

Roc Curve Multivariate Modeling in Detection of Fetal Abnormalities Using Screening Down Syndrome Associated Markers in the First and Second Periods of Pregnancy

Hamideh Mohammadnia Kojidi¹, Mohammad Rafeie^{2*}, Mohammad Ali Daneshmand³, Jalal Rezaei⁴

1. MSc Student of Biostatistics, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2. Associate Professor, Department of Biostatistics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

3. PhD, Panel of Pathology and Laboratory Medicine and Official Advice on Genetic Diseases, Sina Laboratory, Arak, Iran.

4. PhD, Panel of Pathology and Laboratory Medicine, Sina Laboratory, Arak, Iran

Received: 23 Jan 2018, Accepted: 7 Mar 2018

Abstract

Background: Early diagnosis of prenatal illnesses and timely treatment of congenital anomalies has been the mainstay of the health system. In this study, our aim is to provide Roc curve multivariate modeling in detection of fetal abnormalities using associated markers in screening Down syndrome in the first and second periods of pregnancy.

Materials and Methods: This is a descriptive-analytical study that uses information from two sets of data. In the first set, 152 individuals, who had the results of the first- trimester and second screening tests at risk and in the second group, 75 individuals with normal results. The studied variables included the serum markers in the first- trimester and the second- trimester screening, auxiliary variables (includes demographic information). Statistical analysis was performed by using ROC regression, incremental value analysis and Stata 12 software.

Results: In evaluating the value of each diagnostic test in the presence of auxiliary variables using logistic regression and rock curves, the results generally showed that in screening the first- trimester of PAPP-A and in the screening the second-trimester, Inhibin-A can be used alone as a diagnostic test.

Conclusion: Best diagnostic test in the first- trimester, respectively, PPAP-A, NT, FREE B-HCG and in the second- trimester of screening, respectively, Inhibin-A, HGG, UE3 and AFP were based on the area under the ROC curve. In addition, the most significant effect of the predictor variable on the outcome of the diagnostic test was family history.

Keywords: Amniocentesis, Aneuploidy, Screening of the first trimester of pregnancy, Second trimester screening, ROC curve.

*Corresponding Author:

Address: Department of Biostatistics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Email: Rafeie@arakmu.ac.ir

مدل بندی چند متغیره Roc Curve در تشخیص ناهنجاری های جنین با کمک مارکرهای مورد سنجش در غربال گری سندرم داون در سه ماهه اول و دوم بارداری

حمیده محمدنیا کجیدی^۱، محمد رفیعی^{۲*}، محمدعلی دانشمند^۳، جلال رضایی^۴

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲. دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۳. دکتر، برد تخصصی پاتولوژی و طب آزمایشگاهی و مشاوره رسمی بیماری های ژنتیک، آزمایشگاه سینا، اراک، ایران

۴. دکتر، برد تخصصی پاتولوژی و طب آزمایشگاهی، آزمایشگاه سینا، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۱/۳، تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۲/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: تشخیص زودرس بیماری های پیش از تولد و درمان به موقع ناهنجاری های مادرزادی، جزء دغدغه های اصلی سیستم بهداشت و درمان بوده است. هدف از این مطالعه، ارائه روش های مدل بندی چند متغیره منحنی راک در تشخیص ناهنجاری های جنین با کمک مارکرهای مورد سنجش غربال گری سندرم داون در سه ماهه اول و دوم بارداری بود.

مواد و روش ها: این مطالعه از نوع توصیفی - تحلیلی است که از اطلاعات مربوط به دو مجموعه داده استفاده شده است: مجموعه اول شامل تعداد ۱۵۲ فرد که نتایج تست های غربالگری سه ماهه اول و دوم بارداری آن ها پر خطر بود و مجموعه دوم شامل تعداد ۷۵ فرد که نتایج نرمالی را نشان دادند. متغیرهای مطالعه شامل مارکرهای سرم مادر در غربال گری سه ماهه اول و دوم و متغیرهای کمکی (شامل اطلاعات جمعیت شناختی) بوده است. آنالیزهای آماری به کمک تحلیل های رگرسیون راک، ارزش افزایشی و با استفاده از نرم افزار Stata نسخه ۱۲ انجام گرفته است.

یافته ها: در بررسی ارزش هر کدام از تست های تشخیصی در حضور متغیرهای کمکی با استفاده از رگرسیون لجستیک و منحنی راک در غربال گری سه ماهه اول PAPP-A و در غربال گری سه ماهه دوم نیز Inhibin-A می تواند به تنهایی به عنوان آزمون تشخیصی استفاده شود.

نتیجه گیری: بهترین آزمون تشخیصی در سه ماهه اول به ترتیب PAPP-A، NT، و Free B-HCG و در سه ماهه دوم غربال گری به ترتیب Inhibin-A، HCG، UE3 و AFP براساس سطح زیر منحنی راک شناخته شدند. علاوه بر آن، بیشترین تاثیر متغیر پیشگو بر روی نتیجه تست تشخیصی مربوط به سابقه خانوادگی بود.

واژگان کلیدی: آمنیوسنتز، آنوپلوئیدی، غربال گری سه ماهه اول بارداری، غربال گری سه ماهه دوم بارداری، منحنی راک

*نویسنده مسئول: ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه آمار زیستی

Email: Rafeie@arakmu.ac.ir

مقدمه

هرانسان به طور طبیعی دارای ۲۳ جفت کروموزوم می باشد که ۲۲ جفت آن آلل و یک جفت کروموزوم جنسی است؛ بنابراین هر انسان، ۴۶ کروموزوم دارد (۱). حضور یک کروموزوم اضافی در سلول به عنوان تریزومی شناخته می شود. به عبارتی اگر هنگام تقسیم سلولی، دو کروموزوم به هم چسبیده و از هم جدا نشوند، سلول سه کروموزومی می شود که به آن تریزومی می گویند. مطالعات با نشانگرهای DNA نشان داده است که اکثر کودکانی که دارای یک تریزومی اتوزومی می باشند، کروموزوم اضافی خود را به عنوان نتیجه ای از عدم جدایی، در خلال یکی از تقسیمات میوزی مادری، به ارث برده اند (۲).

سندرم داون یا تریزومی ۲۱، شایع ترین علت عقب افتادگی ذهنی در کودکان است که علت بروز آن حضور یک کروموزوم ۲۱ اضافی کامل و یا قطعه ای اضافی از کروموزوم ۲۱ (ترانس لوکیشن) در سلول های جنین می باشد (۳). شیوع این سندرم در غیاب آزمایش های تشخیصی قبل از تولد، ادر ۷۰۰ نوزاد است. معمولاً سندرم داون، اثری نبوده و از این رو یک نوزاد مبتلا ممکن است در خانواده ای متولد شود که هیچ گونه سابقه فامیلی از این بیماری نداشته باشند (۴).

سندرم داون با ناتوانی های جسمی و ذهنی همراه است که اغلب در ظاهر فرد قابل تشخیص می باشد (Mongoloid یا Mongol). علایمی هم چون صورت گرد یا چانه کوچک، چشمان بادامی، جدایی پلک بالا از پایین (Palpebral fissures)، دست و پاهای کوتاه و فاصله زیاد انگشت اول و دوم و...، بسته به شدت سندرم داون در افراد بروز می نماید (۵). از علائم دیگر این سندرم، ناتوانی شدید ذهنی است که اغلب با مشکلات جسمانی مانند نقص قلبی و یا اختلال در سیستم بینایی و شنوایی همراه می باشد، البته درجه این ناتوانی را تا قبل از تولد نوزاد مبتلا نمی توان ارزیابی نمود (۶).

برای تشخیص قبل از تولد ناهنجاری های وراثتی و ناهنجاری های ساختمانی می توان از چندین تکنیک استفاده کرد. در این پژوهش تکنیک های غربالگری سرمی و آمنیوسنتز مدنظر می باشد. غربالگری یعنی اندازه گیری مارکرهایی که با تفسیر نتایج آن ها، می توان اولاً به وجود یک اختلال در جمعیتی پی برد و ثانیاً مشخص کرد سطح این مارکرها در جمعیت طبیعی و جمعیت دچار اختلال متفاوت است. به عبارتی، با غربالگری می توان افرادی که به ظاهر سالم هستند ولی ممکن است از نظر یک بیماری یا اختلال دارای خطر بالایی باشند را شناسایی نمود (۷).

این کار بین هفته های ۱۱ تا ۱۳ بارداری با عنوان تست های دوگانه و بین هفته های ۱۴ تا ۲۰ بارداری با عنوان تست های سه گانه و چهار گانه انجام می شود. پروتکل هایی که در حال حاضر به کار می روند شامل غربالگری نشانگرهای سرم، بررسی سونوگرافیک یا ترکیبی از این دو روش هستند. بدین منظور غربالگری در سه ماهه اول بارداری شامل پروتئین پلاسمائی وابسته به بارداری (PAPP-A)، زیر واحد بتای آزاد مربوط به گنادو تروپین کوریونی انسان (Free B-HCG) و ترانس لوسنسی گردن (NT) می باشد (۸). تست چهارگانه غربالگری در سه ماهه دوم بارداری شامل آلفا فو پروتئین (AFP)، زیر واحد بتای گنادو تروپین کوریونی انسان (HCG)، استرادیول غیر کنژوگه (UE3) و اینهبین A-Inhibin A می باشد. تفاوت تست های سه گانه و چهارگانه اضافه شدن نشانگر بیوشیمیایی اینهبین A است که در حاملگی های سندرم داون در سرم مادر افزایش می یابد (۹).

در صورت استفاده از این نشانگر چهارم به عنوان قسمتی از آزمایش غربالگری سرمی «چهارگانه»، وقتی آمنیوسنتز به ۵ درصد مادران مورد آزمایش دارای بیشترین خطر پیشنهاد می گردد، نسبت شناسایی حاملگی های سندرم داون از ۶۰ درصد به ۷۵ درصد افزایش می یابد (۱۰).

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع توصیفی - تحلیلی است که از اطلاعات مربوط به دو مجموعه داده استفاده شده است. داده های طرح تحقیقاتی «بررسی موادی که توسط جنین سنتز و ترشح می شوند، در سرم مادر اندازه گیری می شود و تغییرات آن ها نسبت به حالت طبیعی، به عنوان معیار ابتلا به سندرم داون در نظر گرفته می شود» استفاده خواهد شد. در این سری داده از مجموع اطلاعات ۲۲۷ بیمار در دو مجموعه در فاصله زمانی ۹ ماه (آبان ۹۵ تا مرداد ۹۶) استفاده شده است. بیمارانی که اطلاعات آزمایشگاهی شان در خصوص اندازه مارکرهای سطح سرم مادر در پرونده شان ناقص بود از مطالعه خارج شدند. معیار ورود در مجموعه اول: تعداد ۱۵۲ نفر که نتایج تست های غربالگری سندرم داون و سایر آنوپلوئیدی های آن ها در سه ماهه اول (۱۰ تا ۱۳ هفته) یا سه ماهه دوم (۱۴ تا ۲۰ هفته) بارداری پرخطر و غیر نرمال بود و پس از انجام آمینوسنتز برای اطلاع از نتیجه آمینوسنتز (نتایج کاریوتیپ جنین) به آزمایشگاه دانشمند اراک مراجعه کرده بودند برای مطالعه انتخاب شدند.

معیار ورود در مجموعه دوم: اطلاعات ۷۵ نفر از مادرانی که نتایج غربالگری آن ها در سه ماهه اول و دوم بارداری در همان آزمایشگاه نرمال بود مورد استفاده قرار گرفت. متغیرهای مورد مطالعه شامل مارکرهای سرم مادر در غربالگری سه ماهه اول و سه ماهه دوم، متغیرهای کمکی (شامل: سن بارداری، وضعیت سیگاری بودن یا نبودن، سابقه خانوادگی و یا داشتن بچه مبتلا به سندرم داون و وزن مادر) و اطلاعات حاصل از آمینوسنتز (نتایج کاریوتیپ جنین) بود. متغیر D (نتیجه آمینوسنتز) نیز نشان دهنده وضعیت بیماری افراد است. $D = 0$ برای افراد گروه شاهد (افرادی که نتیجه کاریوتیپ آن ها نرمال و سالم بود) و $D = 1$ برای افراد گروه مورد (افرادی که نتیجه کاریوتیپ آن ها غیر نرمال و نشان دهنده بیماری بود). هم چنین متغیر D به عنوان گلد استاندارد در رسم منحنی های راک مورد استفاده قرار می گیرد.

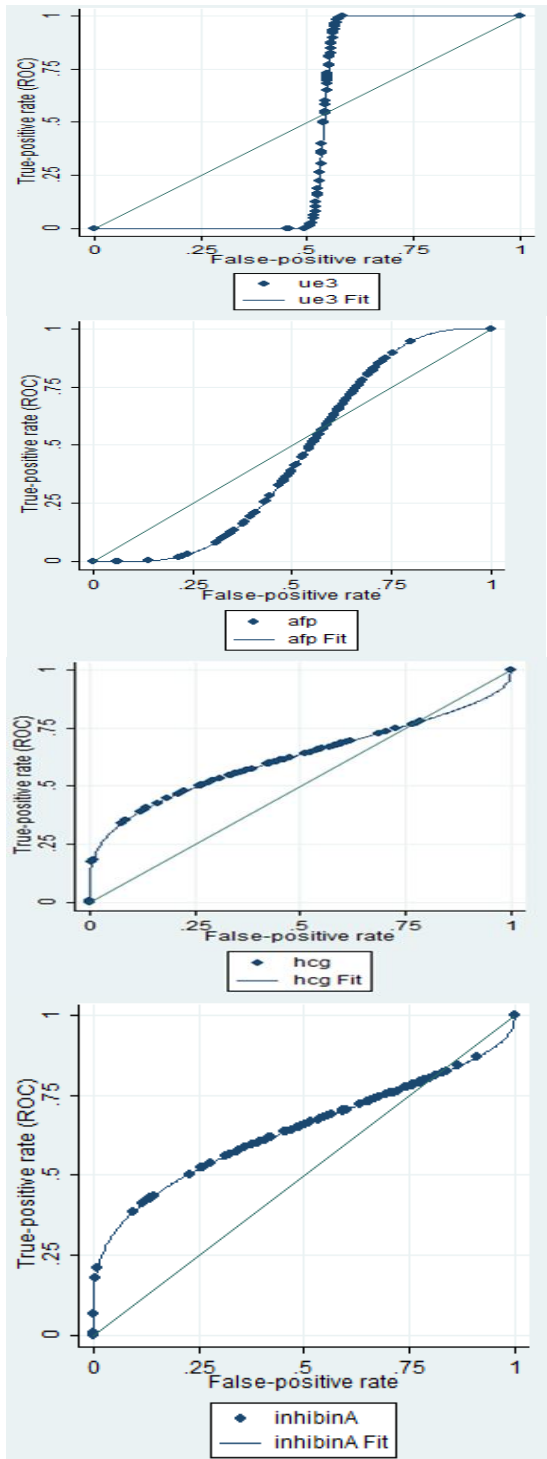
بعد از مشخص شدن تست های تشخیصی رایج در شناسایی بیماران دارای ناهنجاری جنینی، نتایج این تست ها جهت آنالیز آماری در نرم افزار ثبت شد. برای هر تست تشخیصی سطح زیر منحنی راک و نقطه با بیشترین حساسیت و ویژگی شناسایی شد. سپس به کمک مدل های رگرسیون لجستیک باینری و رگرسیون راک موثر بودن متغیر مخدوش کننده در گروه بندی افراد مورد بررسی قرار گرفت. این کار به کمک جدول تشخیص و درصد تشخیص های صحیح در هر روش انجام شد. این جدول به ما کمک می کند تا دریابیم درصد طبقه بندی های صحیح در کدام آنالیز بیشتر بوده است (۱۱-۱۳). در انتها موثرترین متغیرها در تشخیص صحیح جنین های ناهنجا معرفی شد. پس از جمع آوری داده ها مدل های یک متغیره و چند متغیره منحنی راک جهت شناسایی اثر متغیرهای سن بارداری، وضعیت سیگاری بودن یا نبودن، سابقه خانوادگی و یا داشتن بچه مبتلا به سندرم داون و وزن مادر، هم چنین اثر ترکیب متغیرها بر دقت پیش بینی بیماران مورد استفاده قرار گرفت. از سطح زیر منحنی راک برای مقایسه متغیرها در تشخیص جنین سالم و بیمار و مقایسه دقت مدل ها استفاده شد.

آنالیزهای آماری این مطالعه به کمک تحلیل های رگرسیون راک، ارزش افزایشی و با استفاده از نرم افزار Stata 12 انجام گرفت و سطح معناداری برای تمام آزمون ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

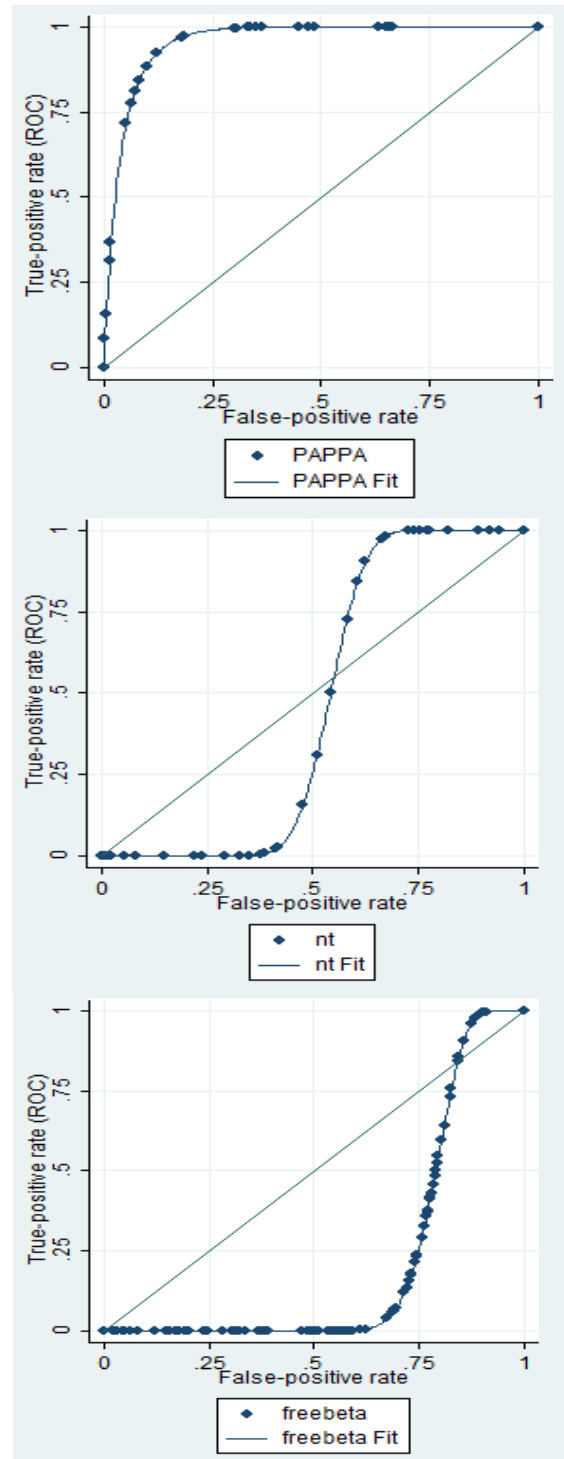
یافته ها

در منحنی راک،

برای بررسی دقت تک تک تست های تشخیصی غربالگری سه ماهه اول و سه ماهه دوم بدون در نظر گرفتن متغیرهای کمکی، PAPP-A در سه ماه اول و Inhibin-A و HCG در سه ماهه دوم دقت تست بالایی داشتند (نمودارهای ۱ و ۲).



نمودار ۲. منحنی های راک مربوط به غربالگری سه ماهه دوم



نمودار ۱. منحنی های راک مربوط به غربالگری سه ماهه اول

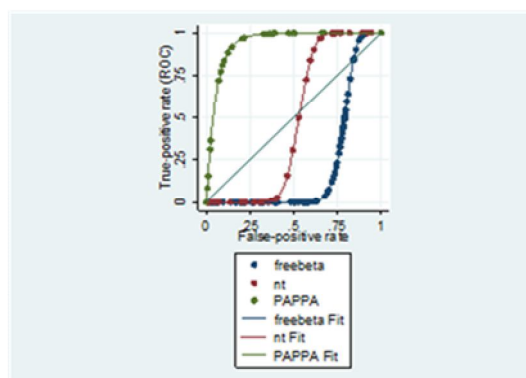
تست تشخیصی PAPP-A دقت بالاتری در مقایسه با Free B-HCG در شناسایی افراد بیمار دارد. درمقایسه بین دو تست تشخیصی NT و Free B-HCG تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/064$). تست تشخیصی NT دقت بالاتری در مقایسه با Free B-HCG در شناسایی افراد بیمار دارد، ولی این تفاوت معنادار نبود. اهمیت تست های تشخیصی در سه ماهه اول غربالگری بدین ترتیب بود: PAPP-A، NT و Free B-HCG (جدول ۱ و نمودار ۳).

مقایسه تست های تشخیصی سه ماهه اول غربالگری در مقایسه سه تست تشخیصی PAPP-A، NT و Free B-HCG، تفاوت معناداری بین سه تست تشخیصی از دیدگاه اهمیت در شناسایی بیمار و سالم وجود داشت ($p<0/001$). در مقایسه بین دو تست PAPP-A و NT تفاوت معناداری وجود داشت ($p<0/001$). تست تشخیصی PAPP-A دقت بالاتری در مقایسه با NT در شناسایی افراد بیمار دارد. درمقایسه بین دو تست تشخیصی PAPP-A و Free B-HCG تفاوت معناداری وجود داشت ($p<0/001$).

جدول ۱. مقایسه تست های تشخیصی سه ماهه اول غربالگری با استفاده از سطح زیر منحنی راک

متغیرها	AUC	p
Free B-HCG و NT، PAPP-A	PAPP-A= 0.92	$(p<0/001)$
	NT= 0.53	
NT و PAPP-A	Free B-HCG= 0.20	$(p<0/001)$
	PAPP-A= 0.92	
Free B-HCG و PAPP-A	NT= 0.53	$(p<0/001)$
	PAPP-A= 0.92	
Free B-HCG و NT	Free B-HCG= 0.20	$(p=0/064)$
	NT= 0.53	
	Free B-HCG= 0.20	

در مقایسه بین دو تست تشخیصی Inhibin-A و UE3 تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/384$). از دیدگاه بالینی، Inhibin-A ارزش تشخیصی بالاتری از UE3 داشت. در مقایسه بین دو تست تشخیصی Inhibin-A و HCG تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/739$). از دیدگاه بالینی، Inhibin-A ارزش تشخیصی بالاتری از HCG داشت. در مقایسه بین دو تست تشخیصی Inhibin-A و AFP تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/382$). از دیدگاه بالینی، Inhibin-A ارزش تشخیصی بالاتری از AFP داشت. در مقایسه دو تست تشخیصی UE3 و HCG تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/911$). از دیدگاه بالینی، HCG ارزش تشخیصی بالاتری از UE3 داشت. در مقایسه دو تست تشخیصی UE3 و AFP تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/814$). از دیدگاه بالینی، UE3 ارزش تشخیصی بالاتری



نمودار ۳. مقایسه تست های تشخیصی PAPP-A، NT و Free B-HCG

مقایسه تست های تشخیصی سه ماهه دوم غربالگری درمقایسه چهار تست تشخیصی Inhibin-A، UE3، HCG و AFP بین چهار تست تشخیصی تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/634$). جهت بررسی اهمیت بالینی به مقایسه دو به دوی تست های تشخیصی پرداخته شد.

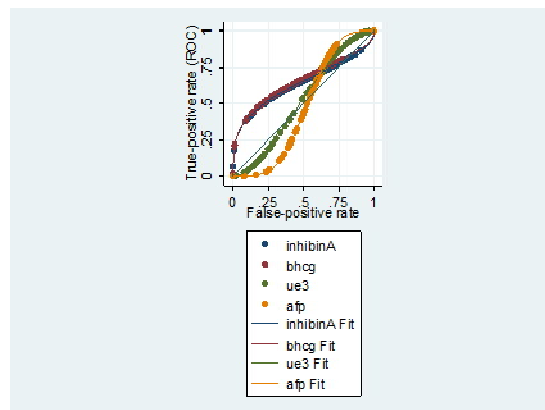
مقایسه بین تست های تشخیصی سه ماهه دوم غربالگری نشان داد که اهمیت تست های تشخیصی به ترتیب Inhibin-A, HCG, UE3 و AFP می باشد (جدول ۲ و نمودار ۴).

از AFP داشت. در مقایسه دو تست تشخیصی HCG و AFP تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/610$). دیدگاه بالینی HCG ارزش تشخیصی بالاتری از AFP داشت.

جدول ۲. مقایسه تست های تشخیصی سه ماهه دوم غربالگری با استفاده از سطح زیر منحنی راک

متغیرها	AUC	p
AFP و HCG, UE3, Inhibin-A	Inhibin-A = 0/63	(p=0/634)
	UE3 = 0/52	
	HCG = 0/58	
	AFP = 0/51	
Inhibin-A و UE3	Inhibin-A = 0/63	(p=0/384)
	UE3 = 0/52	
HCG و Inhibin-A	Inhibin-A = 0/63	(p=0/739)
	HCG = 0/58	
AFP و Inhibin-A	Inhibin-A = 0/63	(p=0/382)
	AFP = 0/51	
HCG و UE3	UE3 = 0/50	(p=0/911)
	HCG = 0/51	
AFP و UE3	UE3 = 0/50	(p=0/814)
	AFP = 0/46	
AFP و HCG	HCG = 0/58	(p=0/610)
	AFP = 0/46	

ارزش تشخیصی PAPP-A، تفاوت معناداری بین مدل با حضور تست تشخیصی PAPP-A و متغیرهای پیشگو با مدل بدون حضور تست تشخیصی وجود داشت ($p=0/037$) که این مورد بیانگر این است که تست تشخیصی PAPP-A ارزش بالایی در تشخیص بیمار و سالم دارد. در بررسی ارزش تشخیصی NT، مقایسه بین مدل با حضور تست تشخیصی NT و متغیرهای پیشگو با مدل بدون حضور تست تشخیصی تفاوت معناداری داشت ($p=0/039$) که این مورد بیانگر این است که تست تشخیصی NT ارزش بالایی در تشخیص بیمار و سالم دارد. در بررسی ارزش تشخیصی Free B-HCG، مقایسه بین مدل با حضور تست تشخیصی Free B-HCG و متغیرهای پیشگو با مدل بدون حضور تست تشخیصی تفاوت معناداری نداشت ($p=0/055$). بررسی ارزش تشخیصی Inhibin-A، مقایسه بین مدل با حضور تست تشخیصی Inhibin-A و متغیرهای پیشگو با مدل بدون حضور تست



نمودار ۴. مقایسه چهار تست تشخیصی Inhibin-A, UE3, AFP و HCG،

در ارزش افزایشی، ارزش تست های تشخیصی غربالگری سه ماهه اول و سه ماهه دوم در حضور متغیرهای کمکی و ارزش این افزایش با مدل بدون حضور متغیرهای تست غربالگری سه ماهه اول و سه ماهه دوم با استفاده از رگرسیون لجستیک و منحنی راک بررسی شد. در بررسی

متغیرهای پیشگو با مدل بدون حضور تست تشخیصی تفاوت معناداری نداشت ($p=0/869$). بررسی ارزش تشخیصی AFP، مقایسه بین مدل با حضور تست تشخیصی AFP و متغیرهای پیشگو با مدل بدون حضور تست تشخیصی تفاوت معناداری نداشت ($p=0/708$) (جدول ۳).

تشخیصی تفاوت معناداری نداشت ($p=0/396$). بررسی ارزش تشخیصی UE3، مقایسه بین مدل با حضور تست تشخیصی UE3 و متغیرهای پیشگو با مدل بدون حضور تست تشخیصی تفاوت معناداری نداشت ($p=0/736$). بررسی ارزش تشخیصی HCG، مقایسه بین مدل با حضور تست تشخیصی HCG

جدول ۳. بررسی ارزش تست های تشخیصی غربالگری سه ماهه اول و سه ماهه دوم در حضور متغیرهای کمکی و ارزش این افزایش، با مدل بدون حضور متغیرهای تست غربالگری سه ماهه اول و سه ماهه دوم

p	AUC	متغیرهای کمکی به همراه مارکر موردنظر	AUC	متغیرهای کمکی
($p=0/037$)	0/88	متغیرهای کمکی و PAPP-A	0/45	سن بارداری، وضعیت سیگاری بودن یا نبودن، سابقه خانوادگی و یا داشتن بچه مبتلا به سندرم داون و وزن مادر
($p=0/039$)	0/55	متغیرهای کمکی و NT	0/45	سن بارداری، وضعیت سیگاری بودن یا نبودن، سابقه خانوادگی و یا داشتن بچه مبتلا به سندرم داون و وزن مادر
($p=0/055$)	0/85	متغیرهای کمکی و Free B-HCG	0/45	سن بارداری، وضعیت سیگاری بودن یا نبودن، سابقه خانوادگی و یا داشتن بچه مبتلا به سندرم داون و وزن مادر
($p=0/396$)	0/65	متغیرهای کمکی و Inhibin-A	0/56	سن بارداری، وضعیت سیگاری بودن یا نبودن، سابقه خانوادگی و یا داشتن بچه مبتلا به سندرم داون و وزن مادر
($p=0/736$)	0/65	متغیرهای کمکی و UE3	0/64	سن بارداری، وضعیت سیگاری بودن یا نبودن، سابقه خانوادگی و یا داشتن بچه مبتلا به سندرم داون و وزن مادر
($p=0/869$)	0/66	متغیرهای کمکی و HCG	0/64	سن بارداری، وضعیت سیگاری بودن یا نبودن، سابقه خانوادگی و یا داشتن بچه مبتلا به سندرم داون و وزن مادر
($p=0/708$)	0/68	متغیرهای کمکی و AFP	0/66	سن بارداری، وضعیت سیگاری بودن یا نبودن، سابقه خانوادگی و یا داشتن بچه مبتلا به سندرم داون و وزن مادر

بحث

آن‌ها را بر عملکرد تست تشخیصی مورد بررسی قرار داد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تست تشخیصی PAPP-A از قوی ترین متغیرها جهت شناسایی جنین سالم است. در مطالعه ای که آلدرد و همکاران در سال ۲۰۱۷ انجام دادند نیز PAPP-A یکی از متغیرهای تاثیرگذار شناخته شد، اما آن‌ها بیان کردند به دلیل مطالعات کمی که برای ارزیابی این آزمایش ها وجود دارد بنابراین آن‌ها توصیه های قوی در مورد بهترین آزمایش بیان نکردند (۱۴). در مطالعه ای که ویلیرز و همکاران در سال ۲۰۱۷ انجام دادند نیز به این نتیجه رسیدند که ترکیب PP13(Placental Protein 13) با PAPP-A و FLI باعث بهبود غربالگری می شود (۱۵).

بعد از تست تشخیصی PPAP-A به ترتیب آزمون های تشخیصی NT و Free B-HCG مناسب ترین آزمون-

هدف اصلی این مطالعه معرفی روش های استفاده از اطلاعات متغیرهای کمکی و مقایسه تست های تشخیصی با استفاده از تحلیل منحنی راک بوده است. در غربالگری مرحله اول، هدف بررسی دقت تشخیصی مارکرهای Free B-NT, PAPP-A, HCG در تشخیص جنین بیمار با در نظر گرفتن متغیرهای پیشگو (سن بارداری، وضعیت سیگاری بودن یا نبودن، سابقه خانوادگی و یا داشتن بچه مبتلا به سندرم داون و وزن مادر) بوده است. در غربالگری مرحله دوم، هدف بررسی دقت تشخیصی مارکرهای AFP, HCG, UE3, Inhibin-A در تشخیص جنین بیمار با در نظر گرفتن متغیرهای پیشگو بیان شده، بوده است. با استفاده از رگرسیون راک می توان همزمان اثر چند متغیر و حتی اثرات متقابل بین

های تشخیصی بر اساس سطح زیر منحنی راک شناخته شدند. علاوه بر آن بیشترین تاثیر متغیر پیشگو بر روی نتیجه تست تشخیصی مربوط به سابقه خانوادگی بود. در مطالعات آگارد-تیلری و بستویک نیز PAPP-A به عنوان تست تشخیصی مناسب در مرحله اول غربالگری معرفی شد (۱۶، ۱۷). اما متغیر پیشگوی موثر سن گزارش کرد که علت این تفاوت می تواند به دلیل حجم نمونه بررسی شده و دامنه سنی متفاوت بررسی شده باشد. علاوه بر این، سایر متغیرهای پیشگوی تأثیرگذار با توجه به استفاده از سایر آزمون های تشخیصی در مرحله اول غربالگری بررسی شد که بر اساس آن متغیر سابقه سندرم بیشترین تأثیر را بر روی آزمون تشخیصی Free B-HCG و متغیر سن نیز بیشترین تأثیر را بر روی آزمون تشخیصی NT داشت.

پس از مشخص شدن متغیرهای پیشگوی مهم به مقایسه آزمون های تشخیصی در مرحله اول پرداخته شد که این سه آزمون تشخیصی با یکدیگر تفاوت معنادار داشتند ($p < 0/001$). بین PAPP-A با NT ($p < 0/001$) و Free B-HCG ($p < 0/001$) تفاوت معناداری وجود داشت، ولی بین NT با Free B-HCG تفاوت معناداری وجود نداشت ($p = 0/064$). نتیجه مطالعاتی که در همین زمینه انجام گرفت نیز با نتایج فوق سازگار می باشد (۱۶، ۱۷).

از لحاظ ارزش تشخیصی آزمون های تشخیصی مرحله اول غربالگری، متغیرهای پیشگوی سن بارداری، وضعیت سیگاری بودن یا نبودن، سابقه خانوادگی و یا داشتن بچه مبتلا به سندرم داون و وزن مادر، بدون و با حضور آزمون های تشخیصی مرحله اول بررسی شدند. نتایج نشان داد که PAPP-A ($p = 0/037$) و NT ($p = 0/039$) ارزش تشخیصی بالایی علاوه بر متغیرهای پیشگو دارند. تست تشخیصی Free B-HCG ($p = 0/055$) ارزش تشخیصی بالایی در مقایسه با متغیرهای پیشگو نداشت (۱۸، ۱۹). در مقایسه بین آزمون تشخیصی PAPP-A با ترکیب آزمون های تشخیصی PAPP-A، NT و Free B-HCG تفاوت

معناداری وجود نداشت ($p = 0/071$). در مرحله دوم غربالگری به ترتیب Inhibin-A، HCG، UE3 و AFP ارزشمندترین تست های تشخیصی بر اساس سطح زیر منحنی راک شناخته شدند که نتایج مطالعات (۹، ۱۷، ۲۰) موافق با مطالعه انجام شده بود. اما در مطالعات باویرا و رایت، Inhibin-A به عنوان آزمون تشخیصی مورد استفاده قرار نگرفت (۲۱، ۲۲). بیشترین تأثیر بر روی آزمون تشخیصی Inhibin-A مربوط به سابقه خانوادگی بود که در مطالعات بیان شده سن را به عنوان متغیر تأثیرگذار معرفی کردند. علت این اختلاف می تواند وابسته به حجم نمونه و سن افراد شرکت کننده در مطالعه باشد. در ارتباط با آزمون های تشخیصی UE3، HCG و AFP به ترتیب سن، سابقه سندروم داون و سن متغیرهای موثر پیشگو شناخته شدند. پس از تشخیص متغیرهای پیشگوی مهم در مرحله سوم غربالگری به مقایسه آزمون های تشخیصی پرداخته شد. مقایسه بین چهار آزمون تشخیصی تفاوت معناداری بین چهار آزمون را بیان نکرد ($p = 0/634$). مقایسه بین Inhibin-A با UE3 ($p = 0/384$)، HCG ($p = 0/739$) و AFP ($p = 0/382$) تفاوت معناداری را نشان نداد. بین UE3 با HCG ($p = 0/911$) و AFP ($p = 0/814$) و بین HCG با AFP ($p = 0/610$) تفاوت معناداری وجود نداشت.

از لحاظ ارزش تشخیصی آزمون های تشخیصی سه ماهه دوم غربالگری متغیرهای پیشگوی سن بارداری، وضعیت سیگاری بودن یا نبودن، سابقه خانوادگی و یا داشتن بچه مبتلا به سندرم داون و وزن مادر، بدون و با حضور تست های تشخیصی مرحله دوم بررسی شدند. متغیرهای Inhibin-A ($p = 0/396$)، UE3 ($p = 0/736$)، HGG ($p = 0/869$) و AFP ($p = 0/708$) بر روی تشخیص با حضور متغیرهای پیشگو تأثیر معناداری نداشتند. مطالعات انجام شده در این مورد موافق با نتایج حاصل از این پژوهش می باشد (۹، ۱۶، ۱۷، ۲۰). بین آزمون تشخیص Inhibin-A با ترکیب

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از کلیه کسانی که در انجام این مطالعه همکاری و مساعدت داشته اند، صمیمانه سپاس-گزاری می نمایند.

منابع

1. Gardner RM, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome abnormalities and genetic counseling: OUP USA; 2011.
2. Turnpenny PD, Ellard S. Emery's Elements of Medical Genetics E-Book: Elsevier Health Sciences; 2016.
3. Clendenin TM. Chromosomal abnormalities. Clinical obstetrics and gynecology. 1966; 9(3):663-98.
4. Stevenson RE, Everman DB. Human malformations and related anomalies: Oxford University Press; 2015.
5. Määttä T, Tervo-Määttä T, Taanila A, Kaski M, Iivanainen M. Mental health, behaviour and intellectual abilities of people with Down syndrome. Down syndrome research and practice. 2006; 11(1):37-43.
6. Evenhuis H, Henderson CM, Beange H, Lennox N, Chicoine B. Healthy ageing—adults with intellectual disabilities: physical health issues. Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities. 2001; 14(3):175-94.
7. Schut W, Weiner P. When to screen in obstetrics and gynecology 1 and 2. Qom: Fanose Andishe pub; 2011.
8. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Disorders of amniotic fluid volume. Williams obstetrics, 23rd edn McGraw-Hill Companies, New York, NY. 2010:490-9.
9. Wald N, Hackshaw A, Walters J, Mackinson A, Rodeck C, Chitty L. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Journal of medical screening. 2003;10(2):56-104.
10. Kaewsuksai P, Jitsurong S. Prospective study of the feasibility and effectiveness of a second trimester quadruple test for Down syndrome in

AFP و UE3، HCG، Ihibin-A تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/774$).

نتایج این مطالعه از نظر صحت و دقت در تشخیص-ها به خوبی قابل مقایسه با مطالعات مشابه است (۱۴، ۱۵) و این مطلب را بازگو می کند که استفاده از مارکرهای غربالگری مرحله اول می تواند به خوبی برای پیش بینی جنین سالم و بیمار استفاده شود. این مطالعه هم چنین از نظر درصد تشخیص مشابه مطالعات انجام شده است.

از آنجایی که اهمیت این مارکرها در تشخیص جنین سالم و بیمار کمتر مورد توجه بوده است، از این رو بررسی های بیشتر در این زمینه توصیه می شود. هم چنین ارزش مارکرها با در نظر گرفتن محدودیت های سنی ممکن است نتایج مطلوب تری به همراه داشته باشد، بنابراین مطالعه در این زمینه نیز به پژوهشگران توصیه می شود.

نتیجه گیری

بهترین آزمون تشخیصی در مرحله اول بعد از تست تشخیصی PPAP-A به ترتیب آزمون های تشخیصی NT و Free B-HCG مناسب ترین آزمون های تشخیصی بر اساس سطح زیر منحنی راک شناخته شدند، علاوه بر آن بیشترین تاثیر متغیر پیشگو بر روی نتیجه تست تشخیصی مربوط به سابقه خانوادگی بود. بین آزمون تشخیصی PAPP-A با ترکیب آزمون های تشخیصی PPAP-A، NT و Free B-HCG تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/071$).

در مرحله دوم غربالگری به ترتیب Inhibin-A، HCG، UE3 و AFP ارزشمندترین تست های تشخیصی بر اساس سطح زیر منحنی راک شناخته شدند.

علاوه بر آن بیشترین تاثیر متغیر پیشگو بر روی نتیجه تست تشخیصی در این مرحله نیز مربوط به سابقه خانوادگی بود. بین تست تشخیصی Inhibin-A با ترکیب Inhibin-A، HCG، UE3 و AFP تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/774$).

- Thailand. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2017;139(2):217-21.
11. Alonzo TA, Pepe MS. Distribution free ROC analysis using binary regression techniques. *Biostatistics*. 2002;3(3):421-32.
12. Janes H, Pepe MS. Adjusting for covariate effects on classification accuracy using the covariate-adjusted receiver operating characteristic curve. *Biometrika*. 2009; 96(2):371-82.
13. Mezerji NMG, Rafeie M, Shayan Z, Mosayebi G. The Diagnostic Value of Surface Markers in Acute Appendicitis; A Diagnostic Accuracy Study. *Bulletin of Emergency & Trauma*. 2015; 3(2):65.
14. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *The Cochrane Library*. 2017.
15. De Villiers CP, Hedley PL, Placing S, Wøjdemann KR, Shalmi A-C, Carlsen AL, et al. Placental protein-13 (PP13) in combination with PAPP-A and free leptin index (fLI) in first trimester maternal serum screening for severe and early preeclampsia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2017; 56(1): 65-74.
16. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstetrics and gynecology*. 2009; 114(6): 1189.
17. Bestwick J, Huttly W, Wald N. Distribution of nuchal translucency in antenatal screening for Down's syndrome. *Journal of medical screening*. 2010; 17(1):8-12.
18. Babbur V, Lees CC, Goodburn SF, Morris N, Breeze AC, Hackett GA. Prospective audit of a one centre combined nuchal translucency and triple test programme for the detection of trisomy 21. *Prenatal diagnosis*. 2005; 25(6):465-9.
19. Herman A, Dreazen E, Tovbin J, Weinraub Z, Bukovsky Y, Maymon R. Comparison between disclosure and non-disclosure approaches for trisomy 21 screening tests. *Human Reproduction*. 2002; 17(5):1358-62.
20. Wald N, Huttly W, Murphy K, Ali K, Bestwick J, Rodeck C. Antenatal screening for Down's syndrome using the Integrated test at two London hospitals. *Journal of medical screening*. 2009; 16(1):7-10.
21. Baviera G, Chemicata S, De Domenico R, Granese R, Carbone C, Dugo N, et al. First-and second-trimester ADAM12s in Down syndrome screening. *Clinical chemistry*. 2010; 56(8):1355-7.
22. Wright D, Bradbury I, Malone F, D'Alton M, Summers A, Huang T, et al. Cross-trimester repeated measures testing for Down's syndrome screening: an assessment. *Health Technol Assess*. 2010; 14.