسبوعاً لكن قد نضطر لتكرارها في الثلث المتوسط من الحمل أيضاً.

وأهم هذه المشعرات الكيميائية – الحيوية:

1- الوحيدة B من موجه الأفناد المشيميائي البشري gonadotropin Human Chorionic (BHCG) و يفضل معايرة القسم الحر من هذه الوحيدة (9 ، 10، 11).

2- البروتين الجنيني ألفا (AFP) Alpha – Fetoprotein

3- الاستريول الحر غير المرتبط.

4- البروتين البلازمي المرافق للحملA. Pregnancy associated plasma PAPP –A - protein A وغير ها(11).

ويفضل التقدم الهائل بعلم الكيمياء الحيوية في الوقت الحاضر وإمكانية الحصول على نتائج المعايرات المختلفة خلال نصف ساعة فقط تم إنشاء ما يسمى بعيادات التقييم المبكر ذات الزيارة الواحدة One – stop لعوامل الخطر عند الجنين (One stop (OSCAR clinics For early assessment of fetal risk

4- وسائل التشخيص الغازي كما مر ذكره أعلاه.

بعد هذا الاستعراض السريع أرى أنه من المناسب تفصيل بعض الجوانب السابقة.

أهمية عمر الأم الحامل وسن الحمل:

يزداد احتمال إصابة الجنين باضطرابات صبغية مع زيادة عمر الأم الحامل(3،1) ولكن وبما أن الأجنة المصابة باضطرابات صبغية معرضة للموت داخل الرحم أكثر، مقارنة مع الأجنة الطبيعية صبغياً فإن إمكانية تشخيص الاضطرابات الصبغية الجنينية تتناقص مع زيادة عمر الحمل (1، 2).

توجد حالياً في مختلف المراكز العالمية المهتمة بالموضوع جداول تبين احتمال حدوث الاضطرابات الصبغية الجنينية اعتماداً على عمر الأم الحامل وسن الحمل، وقد تم الحصول على هذه البيانات بمقارنة مدى انتشار الاضطرابات الصبغية بعد الولادة مباشرة مع نتائج الدراسات التي أجريت على الحوامل باستخدام بزل السائل الأمنيوسي في الثلث المتوسط من الحمل أو الخزعة الكوريونية (C.V.S) في الثلث الأول من الحمل (1). توجد عدة

دراسات عالمية تؤكد أن عمر أمهات نصف الأجنة المصابين بتثلث الصبغي 21 (تنـاذر داون) 35 سنة أو أكثر (3،1).

أهمية قياس الـ NT في كشف الاضطرابات الصبغية الجنينية : يساعد إدخال نتائج قياس الـ NT مع حساب عامل الخطر العمري للأم الحامل في كشف 75% من اضطرابات التثلث الـ صبغي (Trisomy) (12،13،14) وترتفع إمكانية التشخيص إلى زهاء الـ 90 % إذا ما تمت معايرة الـ BHCG وخاصة الجزء الحر فضلاً عنمعايرة الـ PAPP-A في عملية المسح المركب مع قياس الـ NT في الأسبوع الحملي 11-14 (11،1).

أهمية قياس عظم الأنف الـ NB في الكشف المبكر عن متلازمة داون:

تثبت الدراسات العالمية المختلفة غياب عظم الأنف أونقص تصنعه Hypoplasia عند 60-70% أو أكثر من الأجنة المصابين بتثلث الصبغي 21 (تناذر داون) في حين يلاحظ ذلك بنسبة 0،5 -1% عند الأجنة السليمين صبغياً (1،2،15،16،17،18) و في حال إشراك نتائج قياس الـ NB في الاستقصاء المركب لتناذر داون مع قياس الـ NT و معايرة الـ BHCG والـ PAPP-A أو الـ AFP في بلازما الأم الحامل في الأسبوع الحملي 15-16 فإن إمكانية كشف الإصابة ترتفع إلى 97% (1،14) علماً بأن النتائج الإيجابية الكاذبة قد تصل إلى نسبة 5% (1،2).

القسم العملي:

نوع الدراسة: دراسة عملية مستقبلية PROSPECTIVE

الهدف من الدراسة:

إيجاد الطرائق الملائمة للتشخيص المبكّر متلازمة داون والتقليل- ما أمكن- من تعريض النساء الحوامل لوسائل التشخيص الغازية ومن ثَم إنقاص الآثار الجانبية الناتجة عن ذلك (سواء بالنسبة لرفع إمكانية حدوث الإسقاط أو الرضوض النفسية التي ترافق تلك الإجراءات فضلاً عن الناحية الاجتماعية والكلفة المادية لتلك الإجراءات وخاصة عند الحاجة لتكرارها.

مواد الدراسة الاستقصائية وطرائقها:

امتدت الدراسة من 2002/4/1 إلى 2004/1/31 وشملت الدراسة 1137 امرأة حامل سن الحمل من 14 – 16 أسبوعاً بدءاً من اليوم الأول من الطمث الأخير (last menstrual (L.M.P period، وقد تم التأكد من سن الحمل بشكل دقيق بواسطة الأمواج فوق الصوتية لما لذلك من أهمية كبيرة في تحديد احتمال الإصابة بتناذر داون وقد تم استبعاد الحوامل في الحالات الآتية:

1- الحمل التوأمي.
2- موت محصول الحمل.
3- الانتانات داخل الرحم.
4- الداء السكري.
5- تناول مركبات الـ HCG بغرض تحريض الإباضة قبل حدوث الحمل، والآفات الأخرى ذات الإمراضية غير الصبغية والتي تؤدي إلى ارتفاع تركيز الـ BHCG أو الـ AFP في بلازما الأم الحامل.

وكان متوسط أعمار الأمهات بين 31 سنة وكل النساء الحوامل اللواتي شملتهن الدراسة سليمات من الناحية الشكلية (Phenotype).

وقد استخدمت في الدراسة الطرائق الاستقصائية الآتية:

1- القصة المرضية المفصلة.
2- قصة الأمراض الوراثية في حال وجودها أي ما يعرف بالشجرة الوراثية pedigree.
3- الفحص العام لجميع الأجهزة والتحاليل المخبرية الاعتيادية.
4- المسح العام والشامل للرحم والجنين وملحقاته بالأمواج فوق الصوتية.
5- حساب احتمال الإصابة بتناذر داون اعتماداً على عمر الحامل وسن الحمل.

وقد تم ذلك اعتماداً على الجداول المعتمدة عالمياً والتي يمكن الرجوع إليها في مواقع الإنترنت ذات العلاقة (1).

6- معايرة الواسمات الـ BHCG والـ AFP في بلازما الأم الحامل في الأسبوع الحملي 15 – 16، ولقد اعتمدنا في تفسير نتائج هذه المعايرة على القيم الموجودة في الجدول رقم

(1) والذي يحوي التراكيز المتوسطة للمشعرين المدروسين حسب دراساتنا المحلية الخاصة والمتعلقة بهذين المشعرين، و بعد ضبطها بالنسبة لمشعركتلة جسم الأم الحامل (BODY Mass Index BMI) الجدول رقم (1) معتبرين أن القيم الطبيعية للمشعرين المذكورين هي التي تقع بين 2/1 – 2 MOM.

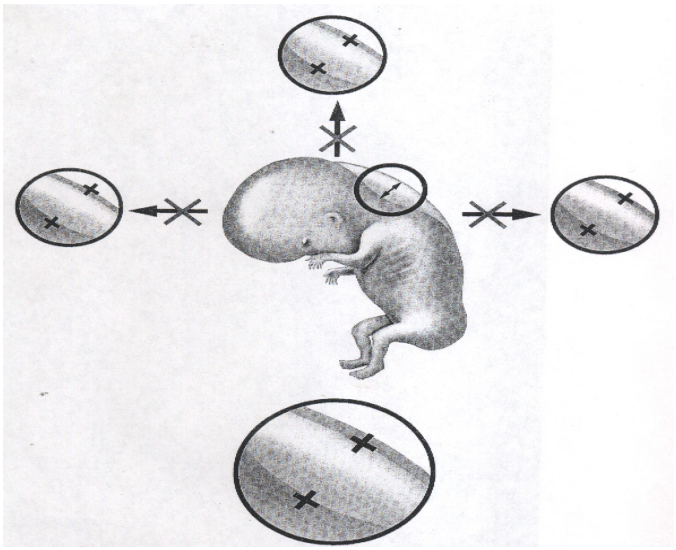
الجدول رقم (1) القيم المتوسطة للـ BHCG والـ AFP المعتمدة في الدراسة

الواسم	BHCG U/ml			AFP ng/ml		
مقدرة بالـ MOM	0.5 MOM	1 MOM	2 MOM	0.5 MOM	1 MOM	2 MOM
مقدرة بالوحدة الدولية أو بالنانوغرام/مل	26.5	53	106	18	36	72
	22.5	45	90	20	40	80
الأسبوع الحملي						
15						
16						

ويتضح من الجدول اعتمادنا لنظام الـ MOM المعروف عالميا Multiples of the median. بعد ذلك تم حساب احتمال الإصابة بتناذر داون اعتمادا على عمر الحامل وسن الحمل من جهة وعلى تراكيز الواسمين الـ AFP و الـ BHCG من جهة أخرى بطريقة حسابية بسيطة، وانطلاقاً من ذلك تم اعتبار أن الحوامل عاليات الخطورة بالنسبة لإصابة أجنتهن بمتلازمة داون: (عندما يكون احتمال الإصابة بنسبة >1 /250 أو >0.4%) هن اللواتي تكون نتائج المسح لديهن إيجابية Screen positive ومن ثَم تم ضم هؤلاء الحوامل لمجموعة الحوامل المرشحات لوسائل التشخيص الغازي وتحديد الصيغة الصبغية للجنين karyotypingوهذا يتماشى مع عدة دراسات عالمية (1،2).

7 _ قياس المنطقة الشفافة الرقبية NT بواسطة الأمواج فوق الصوتية في الأسبوع الحملي 13:

يتطلب هذا الفحص بالدرجة الأولى كفاءة عالية جداً من الطبيب الفاحص وجهـازاً ذا قدرة عالية ويتم القياس علـى مقطـع سهمي متوسط للجنين كما هو مبين فـي الشكل رقم(1)، ولقد تم اعتمـاد القيـاس الحدي لـ NT 3 مم كما هو مبـين فـي الجدول رقم (2)، وبناء عليه اعتبـر أن المـسح إيجـابي Screen positive إذا كان قياس الـ NT >3مم. وهذا يتوافـق مع معطيات مراكز عالمية متعددة (1، 19 ، 20)، وتم ضم تلك الحوامل إلـى مجموعة الحوامـل عاليـات الخطـورة بالنسبة لتناذر داون إذ مـن المعـروف حسب الدراسات العالمية أن وجـود NT >3مم يرفع احتمال الإصابة بمتلازمـة داون 9.8مرات (1).



الشكل رقم (1) الطريقة الصحيحة لقياس NT

الجدول رقم (2) القيم الحدية للموجودات الصدوية الـ NT و الـ NB المعتمدة في الدراسة

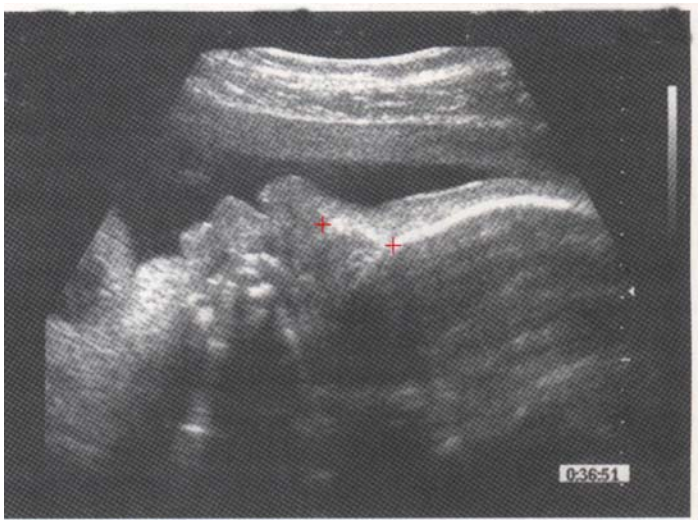
المشعر الصدوي	القيمة الحدية
NT	> 3 ملم
NB	< 2.5 ملم

حيث الـ NT قياس المنطقة الشفافة الرقبية Nuchal Translucency

NB طول عظم الأنف Nasal bone

8 _ قياس عظم الأنـف Nasl NB bone في الأسبوع الحملي 13 :

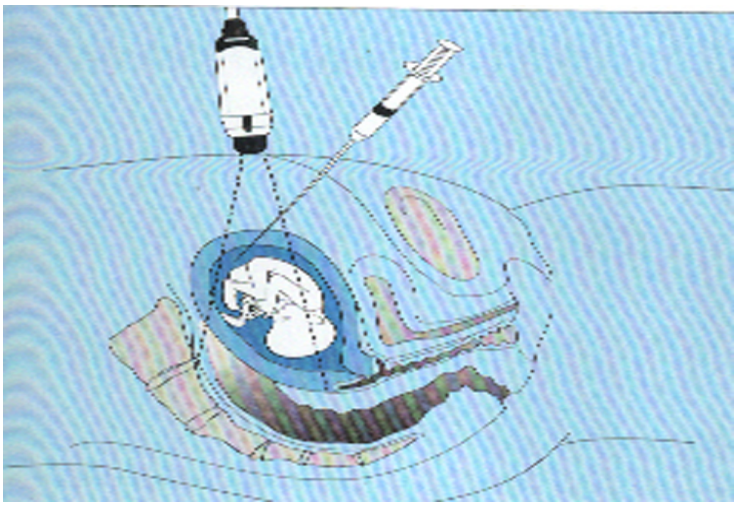
إن هذا القياس يتطلب أيضاً خبرة وكفاءة عاليتين من الطبيب الفـاحص وكـذلك جهازا متطورا ذا قدرات ممتـازة ويـتم قياس الـ NB كذلك بعد الحصول علـى مقطع سهمي متوسط للجنين كمـا فـي الشكل رقم (2)، بحيث يتم توجيه حزمه الأمواج فائقة الصدى بشكل موازٍ لعظـم الأنف, ولكن في هذه الوضعية فإن جلـد منطقة الأنف قد يحدث خطأً صدوياً يفسر خطأً على أنه عظم الأنف ولتفادي ذلـك يجب إمالة ترجام جهاز الايكو من أحـد الجانبين إلى الجانب الآخر للتأكـد مـن رؤية عظم الأنف بشكل منفـصل عـن الجلد المغطي له، وقد تم اعتبار الحالات التي لم تتم فيها رؤية عظم الأنف أو كان طوله أصـغر مـن 2.5 مـم إيجابيـة تشخيصياً (Screen positive) كما هو موضح في الجدول رقم (2) وبناء عليـه تم ضم تلك الحوامـل إلـى مجموعـة الحوامـل عاليـات الخطـورة بالنـسبة للإصابة بمتلازمة داون، لأن ذلك يرفـع احتمـال الإصـابة 18.1 مـرة (18،17،16،15،2،1).



الشكل رقم (2) الوضعية الصدوية المثلى (مقطع سهمي متوسط للجنين) لقياس الـ NB

9 – بزل السائل الأمنيوسي:

تم إجراء بزل السائل الأمنيوسي حسب الأصول المتبعة المعروفة في الأسبوع الحملي 15 – 16 عند كل الحوامل اللواتي ضمتهن المجموعة عالية الخطورة، أي إن احتمال الإصابة بتناذر داون عند أجنتهن > 0.4% ،وتم إجراء البزل بمساعدة الأمواج فوق الصوتية والمجهز بدليل (Guide) لتفادي إصابة النسيج المشيمي (الشكل 3)، تم بزل 10 مل من السائل الأمنيوسي، ثم إرسال السائل للدراسة الوراثية الخلوية Cytogenetic والتي كان يتم إنجازها ومن ثم إعلامنا بنتيجة هذه الدراسة في فترة 10 – 12 يوماً.



الشكل رقم (3) كيفية إجراء بزل السائل الأمنيوسي

النتائج:

ضـمت مجموعـة الحوامـل عاليـات الخطورة بالنسبة للإصابة بتنـاذر داون 57 امرأةً حاملاً من أصل 1137 امـرأة حامل أي بنسبة 5.01 % وهذا ما يتوافق مع الدراسات العالمية بالنـسبة للمـسح الايجابي (1). تم إجراء بـزل الـسائل الأمنيوسي عند حوامل المجموعة بأكملها واضطررنا لإعادة البزل عند 3 حوامـل بناء على طلب المخبر الوراثي أي بنسبة 5.26% وذلك لعدم وجود كمية كافية من الخلايا الأمنيوسية Amniocyte في تلك العينات الثلاث . بعد اتضاح نتائج تحديد الصيغة الصبغية Karyotyping تبـين وجود تناذر داون (تثلث الـصبغي 21) كما هو مبين بالشكل(4) عنـد أربعـة أجنة توفي أحدهم داخـل الـرحم فـي الأسبوع الحملي 22 ، ونتيجة متابعة بقية النساء الحوامل اللواتي خضعن للدراسـة بشكل كامل أي 1080 امرأة حامل فضلاً عن متابعة حديثي الولادة لـديهم حتـى نهاية شهر كانون الثـاني 2004 بـشكل

لصيق ، فقد تبين إصـابة حـديث ولادة واحد بتناذر داون تـم تحديـد الـصيغة الصبغية لديه عن طريق أخذ عينه دموية في اليوم الخامس عشر بعد الولادة , فيما يتعلق ببقية الحمول والولادات المتبقية فلم يلاحظ أية انحرافات ذات قيمة عن السير الطبيعي للحمل والولادة في مجموعـات الحوامل الكبيرة ، والجـدول رقـم (3) يلخص نتائج الدراسة.

ثلاثة من الأجنة المـصابة كـان لـديهم مشعر الـ NB إيجابياً أي بنـسبة 75% في حين كان مشعر الـ NT إيجابياً عند اثنين منهم فقط أي بنـسبة 50% علمـاً بأن اثنين من الأجنة الأربعـة المـصابة شُخص لديهم NB إيجابي بشكل مفـرد دون مرافقة مشعرNT ، كذلك كان مشعر NT إيجابياً عند أحد الأجنـة الأربعـة المصابة - توفي داخـل الـرحم فـي الأسبوع الحملي 22 كما ذكـر سـابقاً- بشكل منعزل عن مشعر NB(الشكل 4) وهذا ما يـدعى باسـتقلالية مـشعرات التشخيص.

الشكل رقم (4) عدد الأجنة المصابة بمتلازمة داون والموجودات الصدوية عند كل منهم

الجدول رقم (3) نتائج الدراسة

عدد النساء الحوامل اللواتي شملتهن الدراسة	مجموعة الحوامل عاليات الخطورة بالنسبة لمتلازمة داون		عدد الأجنة المصابة لمتلازمة داون N=5			
	العدد	%	تشخيص مبكر		تشخيص بعد الولادة	
1137 امرأة حامل	57	5.01	العدد	%	العدد	%
			5/4	80	5/1	20

وكما هو جلي من الجدول رقم (3) يمكن تشخيص تناذر داون في سن مبكر من الحمل(الأسبوع الحملي 15-16) بنسبة 80 % بمساعدة الطرق الاستقصائية المتبعة في الدراسة الحالية ، بتعريض 5.01 % فقط من الحوامل لوسائل التشخيص الغازية علماً بأن هذه النتائج مقاربة لنتائج دراسات عالمية مختلفة (19،2،1) ولو أنها لا ترقى إلى مستواها ونتائجها ولكن عزاؤنا الوحيد أننا في بداية الطريق وكلنا أمل في إغناء خبرتنا وتحسين قدراتنا على جميع الأصعدة.

الاستنتاجات و التوصيات

إن السياسة القديمة المتبعة في الكشف عن متلازمة داون والتي تتضمن استخدام وسائل التشخيص الغازية في صفوف كل الحوامل اللواتي تتجاوز أعمارهن 35 سنة لم تعد مقبولة في الوقت الحالي وذلك للكلفة الباهظة و زيادة نسبة الإسقاط كما أسلفنا فضلاً عن الآثار النفسية السلبية والناحية الاجتماعية وأمور أخرى، والأهم من ذلك أن تلك الطريقة القديمة تتطلب تعريض ما لا يقل عن 15 – 20% من الحوامل لوسائل التشخيص الغازية، في حين أن معدل الكشف عن تناذر داون لا يتعدى في أحسن الأحوال الـ 50%. يمكن في بعض المراكز العالمية تشخيص 95 % من حالات تناذر داون بتعريض 2% فقط من النساء الحوامل لوسائل التشخيص الغازية (1) ويمكن تفسير عدم وصولنا لذلك المستوى بسبب عدم توافر وسائل الاستقصاء الحديثة والمتطورة المطلوبة وعدم وعي مجتمعنا بشكل كامل لمشكلة الاضطرابات الصبغية وهذا ما يمكن ملاحظته بوضوح من خلال التعامل مع

النساء الحوامل اللواتي شملتهن الدراسة لذلك: أرى انه من المناسب اقتراح التوصيات الآتية:

1- السعي في إحداث ما يسمى بالسجل Registerللأمراض الوراثية على مستوى القطر ومحافظاته جميعها، يبين مدى انتشار الاضطرابات الصبغية والوراثية المختلفة مع أماكن تمركزها- إن وجدت-.
2- تشجيع أفراد المجتمع على البدء بتدوين شجرة النسب وتسجيل أكبر قدر ممكن من المعلومات والحوادث الطبية والصحية التي تعرض لها أفراد الأسرة والأقارب بشكل صحيح ودقيق على شجرة النسب هذه.
3- رفع إمكانيات الكوادر الطبية فيما يتعلق بالوراثة الطبية لما لذلك من أهمية في الوقت الحالي في كل الفروع والاختصاصات الطبية المختلفة.
4- تحديث مخابرنا لنواكب المسيرة العالمية للعلم فللأسف حتى يومنا هذا لا نستطيع معايرة الـ free BHCGو الـ PAPP – A وغيرها، بالحجم المطلوب.
5- رفع سوية أطبائنا العاملين في مجال التشخيص بالأمواج فوق الصوتية والدوبلر وغيرها من وسائل التشخيص غير الغازية والغازية، بالطريقة التي تراها المؤسسات العلمية ذات الصلة مناسبة.
6- الاستفادة من كل وسائل الإعلام المتاحة لشرح مدى أهمية الوراثة الطبية وما يمكن أن تقدمه للمجتمع من خدمات.
7- إحداث عدة مراكز للوراثة الطبية على مستوى القطر تضم أعلى الكفاءات وتكون على اتصال دائم فيما بينها محاولين بذلك وبشكل جاد اللحاق بركب الدول العديدة التي سبقتنا كثيراً كثيراً في هذا الجانب الكبير في الأهمية.
8- تنوير الشعب أنه لا يجوز إخفاء وجود إصابات أو تشوهات ولادية لأسباب اجتماعية(الخوف من معرفتها من قبل الأهل والجيران) لما لهذا السجل من أهمية في كشف المناطق التي تكثر فيها نسبة هذه التشوهات.

References

1. Nicolaides K.H. Screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 21:313-321
2. Simona Cicero, et. al . Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation : An observational study . The lancet .2001 vol 358 . 1665-1667.
3. Jorde Lynn B., et.al . Genetic testing and gene therapy . Medical genetics .Elsevier Mosby 3rd edition . USA , 2003, 278-305
4. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal trimester nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation . Lancet 1998;351:343-346.
5. Nicolaides K.H. Screening for chromosomal abnormalities : need to change the rules . Ultrasound Obstet Gynecol 1994;4 :353-354
6. Snidjers RJM, Nicolaides K.H. Assessment of risks . In Ultrasound markers for fetal chromosomal defects . Parthenon publishing : Carnforth, 1996; 63-120.
7. Nicolaides K.H, Azar G , Byrne D , Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency, Ultrasound Screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy . BMJ1992;304:867-889
8. Pandya PP, Goldberg H, Walton B , Riddle A Shelley S , Snidjers RJM, Nicolaides K.H . The implementation of first trimester scanning at 10-13 weeks gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units . Ultrasound Obstet Gynecol 1995;5:20-25.

9. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Thalabard JC, Frydman R . Screening for down syndrome using first-trimester ultrasound and second-trimester maternal serum markers in a low – risk population : a prospective longitudinal study . Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:26-31.
10. Brizot ML, Snidjers RJM, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Materinal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy . Br J Obstet Gynecol 1995;102:1227-1232.
11. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K , Nicolaides K.H. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency , absent fetal nasal bone, free hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks . Prenat Diagn 2003;23:306-310.
12. Schwarzler P, Carvalho JS,Senat MV,Masroor T , Campbell S,Ville Y . Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:1029-1034.
13. Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannou S, Plachouras N, Makrydimas G. Evaluation of first –trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age . Prenat Diagn 1998;18:133-137.
14. Economides DL, Whitlow BJ, Kadir R, Lazanakis M, Verdin SM. First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population . Br J Obstet Gynaecol 1998;105:58-62.
15. Bindra R, Heath V,Liao A,Spencer K, Nicolaides KH.One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks:aprospective study of 15030 pregnancies.Ultrasound Obstet Gynecol 2002,20:219-225.

16. Otano L, Aiello H, Igarzabal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and down syndrome . Prenat Diagn 2002;22:930-932.
17. Cicero S,Sonek JD,McKenna DS,Croom CS,Nicolaides KH.Nasal bone hypoplasia in trisomy 21at 15-22 weeksn gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2003,21:21:15-18.
18. Zoppi MA, Ibba RM, Axinan C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first trimester nuchal translucency screening in 5425 unselected pregnancies. Prenat Diagn 2003;
19. Szabo J,Gellen J,Szemere G.First-trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age .Ultrasound Obstet Gynecol 1995,5:20-25.
20. Zoppi MA,Ibba RM,Floris M,Monni G.Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia .Ultrasound Obstet Gynecol 2001,18:649-651.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2004/10/4.
تاريخ قبوله للنشر: 2005/1/17.