



المسح بالموجات الصوتية
في الفترة ما بين الأسبوع ١١ - ١٣+

كيبروس نيكولايدس
احمد زكريا الشيخه

فهرس

الفصل الأول :- تشخيص عيوب الكروموسومات في الفصل الأول من الحمل

- تشخيص عيوب الكروموسومات ص ١
- الفرصة الخاصة لكل مريض ص ٨
- الشفافية القفوية ص ١٣
- موقف السيدات تجاة المسح في الفصل الأول; الثاني ص ٣٨

الفصل الثاني :- علامات عيوب الكروموسومات بالموجات الصوتية

- التصوير بالموجات الصوتية في الفصل الأول ص ٤٢
- التصوير بالموجات الصوتية في الفصل الثاني ص ٥٤

الفصل الثالث :- زيادة الشفافية القفوية مع النمط النووي الطبيعي

- نتائج الأجنة ذات الشفافية القفوية الزائدة ص ٦٥
- العيوب التي تصيب الجنين ص ٦٧
- فسيولوجيا الأمراض الشفافية القفوية الزائدة ص ٨٢
- التعامل مع الحمل بالأجنة ذات الشفافية القفوية الزائدة ص ٨٤

الفصل الرابع :- الحمل متعدد الأجنة

- فرصة الحدوث ص ٩٢
- تحديد الزيغوتية ونوع المهشيمة ص ٩٣
- نوع المشيمة ومضاعفات الحمل ص ٩٥
- عيوب الكروموسومات في الحمل متعدد الأجنة ص ١٠٠

مقدمة

في عام ١٨٦٦ ، أوضح لانجدون داون أن الخصائص العامة لمرضى تثلت الصبغيات تتمثل في فقدان الجلد لمرونته ، مما يجعله يبدو أكبر من حجم الجسم. بالإضافة إلى اتسام المرضى بالوجه المسطح ذو الأنف الصغير . وفي التسعينات ، اكتشف أن ظاهرة الجلد الزائد لدى المرضى بمتلازمة داون يمكن أن ترى من خلال التصوير فوق الصوتي في الشهر الثالث للحمل و تظهر في صورة شفافية قفوية زائدة.

وقد جمع سمك شفافية منطقة القفا لدى الجنين عند التصوير فوق الصوتي في الأسابيع ١١-١٣⁺ على سن الأم للتوصل إلى وسيلة فعالة في الكشف عن مرض تثلت الصبغيات ٢١ . ووجد أنه، بنسبة خطأ قدره ٥%، يمكن التعرف على حوالي ٧٥% من حالات الإصابة بتثلت الصبغيات أثناء الحمل. ويرتفع معدل التعرف على عيوب الكروموسومات إلى ٨٥-٩٠% عند فحص مستوي ال-β hCG الحر (الجونادوتروبين البشري الحر) و البلازما بروتين (أ) المصاحب للحمل.

وفي عام ٢٠٠١ ، وجد أن في ٦٥-٧٠% من الأجنة المصابة بتثلت الصبغيات لا تظهر عظمة الأنف في التصوير فوق الصوتي الأسابيع ١١-١٣⁺ . وتشير النتائج الأولية أن هذا الإكتشاف قد يزيد من نسبة إكتشاف المرض من خلال المسح في الأشهر الثلاث الأولى للحمل والفحص البيوكيميائي لمصل الأم بنسبة أكثر من ٩٥%. و بالإضافة إلى دوره في تقدير خطر التعرض لتثلت الصبغيات ٢١ يمكن لسمك شفافية القفا أن تستخدم في التعرف على نسبة كبيرة من الاضطرابات الكروموسومية كما تأتي مصاحبة لعيوب كبيرة في القلب والشرابين الرئيسية ونسبة كبيرة من المتلازمات الجينية. وتشمل منافع المسح في الأسابيع ١١-١٣⁺ التأكد من أن الجنين علي قيد الحياة ، التاريخ الدقيق

للحمل ، التشخيص المبكر للعيوب الخلقية الكبرى في الجنين ، التعرف علي الحمل المتعدد الأجنة . كما يمكن المسح المبكر من تحديد نوع المشيمة, والتي تلعب الدور الرئيسي في تحديد نتيجة الحمل المتعدد, بصورة موثوق فيها ،

وكما هو الحال عند إدخال تكنولوجيا جديدة ضمن الممارسات الإكلينيكية الروتينية ، يجب علي من يقوم بالمسح في الأسابيع ١١-١٣⁺ أن يكون مدرباً التدريب اللازم ويجب مراجعة النتائج بصورة دقيقة . وقد أدخلت مؤسسة طب الأجنة برنامج للتدريب وللمساعدة في تحقيق مستوي عال من المسح فوق الصوتي علي مستوي عالمي وتمنح شهادة الكفاءة في المسح فوق الصوتي في الأسابيع ١١-١٣⁺ للمتخصصين الذين يستطيعون القيام بالمسح بمستوي عال من الكفاءة ولديهم معرفة جيدة بالعلامات التشخيصية وطرق التعامل مع الحالات التي يتعرف عليها من خلال المسح .

الفصل الأول تشخيص خلل الكروموسومات في الفصل الأول للحمل

في عام ١٨٦٦ ، وجد لانجدون داون أن في حالة الإصابة بمرض تتثلث الصبغيات ٢١ ، المرض الذي حمل اسمه فيما بعد ، يبدو الجلد أكبر من حجم الجسم ، ويكون الأنف صغير والوجه مسطح . وفي العقد الماضي أصبح من الممكن رؤية هذه الملامح من خلال الفحص بالموجات فوق الصوتية في الفصل الأول للحمل. ويتصف حوالي ٧٥% من الأجنة المصابين بمرض التثلث الصبغي ٢١ بالسّمك الزائد لشفافية منطقة القفا ويتصف ٦٥-٧٠% من الأجنة بغياب عظمة الأنف (شكل ٢٠١).



شكل (١) جنين عنده تجمع للسائل تحت الجلد في آخر العنق تكومت الدكتور / إيفا باشكورت جامعة أمستردام بإعطائنا هذه الصورة



- شكل (٢) صورة بالموجات فوق الصوتية لجنين عمرة ١٢ أسبوع مصاب بتثلث الصبغيات ٢١ يظهر السمك الزائد للشفافية عند منطقة القفا وغياب عظمة الأنف.

تشخيص عيوب الكروموسومات

التشخيص الظاهري

في خلال الثلاثين عام الماضية ، استهدف البحث المكثف تطوير اسلوب التشخيص الظاهري للجنين ويقوم علي أساس استخلاص وفحص خلايا الجنين الموجود في الدورة الدموية للأم. فهناك حوالي خلية في كل $10^3 - 10^7$ من الخلايا ذات النواة في دم الأم تكون تابعة للجنين. ويمكن زيادة نسبة خلايا الجنين لتصل حوالي واحدة في كل 10 - 10000 بأساليب مثل الفرز المغناطيسي للخلايا (MACS) أو فرز الخلايا بالمواد المشعة / الفسفورية بعد إلحاق أجسام مضادة ذات علامات مغناطيسية أو مشعة بدلالات البسط الخاصة بخلايا جنينية معينة. وتعد العينة الناتجة عن استخدام تلك الأساليب غير مناسبة للتحليل الخلوي التقليدي لأنها لازالت مختلطة بصورة كبيرة بخلايا الأم ولكن بإستخدام مناظير الحمض النووي الخاصة بالكروموسومات والمزج الفسفوري في الموضع (FISH) ويصبح من الممكن الشك في وجود تثلت الصبغيات لدي الجنين من خلال وجود نوايا ذات ثلاث علامات في بعض خلايا دم الأم المغذي لفحص الخلايا الجنينية.

وبمساعدة التكنولوجيا المتاحة حالياً ، يستخدم فحص خلايا الجنين الموجودة بالدورة الطرفية للأم كوسيلة لتقييم المخاطر أكثر من كونه وسيلة تشخيص ظاهري لعيوب الكورموسومات في أثناء فترة الحمل. وتعد حساسية هذا الأسلوب في مقدار حساسية المسح المصلي. وعلي خلاف الاختبار البيوكيميائي المصلي ، والذي يعد من السهل نسبياً إجراؤه علي نطاق واسع ، فإن تحليل خلايا الجنين الموجودة في دم الأم عملية تحتاج إلي مجهود كبير ومهارة عالية . وتعد عملية تحسين أساليب التغذية بالخلايا الجينية و لتحقيق عدد أوفر من الخلايا الضرورية لإجراء الإختبار وسبل جعل هذه العملية تجري من خلال أجهزة آلية للتمكن من فحص عدد كبير من العينات ، قيد التطوير والبحث.

وقد تركز الاهتمام مؤخراً علي وجود حمض نووي جنيني خالي من الخلايا في بلازما الأم والقدرة علي حساب تركيز الحمض النووي للجنين الذكر باستخدام بلمرة الحامض النووي المتسلسل وهناك دلائل متضاربة حول تركيز الحمض

النووي الجنيني الخالي من الخلايا في حالات الحمل المصابة بالتثلث الصبغي ٢١ حيث أن بعض الدراسات تذكر أن نسبة تركيزه تزيد في هذه الحالات بينما توضع دراسات أخرى أنه لا يوجد فرق بين تركيزه في حالات التثلث الصبغي وحالات الحمل الطبيعي. ولا يزال إمكانية استخدام الحمض النووي الجنيني الخالي من الخلايا كعلامة من العلامات داخل مصل الأم في حالة مسح التثلث الصبغي قيد البحث.

التشخيص الظاهري

- فحص خلايا الجنين الموجودة داخل الدورة الطرفية للأم من المرجح استخدامها كوسيلة لتقييم المخاطر أكثر من كونها وسيلة تشخيص ظاهري لعيوب الكروموسومات أثناء فترة الحمل.
- هناك دلائل متضاربة حول تركيز الحمض النووي الجنيني الخالي من الخلايا في حالات الحمل المصابة بالتثلث الصبغي ٢١.

التشخيص عن عمق البزل السلي

لقد كانت هناك محاولة واحدة فقط منظمة قامت بمقارنة مخاطر البزل السلي بالمجموعة المقياس. وفي هذه الدراسة ، خضعت ٤,٦٠٦ سيدة يتمتعن بصحة جيدة ، تتراوح أعمارهم ما بين ٢٥-٣٤ سنة ، وتتراوح فترة حملهن ما بين ١٤-٢٠ أسبوعاً إلي الفحص بالأشعة فقط أو البزل السلي (Tabor et al 1986). وأظهرت الدراسة أن معدل فقدان الجنين في حالات القيام بالبزل السلي أعلى بـ ١% عنه في الحالات المجموعة المقياس كما أظهرت الدراسة أيضاً أن البزل السلي يصاحبه احتمال عالي متلازمة صعوبة التنفس والالتهاب الرئوي. ويمكن إجراء البزل السلي إعتباراً من الشهر الثالث الأولي للحمل. غير أن دراسات منظمة أوضحت أن بعد القيام بالبزل السلي وعند ١٠-١٣ أسبوع يصبح معدل فقدان الجنين أعلى بـ ٢% كما تزيد نسبة الإصابة بانثناء الأرجل إلي الداخل

بمعدل ١,٦% عنها في حالات أخذ عينات الحمل المشيمي في الفصل الأول أو البزل السلي في الفصل الثاني من الحمل.

عينات الحمل المشيمي

أوضحت دراسات منظمة أن معدل فقدان الجنين بعد أخذ عينات للحمل المشيمي من خلال البطن في الفصل الأول للحمل يساوي معدل فقدان الجنين في حالات البزل السلي في الفصل الثاني للحمل. وهناك جدال حول ما إذا كان معدل فقدان الجنين بعد أخذ عينات الحمل المشيمي عبر عنق الرحم أعلي أم لا. ومن المرجح أنه في حالة أخذ العينات في مراكز ذات خبرة ومن خلال إجراءات مبنية علي الأشعة فوق الصوتية تتساوي مخاطر البزل السلي وأخذ عينات الحمل المشيمي ، بغض النظر عن الأسلوب المتبع. وهناك علاقة بين أخذ عينات للحمل المشيمي قبل عشرة أسابيع وبين حدوث عيوب في الطرف المستعرض لدي الجنين والإصابة بقصر الفك الأسفل وصغر اللسان .

ولذلك يجب عدم أخذ عينات للحمل المشيمي قبل ١١ أسبوع من الحمل علي أن يقوم بذلك أشخاص مدربون .

الفحص المتعمق

- يتطلب تشخيص عيوب الكورموسومات لدي الجنين فحص متعمق.
- خطر التعرض للإجهاض بسبب أخذ عينات للحمل المشيمي في الفصل الأول للحمل يتساوي مع خطر البزل السلي في الفصل الثاني للحمل.
- لا يجب إجراء البزل السلي قبل ١٥ أسبوع من الحمل.
- لا يجب أخذ عينات للحمل المشيمي قبل ١١ أسبوع من الحمل.
- يجب أن تجري الإختبارات بواسطة أشخاص مدربون وذوي خبرة .

القيام بالمسح من أجل تحديد عيوب الكروموسومات

عند القيام بالمسح من أجل تشخيص التثلث الصبغي ٢١ ، فإن تعبير المعدل الإيجابي للمسح يستخدم بالتبادل مع معدل الفحص عن عمق وذلك لأن معظم

السيدات ذوات النتائج الإيجابية في المسح يخضعن للفحص عن عمق كما تخضع أيضاً السيدات ذوات النتائج الإيجابية الخاطئة لأن معظم الأجنة في هذه المجموعة تكون طبيعية .

وكان أول أسلوب للمسح من أجل تشخيص تثالث الصبغيات (٢١) - الذي أدخل في بداية السبعينات - مبنياً علي ربط حدوث هذه الحالات بالسن المتقدمة للأم . وكان من الواضح أن إجراء البزل السلي يصاحبه خطر التعرض للإجهاض بالإضافة إلي التكلفة العالية للعملية ، وكان ذلك كله يعني أنه لا يمكن توفير التشخيص أثناء فترة الحمل لكل الحوامل. وبالتالي ، كان البزل السلي يجري فقط للنساء اللاتي لا تقل أعمارهن عن ٤٠ عاماً . وبالتدرج ، بينما أصبح إجراء البزل السلي أكثر إنتشاراً أو أكثر أماناً ، تم تعديل النظرة إلي الفئة الأكثر عرضة للمخاطر لتشمل بذلك النساء اللاتي لا تقل أعمارهم عن ٣٥ عاماً ، واللاتي يشكلن ٥% من مجموع النساء الحوامل.

وفي الثلاثين عاماً الماضية ، ظهرت سياستان بخصوص المسح . السياسة الأولى، والتي تطبق في الدول ذات الرعاية الصحية الخاصة ، إتزمت بمبدأ فحص النساء اللاتي لا تقل أعمارهم عن ٣٥ عاماً أو اللاتي يتعرضن للخطر بصورة متساوية . وبما أن متوسط عمر السيدات الحوامل قد ارتفع في معظم الدول المتقدمة ، فإن الفئة التي تخضع للمسح الإيجابي تشكل الآن نحو ١٥% من حالات الحمل . السياسة الثانية ، والتي تطبق في الدول التي لديها نظام تأمين صحي حكومي ، إتزمت بمبدأ توفير الفحص المتعمق للفئة الأكثر تعرضاً لخطر الإصابة والتي تشكل ٥% من الحوامل ، وبالتالي فقد ارتفع عمر النساء اللاتي يخضعن للاختبار .

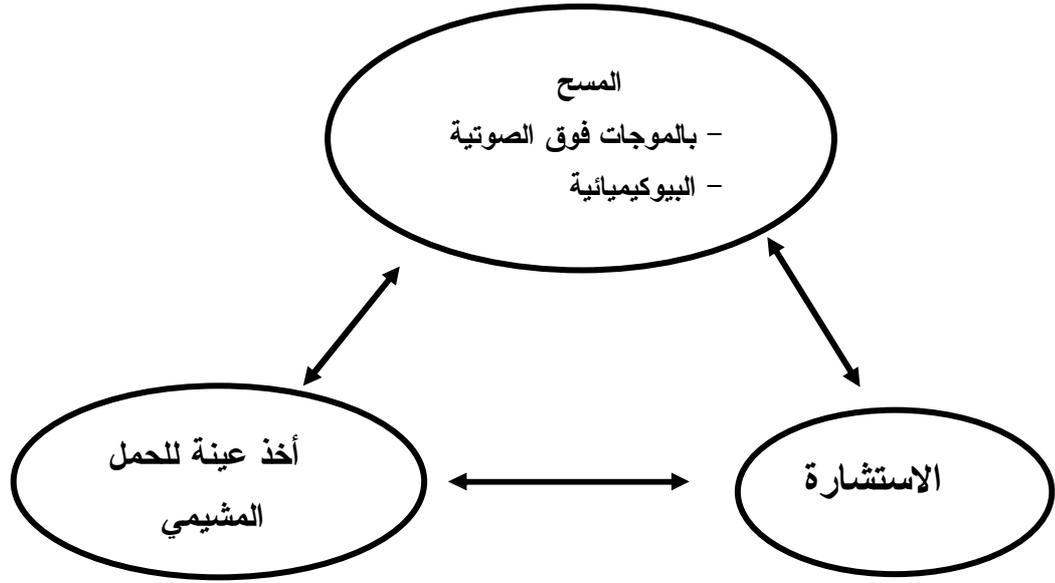
في العشرين سنة الأخيرة ، من ٣٥ إلي ٣٨ عاماً . إذا استخدم عمر الأ/ عند ٣٨ عاماً ، فإن ٥% من إجمالي عدد النساء الحوامل يصنف علي أن الفئة الأكثر تعرضاً لخطر الإصابة وهذه الفئة تحتوي علي ٣% من حالات التثالث الصبغي .٢١

وفي أواخر الثمانينات ، أدخل نظام جديد للمسح لا يقوم علي سن الأم فقط وإنما يقوم أيضاً علي حساب نسبة تركيز المنتجات المختلفة للمشمية داخل الدورة الدموية للأم. وفي الأسبوع السادس عشر للحمل فإن متوسط تركيز البروتين الجيني α - في مصل الأم ، الاستيريول ، **hCG** ، **الانهيبين** - (أ) في حالات التثلث الصبغي ٢١ تختلف بصورة كافية عنها في حالات الحمل الطبيعي مما يسمح بإستخدام خليط من بعض أو كل هذه المواد لإختبار الفئة الأكثر عرضة للخطر. ويعد هذا النوع من المسح أكثر فعالية من المسح القائم علي سن الأم فقط، وبنفس نسبة الخطأ الفحص المتعمق (حوالي ٥%) ، يستطيع هذا الأسلوب التعرف علي ٥٠-٧٠% من حالات الإصابة بمرض التثلث الصبغي ٢١.

وفي التسعينات ، تم إجراء المسح بناء علي سن الأم وسمك شفافية القفا لدي الجنين بالأسابيع ١٠-١٣^{٦+} وهذا الأسلوب يتعرف علي ٧٥% من حالات الإصابة بالمرض بمعدل مسح إيجابي يبلغ ٥%.

وبالتالي ، فإن سن الأم قد أضيف إلي سمك شفافية القفا لدي الجنين والكيمياء الحيوية لمصل الأم [β -hCG الحر و البروتين البلازمي المصاحب للحمل (PAPP-A)] في الفصل الأول للحمل للتعرف علي ٨٥-٩٠% من حالات الإصابة بالتثلث الصبغي ٢١. وبالإضافة إلي ذلك ، فإن تطور الأساليب الحديثة للإختبار الكيميائي الحيوي ، التي تظهر نتائجه في خلال ٣٠ دقيقة من أخذ عينة الدم ، قد جعلت من الممكن فتح عيادات الزيارة الواحدة لتقييم مخاطر التعرض للإصابة (انظر الشكل رقم ٣).

وفي ٢٠٠١ ، وجد أنه في ٦٥-٧٠% من الأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ٢١ ، لا يمكن رؤية عظمة الأنف من خلال الأشعة فوق الصوتية عند الأسبوع ١١-١٣^{٦+} من الحمل . وتوضح الدراسات الأولية أن هذا الإكتشاف قد يزيد من معدل إمكانية التشخيص بالمسح و الكيمياء الحيوية للمصل في الفصل الأول إلي أكثر من ٩٥% (انظر جدول ١).



شكل (٣) يمكن تقدير احتمال التعرض لعيوب الكروموسومات من خلال معرفة سن الأم ، الفحص بالموجات فوق الصوتية من أجل قياس سمك الشفافية القفوية للجنين ، وجود / عينات عظمة الأنف عند الجنين ، القياس البيوكيميائي للـ $\beta - hCG$ و $PAPP-A$ في مصل الأم في الأسابيع الـ ١١-١٣⁺ للحمل . وبعد الاستشارة يمكن للسيدة أن تحدد ما إذا كانت تريد القيام برسم جيني للجنين والذي يمكن به القيام من خلال أخذ عينة للحمل المشيمي في نفس الزيارة.

معدلات التشخيص (%)	
٣٠	• سن الأم
٧٠-٥٠	• سن الأم وبيوكيميائية مصل الأم عند الأسابيع ١٥-١٨
٨٠-٧٠	• سن الأم وسمك الشفافية القفوية للجنين عند الأسابيع ١١-١٣ ⁺ .
٩٠-٨٥	• سن الأم ، شفافية القفوية ، وتركيز الـ $\beta - hCG$ الحر و $PAPP-A$ ، مصل الأم عند الأسابيع ١١-١٣ ⁺ .
٩٠	• سن الأم ، الشفافية القفوية للجنين ، وعظمة أنف الجنين عن الأسابيع ١١-١٣ ⁺ .
٩٥	• سن الأم ، شفافية القفوية ، عظمة الأنف ، وتركيز الـ $\beta - hCG$ الحر و الـ $PAPP-A$ في مصل الأم عند الأسابيع ١١-١٣ ⁺ .

HCG = نسبة القند المشيمي البشري

PAPP-A = البلازما بروتين (أ) المرتبط بالحمل

جدول ١

مقارنة معدلات التشخيص بمعدل إيجابي غير صحيح تصل إلى ٥% ، الخاصة بالأساليب المختلفة للمسح من أجل تشخيص التثالث الصبغى ٢١ ففى المسح فيما قبل الولادة ، يستخدم تعبير المعدل الإيجابي للمسح بالتبادل مع معدل الفحص المتعمق لأن معظم السيدات ذات النتائج الإيجابية للمسح يخضعن للفحص المتعمق كما تخضع السيدات ذوات النتائج الإيجابية الخاطئة أيضاً لأن معظم الأجنة فى تلك المجموعة تكون طبيعية.

تقييم الفرصة الخاصة لكل مريض لحدوث عيوب الكروموسومات

تعد كل سيدة عرضة لخطر إصابة جنينها بعيوب الكروموسومات. ومن أجل حساب احتمال التعرض للمرض ، يجب الأخذ في الاعتبار التاريخ المرضي الذي يعتمد على سن الأم ، فترة الحمل مع ضرب هذه العوامل بسلسلة من العوامل أو المعدلات المحتملة التي تعتمد على نتائج سلسلة من إختيارات المسح المجرى خلال فترة الحمل لتحديد المخاطر الخاصة بالمريض. إن النسبة المحتملة للقياس عبر المسح الضوئى والكميائى الحيوى تحسب عن طريق قسمة نسبة الأجنة ذوى العيوب الكروموسومية علي نسبة الأجنة الطبيعية وفقاً لهذا المقياس. وفي كل مرة يجري فيها الإختبار تضرب نسبة الخطورة الرئيسية في نسبة الاحتمال الناتجة عن الإختبار لحساب مقدار الخطورة الجديدة والتي تصبح بالتالي مقدار الخطورة الرئيسية في الإختبار التالي (Snijders & Nicolaidis 1998)

وتستلزم عملية المسح المتسلسل هذه أن تكون الإختبارات مستقلة عن بعضها البعض . وإذا لم تجري الإختبارات المختلفة بطريقة مستقلة ، يمكن استخدام الأساليب الأكثر تعقيداً مثل الإحصاءات متعددة المتغيرات من أجل حساب النسبة الترجيحية المركبة . وبعد إدخال نظام عيادات الزيارة الواحدة (OSCAR) يمكن القيام بالمسح المتسلسل في جلسة واحدة في حوالي الأسبوع الثاني عشر للحمل (شكل ٣).

- سلسلة المسح:

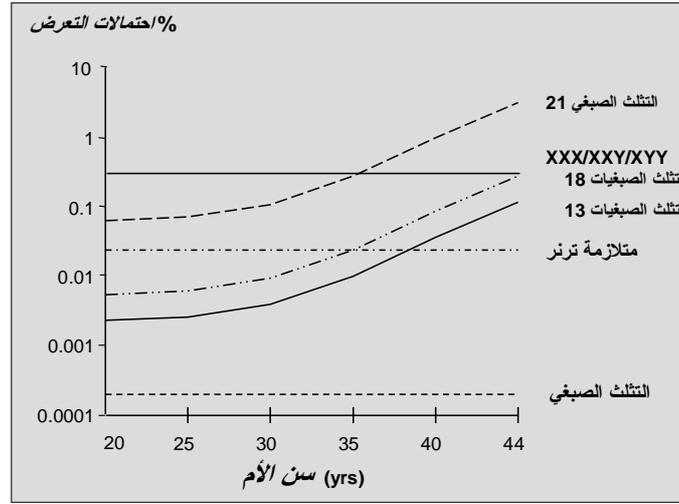
- تعتبر كل أم عرضة لأن يصاب جنينها بعيوب في الكروموسومات.
- تعتمد نسبة الاحتمال الرئيسي للتعرض علي سن الأم وفترة الحمل.
- تقدر نسبة الفرصة الخاصة بكل مريض لحدوث عيوب الكروموسومات من خلال حاصل ضرب نسبة الإحتمال الرئيسية في سلسلة من النسب الترجيحية والتي تعتمد علي سلسلة من نتائج المسح الذي تجري خلال فترة الحمل.
- وفي كل مرة يجري فيها إختبار معين ، تضرب نسبة الإحتمال الرئيسية في النسبة الترجيحية للإختبار لحساب الاحتمال الجديد والذي يصبح نسبة الإحتمال الرئيسية للاختبار التالي.

- سن الأم وفترة الحمل

يزداد احتمال التعرض للعديد من عيوب الكروموسومات بزيادة سن الأم (شكل رقم ٤) . ونظراً لأن الأجنة المصابة بعيوب الكروموسومات غالباً ما يموتون داخل الرحم ، فإن احتمال التعرض لهذه العيوب يقل بتقدم الحمل (شكل رقم ٥) . وتعتمد التقديرات الخاصة بإحتمال التعرض لمرض التثلث الصبغي ٢١ لأسباب متعلقة بسن الأم . علي دراسات حصرية قبل بداية تشخيص ما قبل الولادة . (Hecht and HOOK 1994) .

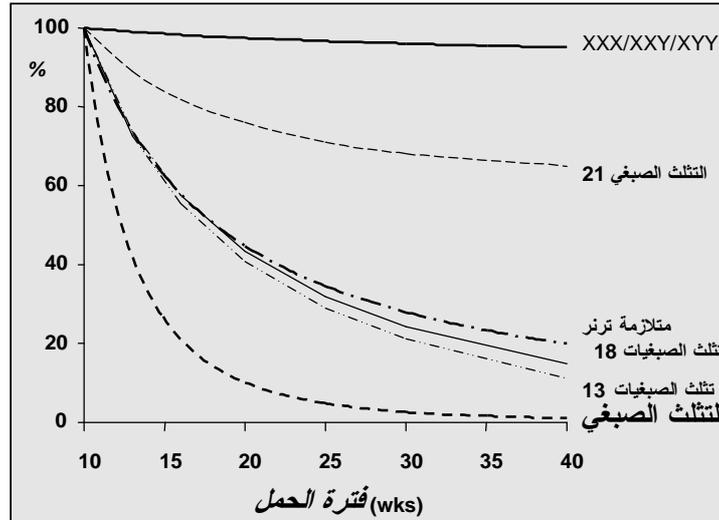
وفي الخمسة عشر عاماً الماضية ، ومع إدخال أساليب الاختبار عن طريق فحص الكيمياء الحيوية لمصل الأم والمسح بالموجات فوق الصوتية للتعرف علي العيوب الكروموسومية في المراحل المختلفة للحمل ، أصبح من الضروري الأخذ في الاعتبار سن الأم وفترة الحمل كعوامل مؤثرة في احتمال حدوث عيوب الكروموسومات (Snijdersetal 1995,1999) . وقد استنتجت تلك التقديرات بناء علي مقارنة نسب إصابة المواليد بمرض التثلث الصبغي ٢١ ونسب السيدات

اللاتي يقمن بأخذ عينات من السائل الأمنيوسي في الفصل الثاني للحمل واللاتي يقمن بأخذ عينات من الحمل المشيمي في الفصل الأول للحمل . وقد قدرت معدلات الموت التلقائي للأجنة خلال المراحل المختلفة للحمل وعند الولادة بعد ٤٠ أسبوعاً بناءً على نسب الحدوث التي تشاهد في حالات الحمل التي أجري لها رسم جيني للجنين أثناء الحمل بالإضافة إلى حالات الإصابة المسجلة عند الولادة.



شكل رقم (٤)

احتمالات التعرض لعيوب الكروموسومات المرتبطة بسن الأم



شكل رقم (٥)

احتمالات التعرض لعيوب الكروموسومات المرتبطة بفترة الحمل. تمثل الخطوط احتمالات التعرض للمرض عند الأسبوع العاشر من الحمل

وتقدر معدلات وفاة الجنين المصاب بمرض التثلث الصبغي ٢١ في الفترة ما بين الأسبوع ١٢ للحمل (عند إجراء المسح للتعرف على سمك الشفافية القفوية) والأسبوع ال ٤٠ بحوالي ٣٠ %، وفي الفترة ما بين الأسبوع ال ١٦ للحمل (عند إجراء الاختبار البيوكيميائي لمصل الأم في الفصل الثاني للحمل) والأسبوع ال ٤٠ من الحمل بحوالي ٢٠ % . وقد تم استخدام أساليب مشابهة لتحديد احتمال التعرض لعيوب الكروموسومات الأخرى . ويزداد احتمال التعرض للتثلث الصبغيات ١٨ ، ١٣ مع زيادة عمر الأم ويقل بتقدم فترة الحمل ، وتعد نسبة وفاة الجنين داخل الرحم في الفترة ما بين الأسبوع ١٢ و ٤٠ للحمل بحوالي ٨٠ % (جدول رقم ٢) .

و الاصابه بمتلازمة ترنر غالبا ما تكون بسبب غياب الكروموسوم الأبوي X وبالتالي زيادة الحمل في أجنة ذوى XO ٤٥ . وعلى عكس مرض التثلث الصبغي ، لا تعتمد الإصابة بمتلازمة ترنر على سن الأم . وتعد نسب حدوث الإصابة بمتلازمة ترنر حوالي واحد كل ١٥٠٠ جنين عند الأسبوع ١٢ و واحد كل ٣٠٠٠ جنين عند الأسبوع ٢٠ و واحد كل ٤٠٠٠ جنين عند الأسبوع ال ٤٠ . أما بالنسبة للأنواع الأخرى للخلل في الكروموسومات الجنسية (٤٧.xxx - ٤٧.xxy - ٤٧.xyy) لا توجد هناك تغيرات بسبب سن الأم . وبما أن معدل الوفاة داخل الرحم لا يزيد عن معدل الوفاة في حالة الأجنة ذوى الكروموسومات الطبيعية فان نسبة حدوث تلك العيوب (وهى حوالي واحد كل ٥٠٠ جنين) لا تقل بتقدم فترة الحمل . ويصاب حوالي ٢ % من حالات الحمل بمرض تعدد الصيغة الصبغية و لكنه مرض مميت وبالتالي لا يظهر في المواليد وتعد نسب حدوثه في الفترة ما بين الأسبوع ال ١٢ والأسبوع ال ٢٠ حوالي واحد كل ٢٠٠٠ جنين و واحد كل ٢٥٠,٠٠٠ جنين بالترتيب .

تثلث الصبغيات ١٣ (اسابيع الحمل)				تثلث الصبغيات ١٨ (اسابيع الحمل)				تثلث الصبغيات ٢١ (اسابيع الحمل)				سن الام
٤٠	٢٠	١٦	١٢	٤٠	٢٠	١٦	١٢	٤٠	٢٠	١٦	١٢	
٤٢٤٢٣	١٤٦٥٦	١١٠٤٢	٧٨٢٦	١٨٠١٣	٤٨٩٧	٣٥٩٠	٢٤٨٤	١٥٢٧	١٢٩٥	١٢٠٠	١٠٦٨	٢٠
٣٧٥٦٧	١٢٩٧٨	٩٧٧٨	٦٩٣٠	١٥٩٥١	٤٣٣٦	٣١٧٩	٢٢٠٠	١٣٥٢	١١٤٧	١٠٦٢	٩٤٦	٢٥
٢٧٨٥٦	٨٥٨٧	٦٤٧٠	٤٥٨٥	١٠٥٥٤	٢٨٦٩	٢١٠٣	١٤٥٦	٨٩٥	٧٥٩	٧٠٣	٦٢٦	٣٠
٢١٥٧٣	٧٤٥٣	٥٦١٥	٣٩٨٠	٩١٦٠	٢٤٩٠	١٨٢٥	١٢٦٣	٧٧٦	٦٥٨	٦١٠	٥٤٣	٣١
١٨٣١١	٦٣٢٦	٤٧٧٦٦	٣٣٧٨	٧٧٧٥	٢١١٤	١٥٤٩	١٠٧٢	٦٥٩	٥٥٩	٥١٨	٤٦١	٣٢
١٥٢٠٩	٥٢٥٤	٣٩٥٩	٢٨٠٦	٦٤٥٨	١٧٥٥	١٢٨٧	٨٩١	٥٤٧	٤٦٤	٤٣٠	٣٨٣	٣٣
١٢٣٨٠	٤٢٧٧	٣٢٢٢	٢٢٨٤	٥٢٥٦	١٤٢٩	١٠٤٧	٧٢٥	٤٤٦	٣٧٨	٣١٥٠	٣١٢	٣٤
٩٨٧٦	٣٤١٩	٢٥٧٦	١٨٢٦	٤٢٠٢	١١٤٢	٣٨٧	٥٨٠	٣٥٦	٣٠٢	٢٨٠	٢٤٩	٣٥
٧٧٨٨	٢٦٩١	٢٠٢٧	١٤٣٧	٣٣٠٧	٨٩٩	٦٥٩	٤٥٦	٢٨٠	٢٣٨	٢٢٠	١٩٦	٣٦
٦٠٥٠	٢٠٩٠	١٧٥٧	١١١٦	٢٥٦٩	٦٩٨	٥١٢	٣٥٤	٢١٨	١٨٥	١٧١	١٥٢	٣٧
٤٦٥٠	١٦٠٦	١٢١٠	٨٥٨	١٩٧٤	٥٣٧	٣٩٣	٢٧٢	١٦٧	١٤٢	١٣١	١١٧	٣٨
٣٥٤٤	١٢٣٤	٩٢٢	٦٥٤	١٥٠٥	٤٠٩	٣٠٠	٢٠٨	١٢٨	١٠٨	١٠٠	٨٩	٣٩
٢٦٨٣	٩٢٧	٦٩٨	٤٩٥	١١٣٩	٣١٠	٢٢٧	١٥٧	٩٧	٨٢	٧٦	٦٨	٤٠
٢٠٢٠	٦٩٨	٥٢٦	٣٧٣	٨٥٨	٢٣٣	١٧١	١١٨	٧٣	٦٢	٥٧	٥١	٤١
١٥١٦	٥٢٤	٣٩٥	٢٨٠	٦٤٤	١٧٥	١٢٨	٨٩	٥٥	٤٦	٤٣	٣٨	٤٢

جدول رقم (٢) احتمالات التعرض لمرض التثلث الصبغى ٢١ و ١٨ و ١٣ وفقا لسن الأم وفترة الحمل.

أثر سن الأم وفترة الحمل علي احتمالات الإصابة

- يزداد احتمال الإصابة بانواع التثلث الصبغى مع زيادة سن الأم.
- احتمال الإصابة بمتلازمة ترنر وتثلث الصبغيات لا يعتمد علي سن الأم.
- كلما كانت فترة الحمل مبكرة كلما ازداد احتمال التعرض لعيوب الكروموسومات.
- تقدر معدلات الوفاة للأجنة المصابة بالتثلث الصبغى ٢١ في الفترة ما بين الأسبوع ١٢ (عند القيام بالمسح من أجل قياس الشفافية القفوية) والأسبوع الـ ٤٠ بحوالي ٣٠% وفي الفترة ما بين الأسبوع الـ ١٦ (عند القيام بالإختبار البيوكيميائي لمصل الأم في الفصل الثاني للحمل) والأسبوع الـ ٤٠ بحوالي ٢٠%.
- تقدر معدلات الوفاة للأجنة المصابة بالتثلث الصبغى ١٨ ، ١٣ ، متلازمة ترنر في الفترة ما بين ١٢-٤٠ أسبوع بحوالي ٨٥%

حدوث الإصابة في حمل سابق

إن احتمال الإصابة بأنواع تثلث الصبغيات عند السيدات اللاتي تعرضت لأجنتهن أو أطفالهن للإصابة من قبل أعلي من تلك التي تعتمد علي سن الأم فقط . وفي حالة السيدات اللاتي أصيب حملهن بالتثلث الصبغى ٢١ من قبل ، فإن احتمال

تكرار الإصابة في الحمل التالي تكون أعلى بنسبة ٠,٧٥% من احتمالات حدوث الإصابة لأسباب متعلقة بسن الأم أوفترة الحمل وقت إجراء الاختبار . وبالتالي فلأم عمرها ٣٥ وأصيب طفلها بالنتثلث الصبغي ٢١ من قبل ، يزداد احتمال الإصابة عند الأسبوع ١٢ من معدل واحد كل ٢٤٩ جنين (٠,٤٠%) إلى ١ من كل ٨٧ (١,١٥%) والأم التي عمرها ٢٥ سنه من واحد من كل ٩٤٦ (٠,١٠٦%) إلي واحد كل ١١٧ (٠,٨٥٦%).

ويعد السبب المحتمل لهذه الزيادة هو أن نسبة صغيرة (أقل من ٥%) من الأزواج الذين أصيب أطفالهم من قبل ، لديهم عيب جيني يتدخل في العملية الطبيعية لإنقسام الكروموسومات مما يؤدي إلي حدوث الإصابة وبالتالي فإن احتمال تكرار الإصابة بالنسبة لهذه النوعية من الحالات يكون كبيراً وفي أغلبية الأزواج (أكثر من ٩٥%) لا تزداد نسبة التكرار. وتشير الأدلة الحالية إلي أن تكرار الإصابة تتعلق بالكروموسومات وبالتالي فإن أغلبية التكرار تكون بسبب النمط الكروموسومي للوالدين.

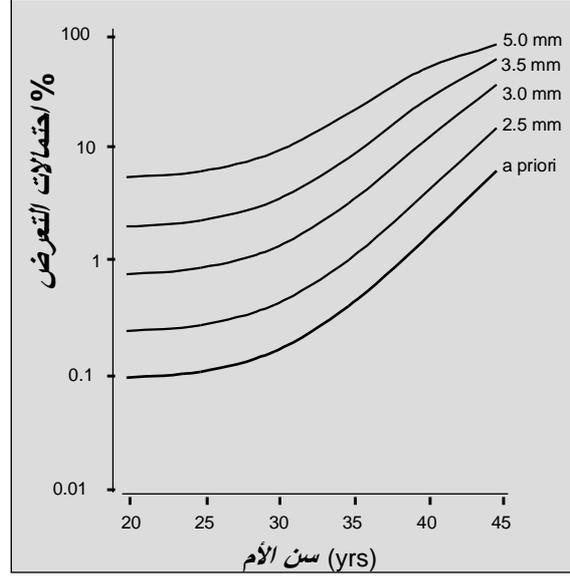
تكرار الإصابة بعيوب الكروموسومات:

- إذا كان لدي السيدة الحامل طفل مصاب بالنتثلث الصبغي أو أصيب جنينها بذلك المرض في حمل سابق ، فإن إحتمال تكرار هذا العيب في الحمل يعد أعلى بنسبة ٧٥% من نسبة الإحتمال الرئيسية.
- إن تكرار الإصابة بعيوب الكروموسومات تحدث في الكروموسوم بعينه .

الشفافية القفوية لدي الجنين

تزداد الشفافية القفوية للجنين بصورة طبيعية مع زيادة فترة الحمل (الطول الرأسي العجزي) . لكل طفل بطول رأسي عجزي معين ، يعتبر كل قياس للشفافية القفوية نسبة احتمال يتم ضربها في الاحتمالات المتعلقة بسن الأم وعمر

الحمل لحساب نسبة الخطورة الجديدة . وعلي عكس ذلك كلما قلت الشفافية القفوية ، قلت نسبة الاحتمال وقلت نسبة الخطورة (شكل رقم ٦) .



شكل رقم (٦)_احتمال التعرض للأصابة بالتثلث الصبغي ٢١ عند الأسبوع الـ ١٢ والمتعلق بعمر الأم وأثر سمك الشفافية القفوية علي احتمال الأصابة.

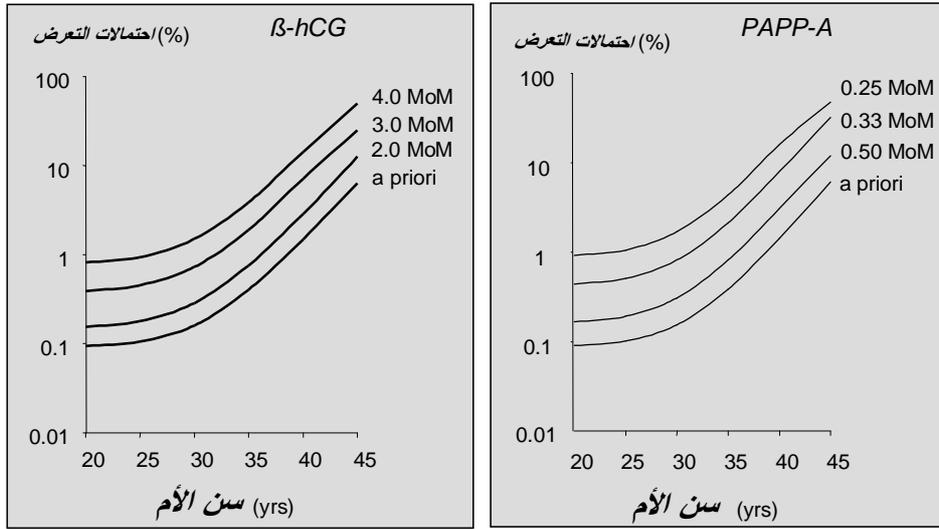
عظمة الأنف والدلالات الأخرى التي تظهر بالمسح الصوتي في الفصل الأول للحمل

في الأسابيع ١١-١٣⁺ للحمل ، لا تظهر عظمة الأنف من خلال الأشعة بالموجات فوق الصوتية في حوالي ٦٥-٧٠% من الأجنة المصابة بمرض التثلث الصبغي ٢١ وفي حوالي ٢% فقط من الأجنة الطبيعية . ويظهر الخلل في تسجيل سرعة انسياب الدم عبر القناة الوريدية في حوالي ٨٠% من الأجنة المصابة بمرض التثلث الصبغي ٢١ وفي حوالي ٥% من الأجنة ذوي الكروموسومات الطبيعية . وبصورة مماثلة ، فإن نسب ظهور الدلالات الأخرى في المسح الصوتي مثل الفتق السري و تضخم المثانة والحبل السري ذو الشريان الواحد تعد أعلى في حالات معينة من الإصابة بعيوب الكروموسومات من ظهورها في الأجنة ذوي الكروموسومات الطبيعية. و ترتبط كل من هذه الدلالات التي

تظهر من خلال الأشعة بالموجات فوق الصوتية بنسب ترجيحية معينة والتي يمكن ضربها في نسب الإحتمال الرئيسية لحساب الإحتمال الجديد.

الكيمياء الحيوية لمصل الأم في الفصل الأول للحمل

يقل مستوى β -hCG الحر في دم الأم بصورة طبيعية مع تقدم الحمل . وفي حالات الحمل المصابة بتثلث الصبغيات ٢١ ، يزيد مستوى β -hCG الحر في دم الأم. ويزيد مستوى الـ PAPP-A في دم الأم مع تقدم الحمل في الحالات الطبيعية ولكن في الحالات المصابة بتثلث الصبغيات ٢١ فإن مستواه يقل . ولكل فترة حمل معينة ، فإن مستوى كل من β -hCG و PAPP-A يمثل نسبة احتمال وبضربها في نسبة المخاطرة الرئيسية تحسب نسبة الاحتمال الجديدة. وكلما زاد مستوى الـ β -hCG وقل مستوى الـ PAPP-A كلما زاد احتمال الإصابة بتثلث الصبغيات ٢١ (شكل رقم ٧).



شكل رقم (٧)

احتمال الإصابة بتثلث الصبغيات ٢١ عند الأسبوع الـ ١٢ للحمل والمتعلق بسن الأم وأثر مستوى الـ β -hCG الحر (شمالاً) والـ PAPP-A (يميناً) في مصل الأم.

سمك الشفافية القفوية الورم الحوصلي ، الأودوما القفوية ، والشفافية القفوية

خلال الفصل الثاني والثالث للحمل ، يمكن تصنيف التراكم الغير طبيعي للسائل خلف رقبة الجنين علي أنه ورم حوصلي قفوي أو أودوما قفوية . وهناك عيوب كروموسومية وفي حوالي ٧٥% من الأجنة المصابة بالورم الحوصلي ، وفي حوالي ٩٥% من الحالات تكون هذه العيوب هي متلازمة ترنر. وللأودوما القفوية أسباب عديدة : وتوجد عيوب كروموسومية في حوالي ثلث الأجنة المصابة بالأودوما القفوية و٧٥% من الحالات يكون العيب إما التثلث الصبغي ٢١ أو ١٨ وتصاحب الأودوما عيوب قلبية ورئوية ، ثن هيكلية و تلوث حلقي بالإضافة إلي خلل أبيض ودموي، وبالتالي فإن التكهنات بشأن الأجنة ذوي الكروموسومات الطبيعية المصابين بالأودوما القفوية ليست جيدة.

وفي الفصل الأول للحمل ، يستخدم تعبير الشفافية بغض النظر عما إذا كان مقسماً أم لا وعما إذا كان مقتصراً علي العنق أم يلف الجنين بأكمله.

وفي الفصل الثاني للحمل ، عادة ما تقل الشفافية ، وفي حالات قليلة تتحول إلي أودوما قفوية أو إلي ورم حوصلي يصاحبه أو لا يصاحبه حين . ولا يمكن التنبؤ بالعيوب الكروموسومية أو تطورت الحالة من خلال ظهور العيب من خلال التخطيط بالأشعة فوق الصوتية.

وتأتي الشفافية القفوية الزائدة مصاحبة لمرض التثلث الصبغيات ٢١ ومتلازمة ترنر وعيوب كروموسومية أخرى إلي جانب عيوب خلقية عديدة لدي الأجنة ومتلازمات جينية . وتعد نسبة حدوث هذه العيوب متعلقة بالسمك القفوي أكثر من الشفافية القفوية . وبالإضافة إلي ذلك ، يمكن مراجعة والقياس علي نتائج قياس هذا السمك ولكن ليس علي الحكم الشخصي.

الشفافية القفوية - التعريف

- الشفافية القفوية هي ظهور تراكم سائلي تحت الجلد خلف رقبة الجنين من خلال التخطيط بالموجات فوق الصوتية في الأشهر الثلاث للحمل.
- يستخدم تعبير "الشفافية" بغض النظر عما إذا كانت مقسما أم لا وعما إذا كانت مقتصرة علي علي العنق أو تلف الجنين بأكمله.
- يرتبط حدوث العيوب الكروموسومية والعيوب الأخرى بحجم الشفافية القفوية أكثر من مجرد مظهر هذه الشفافية.
- وفي الفصل الثاني والثالث للحمل ، عادة ما تنصرف هذه الشفافية وتتحول في حالات قليلة . إلي أودوما قفوية أو ورم حوصلي قد يصاحبه أو لا يصاحبه حين عام.

قياس الشفافية القفوية

تعتمد القدرة علي الحصول علي قياس صحيح لسماك الشفافية القفوية علي التدريب اللازم والإلتزام بأسلوب قياسي من أجل الحصول علي نتائج منتظمة بين الاختبارات المختلفة.

فترة الحمل والطول الرأسي العجزي

إن الفترة المناسبة لقياس الشفافية القفوية للجنين أثناء الحمل هي الفترة ما بين الأسبوع الحادي عشر والثالث عشر وستة أيام. ويجب أن يكون الحد الأدنى للطول الرأسي العجزي للجنين ٤٥ ملم والحد الأقصى ٨٤ ملل.

والسبب وراء اختيار الأسبوع العاشر كحد أدني هو أن المسح يتطلب القيام باختبار تشخيص وكان من المعروف في أوائل التسعينات أن سحب عينة للحمل المشيمي قبل ١٠ أسابيع من الحمل يتسبب في تقلص حجم الطرف المستعرض وبالتالي فقد وجد أن العديد من العيوب الخلقية للأجنة يمكن تشخيصها من خلال المسح شريطة ألا تقل فترة الحمل عن ١١ أسبوع . فمثلاً، تشخيص أو استبعاد

اللاقحفية وبالتالي اللدماغية لا يمكن لا يمكن أن يتم قبل الأسبوع ١١ لأن التقييم من خلال الموجات الصوتية لتعظم جمجمة الجنين لا يمكن الأعتداد به قبل هذه الفترة كما أن فحص الغرف الأربعة للقلب والشرايين الأساسية لا يمكن القيام به إلا بعد مرور ١٠ أسابيع . وفي الفترة ما بين ٨ - ١٠ أسابيع يكون لدي جميع الأجنة حالة فتق في المعى المتوسط والذي يري في صورة متفاعل مع الأشعة بصورة شديدة في أخر الحبل السري وبالتالي فليس من المضمون تشخيص أو استبعاد الفتق السري في هذه الفترة من الحمل . ويمكن رؤية مثانة الجنين في ٥٠% من الأجنة في الأسبوع العاشر وفي ٨٠% من الأجنة في الأسبوع ١١ وفي جميع الحالات في الأسبوع الثاني عشر.

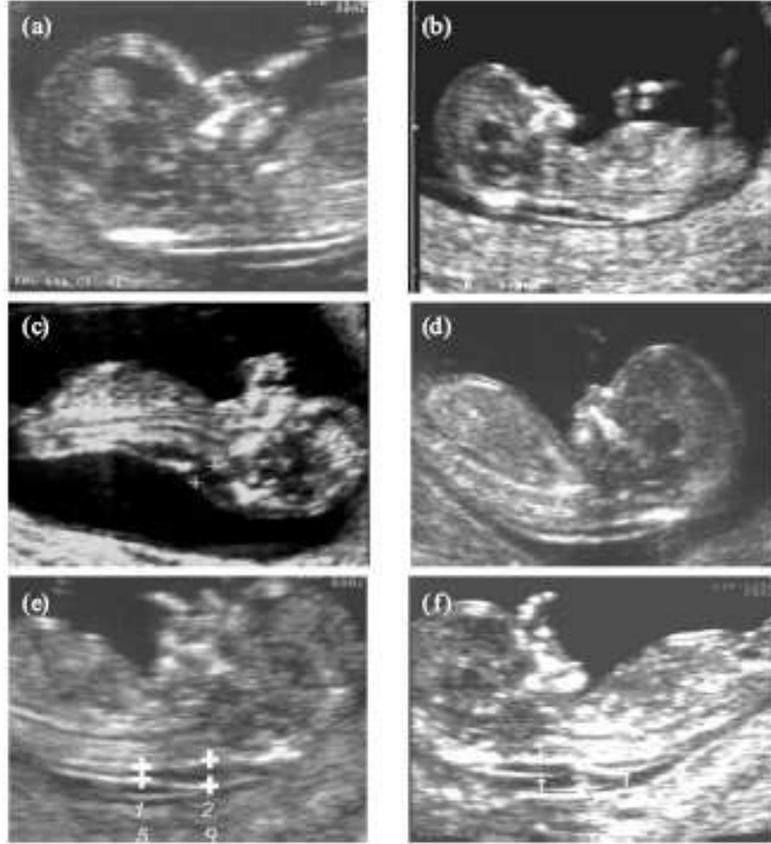
وقد تم اختيار فترة الأسبوع الثالث عشر وستة أيام كحد أقصى لأسباب معينة : أولاً، لإعطاء الفرصة للسيدات اللاتي يثبت إصابة أجنتهن للقيام بالإجهاض في الفصل الأول للحمل بدلاً من الفصل الثاني. ثانياً، نسبة حدوث التراكم الغير طبيعي للسائل القفوي في الأجنة ذات الكروموسومات الغير طبيعية تقل في الفترة ما بين ١٤-١٨ أسبوع عنها فيما قبل الأسبوع ١٤. ثالثاً، تصل نسبة النجاح للقياس في الأسابيع ١٠-١٣ إلي ٩٨-١٠٠ % وتنخفض إلي ٩٠% في الأسبوع ١٤ لأن الجنين يصبح في وضع عمودي مما يجعل من الصعب الحصول علي صورة واضحة بما يكفي.

الصورة والقياس

عند تقييم الشفافية القفوية للجنين ، يجب أن يكون جهاز الموجات فوق الصوتية ذو درجة نقاء عالية و مزود بخاصية الفيديو لوب و براجل يمكن أن تعطي قياسات حتى علامة عشرية واحدة. ويمكن قياس الشفافية القفوية بنجاح من خلال الفحص بالموجات فوق الصوتية من خلال البطن في حوالي ٩٥% من الحالات ، وفي حالات أخرى يكون من الضروري إجراء مسح فوق صوتي عبر المهبل . وتكون نتائج المسح عبر البطن وعبر المهبل متساوية.

ويجب أن تتضمن الصورة المطلوبة لقياس الشفافية القفوية رأس الجنين وأعلي الصدر فقط (شكل ٨ أ). ويجب أن يكون التكبير بأكبر قدر ممكن ويتم دائماً

بحيث أن كل حركة بسيطة للبراجل ينتج عنها تغيير في القياس بمقدار ٠,١ مل فقط . وعند تكبير الصورة ، أما قبل أو بعد تثبيت العارضة ، من المهم القيام بتقليل المقياس ويؤدي هذا إلي تجنب الوقوع في خطأ وضع البرجل عند الطرف الغير واضح للخط مما يتسبب في التقليل من مقدار قياس حجم القناة. ويجب الحصول على مقطع سهمي جيد للجنين ، في حالة قياس الشفافية القفوية كما يتم لقياس الطول الرأسى العجزى بينما الحنين في وضع حيادي . وعندما تكون رقبة الجنين مبسوطة بصورة زائدة يزيد المقياس بمقدار ٠,٦ مم وعندما الرقبة مثنية يقل المقياس بمقدار ٠,٤ مم.



شكل رقم (٨)

صور بالأشعة فوق الصوتية لجنين عمرة ١٢ أسبوع . وهناك مقطع سهمي واضح للجنين في الست صور . صورة (أ) تعد مناسبة لقياس الشفافية القفوية لأن الصورة تظهر رأس الجنين وأعلي الصدر فقط كما أن الغشاء القنوي - وهو يتسم بالرفع - يمكن رؤيته بصورة منفصلة عن الغشاء السلي . وفي الصورة (ب) تعد نسبة التكبير أصغر من أن تسمح بقياس الشفافية القفوية . وفي الصورة (ج) رقبة الجنين منبسطة بصورة زائدة. وفي الصورة (ح) الرقبة مثنية أكثر من اللازم. وفي الصورة (د) يجب أخذ الحد الأقصى لقياس الشفافية القفوية . وفي الصورة (ذ) يلتف الحبل السري حول رقبة الجنين وفي هذه الحالة يجب قياس الشفافية القفوية فوق وتحت الحبل السري ويستخدم متوسط هذين القياسين في حساب نسبة الخطر .

ويجب الاهتمام بالتفريق ما بين جلد الجنين والأمنيون لأن في هذه الفترة من الحمل يبدو الاثنين في صورة غشاء رفيع (شكل ٨ أ). ويمكن تحقيق ذلك من خلال انتظار حركة الجنين الطبيعية بعيداً عن الغشاء السلي ، أو يمكن إبعاد الجنين عن الغشاء الأمنيوسي عن طريق قيام الأم بالسعال أو بالطرق البسيط علي بطن الأم.

ويجب حساب الحد الأقصى لسماك الشفافية تحت الجلد فيما بين الجلد والنسيج الرخوي المغلف لصلب الرحم (شكل ٨ أ) ويجب وضع البراجل علي الخطوط التي تحدد الشفافية القفوية . ويجب أن يكون العارض غير مرئي حيث يختلط بالخط الأبيض الفاصل وليس بالسائل القفوي. وخلال المسح ، يجب أخذ أكثر من قياس والقيام بتسجيل أعلى قياس .

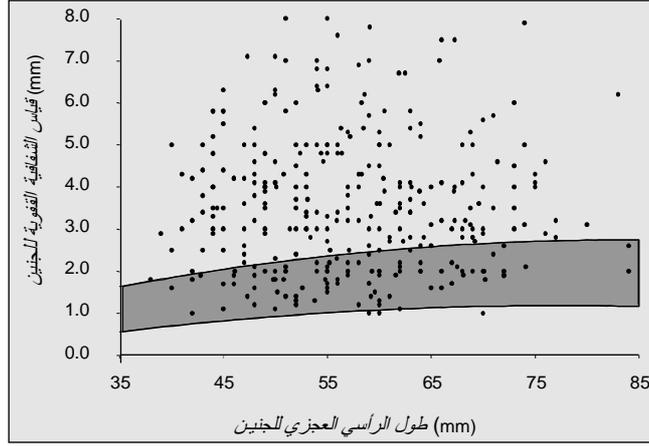
وقد يكون الحبل السري ملتقاً حول رقبة الجنين في حوالي ٥-١٠% من الحالات وهذه الحالة قد تسبب في زيادة خاطئة لمقياس الشفافية القفوية . وفي هذه الحالات ، يختلف قياس الشفافية القفوية فوق الحبل عنها تحت الحبل السري ولذلك عند حساب نسبة الخطورة يكون من الأصح استخدام متوسط القياسين (شكل ٨ أ) ولا يوجد آثار اكلينيكية للأصل العرقي ، عدد مرات الحمل و الولادة ، التدخين ، مرض السكر ، وسائل منع الحمل ، النزيف في المراحل المبكرة للحمل أو نوع الجنين علي قياس الشفافية القفوية للجنين.

الفرق في القياس لكل فاحص وبين فاحصين مختلفين مع تكرار الفحص يجب أن يكون أقل من ٠,٥ مم في ٩٥% من الحالات .

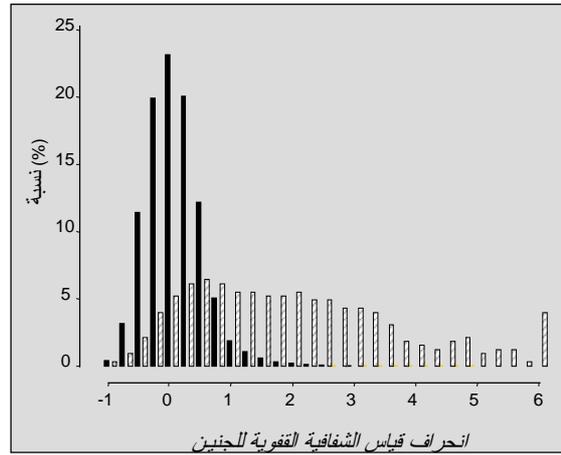
انحراف القياس عن المعدل الطبيعي

تزداد الشفافية القفوية وفقاً للطول الرأسي العجزي وبالتالي يجب أخذ فترة الحمل في الاعتبار عند القيام بتحديد ما إذا كان سمك الشفافية القفوية زائداً عن الطبيعي. وفي دراسة تضمنت ٩٦,١٢٧ حالة حمل ، بلغ المتوسط والسنتيل الخامس والتسعين عند طول رأسي عجزي ٤٥ملل ١,٢ و ٢,١ملل وبلغت النتائج ١,٩ و ٢,٧ ملل عند طول رأسي عجزي ٨٤ملل. (Snijders et al 1998)

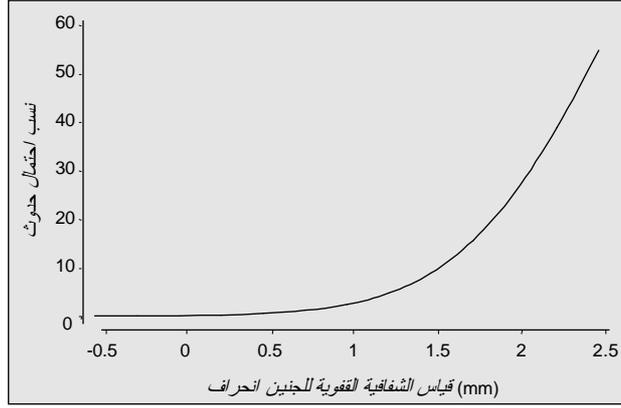
وعند القيام بالمسح لتحديد عيوب الكروموسومات تستنتج نسب الخطورة الخاصة لكل مريض من خلال حاصل ضرب عمر الأم في نسبة الخطورة المتعلقة بالحمل، والتي تعتمد علي الاختلاف (قيمة دلتا بالملل) في قياس الشفافية القفوية للجنين عن المتوسط الطبيعي المتوقع لنفس الطول الرأسي العجزي (الشكل ٩-١١).



الشكل رقم (٩) قياس الشفافية القفوية للجنين في ٣٦٢ حالة للتثلث الصبغي ٢١ مبنية علي المدى الطبيعي للطول الرأسي العجزي للجنين (السننيل الخامس والتسعين والخامس)



الشكل رقم (١٠) توزيع سمك الشفافية القفوية للجنين موضحة في صورة الانحراف عن المتوسط الطبيعي المتوقع للطول الرأسي العجزي في الأجنة ذوي الكروموسومات الطبيعية (القضيب الفاتح) و ٣٢٦ حالة مصابة بتثلث الصبغيات ٢١ (القضيب الداكن).



شكل رقم ١١ نسب احتمال حدوث التثلث الصبغي ٢١ بالنسبة إلي انحراف السمك القفوي للأجنة عن المتوسط الطبيعي المتوقع للطول الرأسي العجزي للجنين.

وفي حالة المسح باستخدام الدلالات الكيميائية الحيوية لمصل الأم تم استخدام أسلوب جديد لأخذ التغير في مستوي الدلالات المتعلقة بمدة الحمل في الاعتبار. ويتضمن هذا الأسلوب تحويل التركيز الذي تم قياسه إلي مضاعف لمتوسط حالات الحمل الغير مصابة في نفس مدة الحمل التي لم تتأثر بالمرض. ومن الضروري استنتاج توزيع غاوسي لـ $\log_{10} (NT\ MOM)$ حالات التثلث الصبغي ٢١ والحالات التي لم تتأثر بالمرض بالإضافة إلي معدلات التوزيع عند مضاعف متوسط معين ، وهي النسبة المتوقعة للتثلث الصبغي ٢١ ، والتي تستخدم لتعديل النسبة الرئيسية لاحتمال الإصابة المتعلقة بسن الأم من أجل استنتاج نسبة احتمال الإصابة الخاصة بكل مريض .

وفي حالة المسح باستخدام الشفافية القوية يقدم أسلوب دلتا نسب دقيقة لاحتمال الإصابة لأسباب الخاصة بكل مريض (Spencer et al 2003a) . وعلي عكس ذلك ، فإن أسلوب مضاعف المتوسط أثبت عدم صلاحيته لهذا الغرض لأن ولا واحدة من الثلاث افتراضات القائم عليها هذا الأسلوب صحيحة . أولاً ، فإن توزيعات مضاعف المتوسط للشفافية القوية و $\log_{10} (NT\ MOM)$ في الحالات الطبيعية لم تكن توزيعات غاوسي . ثانياً ، لم يبقي قياس الـ SD بالتناسب مع فترة الحمل . ثالثاً، إن متوسط MOM في حالات التثلث الصبغي ٢١ لم تكن في

نسبة ثابتة أمام المتوسط لحالات الحمل الطبيعية وينتج عن استخدام أسلوب مضاعف المتوسط اعطاء تقديرات زائدة لإحتمال التعرض للتلث الصبغي عند الأسبوع الحادي عشر والتقدير الناقص لإحتمال التعرض للمرض عند الأسبوع الـ ١٣.

قياس الشفافية القفوية:-

- يجب أن يتم عند الأسابيع ١١-١٣⁺ من الحمل على أن يكون الطول الرأسي العجزي ما بين ٤٥-٨٤ مم.
- يجب الحصول على مقطع طولي للجنين ويجب قياس الشفافية القفوية للجنين وهو في وضع حيادي .
- يجب أن تتضمن الصورة رأس الجنين وأعلى الصدر فقط.
- يجب أن تكبر الصورة بأكثر قدر ممكن حيث عن التحريك البسيط للبرجل تغير قدرة ٠،١ مم فقط
- يجب قياس الحد الأقصى لسماك الشفافية تحت الجلد الموجود في المنطقة ما بين جلد الجنين والنسيج اللين المغلف لصلب الرحم. ويجب التفريق بين هذا الجزء و جلد الجنين نفسه.
- يجب وضع البراجل عند الخطوط التي تحدد سمك الشفافية القفوية- يجب أن توضع عارضة البراجل بحيث تكون غير مرئية حيث تندمج مع الخط الأبيض الممثل للحد وليس في السائل القفوي نفسه.
- خلال المسح ، يجب أخذ أكثر من قياس ثم تسجيل أعلى قياس.

التدريب وتقدير الكفاءة في قياس الشفافية القفوية

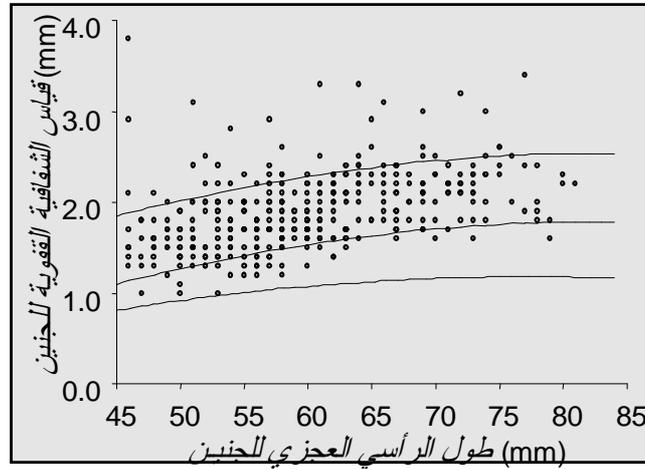
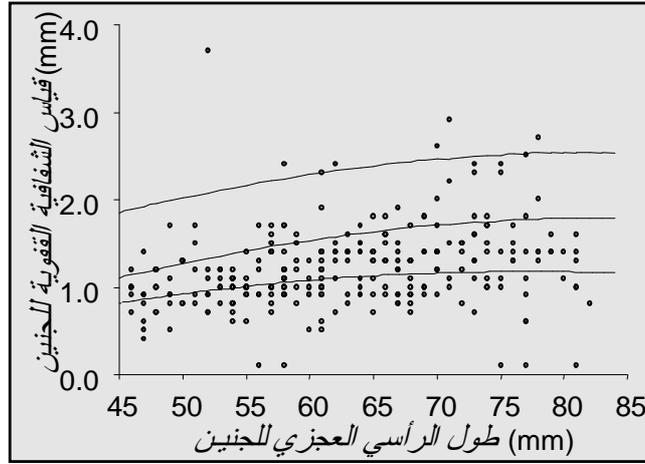
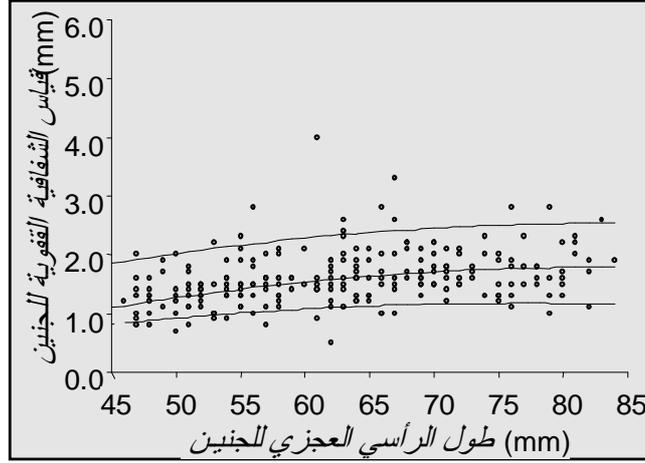
تعد التدريب السليم لمن يقومون بإجراء المسح الصوتي وبالإضافة إلي الالتزام بالتقنية القياسية في قياس الشفافية القفوية أمور ضرورية للخدمة الطبية جيدة المستوى . وبالإضافة إلي ذلك ، فإن نجاح برنامج المسح يتطلب وجود نظام

المراجعة المنتظمة لنتائج المسح والتقدير المستمر لجودة الصور المأخوذة في المسح .

يجب أن يكون جميع القائمين بإجراء الرسم الصوتي في حالات المسح الخاص بالأجنة قادرين علي قياس الطول الرأسي العجزي للجنين والحصول علي صورة سهمية مناسبة للعمد الفقري للجنين . وبالنسبة لهؤلاء المتخصصين ، فإنه من السهل عليهم خلال ساعات قليلة اكتساب القدرة علي قياس الشفافية القفوية والحصول علي نتائج يعتمد عليها لتحسن بالتدريب. ويمكن الحصول علي نتائج جيدة بعد القيام بقياس حوالي ٨٠ حالة مسح عبر البطن و ١٠٠ حالة مسح عبر المهبل . وقد أدخلت وهي مؤسسة خيرية مسجلة في المملكة المتحدة ، برنامج تدريب و ضمان الجودة من أجل إدخال نظام يعتمد عليه لقياس الشفافية القفوية.

ويعتمد التدريب علي منهج نظري ، تدريب عملي علي كيفية الحصول علي صورة مناسبة والحصول علي قياس صحيح للشفافية القفوية وعرض كتاب نموذجي للصور. ويجب إتقان هذه الأشياء للتأكد من أن التكبير قد تم بصورة كافية وأن المقطع المأخوذ من الجنين مقطع سهمي وأن رأس الجنين في وضع حيادي وأن الأمنيون يمكن رؤيته بصورة منفصلة عن الغشاء القفوي وأن البراجل موضوعة في وضعها الصحيح. ويعتمد ضمان الكفاءة المستمر علي تقدير توزيع قياسات الشفافية القفوية (شكل ١٢) وفحص عينة من الصور التي حصل عليها متخصص في إجراء الرسم الصوتي .

وقد أوضحت العديد من الدراسات أن المراجعة المستمرة للصورة وتوزيع الشفافية القفوية يعد ضروري من أجل تقييم جودة وكفاءة المركز الذي يقوم بالمسح ويعد مفيداً أيضاً في التعرف علي المتخصصين الذين يأتون بنتائج غير سليمة. إن الاختلاف في نتائج الفحص الواحد تقل بصورة ملحوظة بعد فترة التدريب والتعليم الأولي وبعد كما يقوم المتخصصون في الرسم بالحصول علي توزيع أفضل لقياساتهم وصور أفضل.



شكل رقم (١٢)

توزيع سمك الشفافية القفوية لدى الجنين في صورة (أ) يعد التوزيع جيداً وفي (ب)
تقدير القياسات يعد أقل من الواقع وفي (ج) تقدير القياسات يعد أعلى من الواقع.

الشفافية القفوية – التدريب وضمان الجودة والكفاءة

- التدريب السليم للمتخصصين في الرسم الصوتي والالتزام بالتقنية القياسية لقياس الشفافية القفوية تعد متطلبات أساسية للحصول علي خدمة طبية جيدة.
- يستلزم نجاح برنامج المسح وجود نظام مراجعة منتظم للنتائج وتقييم مستمر لجودة الصور المأخوذة.
- يعتمد الحصول علي منهج نظري ، تدريب عملي علي كيفية الحصول علي صورة مناسبة والحصول علي قياس صحيح للشفافية القفوية وعرض كتاب نموذجي للصور المأخوذة.
- يعتمد ضمان الجودة المستمر تقييم توزيع قياسات الشفافية القفوية لدي الأجنة وفحص عينة من النتائج التي حصل عليها كل من المتخصصين في إجراء الرسم الصوتي المتعلق بالمسح.

سمك الشفافية القفوية واحتمال الإصابة بعيوب الكروموسومات

في دراسة أجريت عام ١٩٩٢، حيث تم قياس الشفافية القفوية للجنين قبل القيام بأخذ عينه للحمل المهشيمي للحصول على الرسم الجيني للجنين، أوضحت أن الشفافية القفوية للجنين زادت في نسبة عالية من الأجنة المصابة بالعيوب الكروموسومية ((Nicolaides et al 1992)) وقد أكدت هذه العلاقة في عدة دراسات أخرى في أوائل التسعينات، وأوضحت معلومات مستخلصة من سبعة عشر سلسلة من الاختبارات تشمل ١,٦٩٠ مريضاً يعانون من زيادة في سمك الشفافية القفوية أن ٢٩% من هؤلاء المرضى يعانون من عيوب الكروموسومك أيضاً ((Nicolaides2004))، إلا أنه هناك اختلافات كبيرة بين الدراسات التي تجرى حول نسبة حدوث عيوب الكروموسومات تتراوح ما بين ١١% و ٨٨%

وذلك نتيجة للاختلاف في أعمار الأمهات في العينات التي يجرى عليها البحث وتعريف الحد الأدنى للسك غير طبيعي للشفافية القفوية والذي تراوح ما بين ٢مم و ١٠مم.

وأوضحت الدراسات التي أجريت في منتصف التسعينات نتيجتان، أولاً: أن سمك الشفافية القفوية لدى الجنين في حالات الحمل الطبيعية يزداد مع تقدم فترة الحمل، ثانياً أن في حالات الإصابة بمرض تثليث الصبغيات والعيوب الكروموسومية الأخرى، تزداد سمك الشفافية القفوية لدى الجنين ثالثاً يمكن حساب نسبة احتمال التعرض للتثليث للصبغيات من خلال ضرب سن الأم واحتمال الخطورة المتعلقة بفترة الحمل في نسبة احتمالية تعتمد على درجة الانحراف عن المقياس الطبيعي للشفافية القفوية من المتوسط الطبيعي المتوقع بالنسبة لطول رأسي عجزى معين ((Nicolaides et al 1994, Pandya et al 1995).

وقد قدر أنه في مجموعة في حالات الحمل التي تضم نساء متوسط أعمارهن ٢٨ عاماً، وباستخدام نسبة الواحد كل ٣٠٠ لتحديد المجموعة التي تأتي بنتائج إيجابية في المسح فإن ذلك الأسلوب سوف يحدد حوالي ٨٠% من حالات الإصابة بتثليث الصبغيات ٢١ بمعدل إيجابي غير صحيح ٥% فقط.

سمك الشفافية القفوية ، حساب احتمال الإصابة المتعلق بأسباب لدى المريض:

- تحسب نسبة احتمال التعرض لتثليث الصبغيات من خلال حاصل ضرب سن الأم ونسبة الخطورة المتعلقة بفترة الحمل في نسبة احتمالية تعتمد على سمك الشفافية القفوية.
- تعتمد النسبة الاحتمالية لسمك الشفافية القفوية على درجة انحراف قياس سمك الشفافية القفوية عن المتوسط الطبيعي لهذا القياس بالنسبة للطول الرأسي العجزى للجنين في تلك الفترة.

تطبيق المسح لقياس الشفافية القفوية كإجراء روتيني:

تناولت العديد من الدراسات التقدمية إدخال المسح من أجل قياس الشفافية القفوية كإجراء روتيني لكل حالات الحمل (Nicolaidis 2004).

في بعض الدراسات، عرفت المجموعة ذات النتائج الإيجابية للمسح من خلال قياس الشفافية القفوية للجنين أو الاحتمال المركب المستخلص من عمر الأم وانحراف قياس الشفافية القفوية عن المتوسط الطبيعي بالنسبة للطول الرأسي العجزي للجنين.

وتعد النتائج الهامة لهذه الدراسات هي: أولاً: قد تم قياس سمك الشفافية القفوية بنجاح في حوالي أكثر من ٩٩% من الحالات. ثانياً: كانت هناك اختلافات لا يمكن تفاديها في نسب التشخيص ونسب الخطأ وذلك لاختلاف أعمار الأمهات في العينات المستخدمة في تلك الدراسات المختلفة بالإضافة إلى اختلاف توزيع نسب الشفافية القفوية. ثالثاً: بفحص أكثر من حوالي ٢٠٠,٠٠٠ حالات الحمل، متضمنة أكثر من ٩٠٠ جنين مصاب بتثلث الصبغيات ٢١، نجح المسح لقياس الشفافية، نجح المسح لقياس الشفافية القفوية في تشخيص أكثر من ٧٥% من حالات الإصابة بتثلث الصبغيات ٢١ وعيوب كروموسومات أخرى بمعدل إيجابي غير صحيح ٥% أو كان نسبة التشخيص حوالي ٦٠% بمعدل إيجابي غير صحيح ١% فقط (Nicolaidis 2004).

وفي أكبر تلك الدراسات، والتي نظمتها مؤسسة طب الأجنة (FMF) تم فحص ١٠٠,٣١١ حالة حمل أحادي الجنين بواسطة ٣٠٦ من المتخصصين في القيام بالرسم الصوتي في ٢٢ مركز في المملكة المتحدة (Snijder et al 1998) وفي كل تلك الحالات تم قياس سمك الشفافية القفوية والطول الرأسي العجزي واحتمالات الإصابة الخاصة بكل مريض، بناءً على سن الأم وفترة الحمل والشفافية القفوية وقد تم متابعة ٩٦,١٢٧ من الحالات متضمنة ٣٢٦ من حالات تثلث الصبغيات ٢١، ٣٢٥ حالة أخرى بعيوب في الكروموسومات (جدول ٣) وكان متوسط فترة الحمل وقت المسح هو ١٢ أسبوع (الفترة ما بين ١٠ - ١٤ أسبوع) وكان متوسط عمر الأمهات ٣١ عام.

كان احتمال التعرض للإصابة بتثلث الصبغيات ٢١ أعلى من ١ كل ٣٠٠ حالة في ٨% من حالات الحمل الطبيعي و٨٢% من حالات التثلث الصبغي ٢١ و٨٧% من الحالات المصابة بعيوب كروموسومية أخرى وكان اكتشاف الحالات يصل إلى ٧٧% لنتيجة ايجابية تقدر بـ ٥%.

خصائص الحمض النووي	العدد	شفافية قفاوية أكثر من السنتيل ٩٥	فرصة حدوث أكثر من ١ × ٣٠٠ حالة
طبيعي	٩٥٤٦٧	٤٢٠٩ (٤,٤%)	٧٩٠٧ (٨,٣%)
تثلث الصبغيات ٢١	٣٢٦	٢٣٤ (٧١,٢%)	٢٦٨ (٨٢,٢%)
تثلث الصبغيات ١٨	١١٩	٨٩ (٧٤,٨%)	٩٧ (٨١,٥%)
تثلث الصبغيات ١٣	٤٦	٣٣ (٧١,٧%)	٧٣ (٨٠,٤%)
خاصية ترنر	٥٤	٤٧ (٨٧%)	٤٨ (٨٨,٩%)
التثلث الصبغي	٣٢	١٩ (٥٩,٤%)	٢٠ (٦٢,٥%)
أخرى	٦٤	٤١ (٦٤,١%)	٥١ (٧٩,٧%)
إجمالي	٩٦١٢٧	٤٧٦٧ (٥%)	٨٤٢٨ (٨,٨%)

جدول رقم (٣)

الدراسات التي قامت بها مراكز متعددة وقام بتنظيمها مؤسسة طب الأجنة، عدد حالات الحمل المصابة بالشفافية القفوية التي يزيد سمكها عن السنتيل الخامس والتسعين واحتمال الإصابة بتثلث الصبغيات ٢١ بناءً على سن الأم وسمك الشفافية القفوية والطول الرأسي العجزي للجنين في ١ من كل ٣٠٠ حالة أو أكثر (Snijder et al 1998)

مسألة فقد الأجنة

إن القيام بالمسح من أجل التعرف على عيوب الكروموسومات لدى الأجنة في الفصل الأول من الحمل أكثر من الفصل الثاني من الحمل، يتميز بالقدرة المبكرة على تشخيص الحالات المرضية وبالتالي إعطاء الفرصة للوالدين لإتخاذ القرار السليم بشأن استكمال الحمل من عدمه.

والقيام بالمسح يساعد على التعرف على حالات الحمل ذات العيوب الكروموسومية والتي غالباً ما تنتهي بالإجهاض وفقد الجنين. وحوالي ٣٠% من الأجنة المصابة يفقدون في الفترة من الأسبوع الـ ١٢ إلى نهاية الحمل. وقضية موت الأجنة داخل الرحم بسبب العيوب الكروموسومية تشكل مبعثاً لإنقراض جميع أساليب

المسح أثناء فترة الحمل بما في ذلك اختبار بيوكيميائية مصل الأم في الفصل الثاني للحمل، وذلك لأن معدل فقد الأجنة في الفترة ما بين الأسبوع الـ ١٦ والأسبوع الـ ٤٠ هي حوالي ٢٠%.

وفي دراسات المسح في فترة الحمل، فمن المستحيل معرفة عدد حالات الحمل المصابة بتثلث الصبغيات ٢١ التي تم فيها إنهاء الحمل كان يمكن أن ينتج عنها أجنة أحياء. إلا أنه من الممكن تقدير أثر القيام بالمسح في فترة الحمل على نسبة الإصابة بتثلث الصبغيات ٢١ في حالات الأجنة التي تولد حية.

ويمكن القيام بذلك من خلال مقارنة عدد الأجنة الذين يولدون بعيوب بالعدد المقدر على أساس نسبة الإصابة بتثلث الصبغيات ٢١ المتعلق بسن الأم في حالات الولادة ذات الأطفال المصابة وتوزيع سن الأم في العينة التي تخضع للمسح.

وفي دراسة المسح التي قامت بها مؤسسة طب الأجنة (FMF) بناءً على سن الأم وسمك الشفافية القفوية، جاءت نسبة الاحتمال الـ ١ في ٣٠٠ مصابة بمعدل إيجابي غير صحيح ٨% ونسبة تشخيص صحيحة تقدر بـ ٨٢%.

(Snijder et al 1998). وقد قدر أن المسح في فترة الحمل والذي يعقبه اختبار تشخيص متعمق واختيار التخلص من إحدى الأجنة كان من الممكن أن يقلل من نسبة الأطفال الذين يولدون بتثلث الصبغيات ٢١ بنسبة تقدر بـ ٧٨ - ٨٢%.

الشفافية القفوية – فاعلية المسح من أجل تشخيص تثلث الصبغيات ٢١:

- أوضحت الدراسات التوقعية التي فحصت بها أكثر من ٢٠٠,٠٠٠ حالة حمل تضمن أكثر من ٩٠٠ جنين مصاب بتثلث الصبغيات ٢١، أن المسح من أجل قياس الشفافية القفوية للجنين يمكن من خلاله تشخيص أكثر من ٧٥% من حالات الإصابة بتثلث الصبغيات ٢١ بمعدل إيجابي غير صحيح ٥%.
- إن زيادة الشفافية القفوية لا تحدد بالضرورة الحالات المصابة بتثلث الصبغيات ٢١ المقدر لها الوفاة داخل الرحم.
- إن معدل تشخيص حالات الإصابة بتثلث الصبغيات ٢١ في الفصل الأول للحمل من خلال المسح لقياس الشفافية القفوية يعد أعلى بـ ٢ - ٣% من معدل تشخيص حالات الإصابة التي من المحتمل أن ينتج عنها جنين حي عند الولادة.

دراسات المتابعة

إن القدرة على الحصول على قياسات دقيقة ويعتمد عليها للشفافية القفوية لدى الأجنة تعتمد على التدريب السليم، الالتزام بالتقنية القياسية ورغبة المتخصص الذي يقوم بالرسم الصوتي في نجاح عملية القياس وتوضح هذه المكونات الثلاث في اختلاف النتائج بين الدراسات التدخلية والدراسات المتابعة التي يطلب فيها من المتخصص تدوين القياسات دون أي تدخل طبي مترتب على تلك النتائج (Nicolaidis 2004).

وبالتالي فقد تم تحقيق قياسات سليمة للشفافية القفوية لدى الأجنة في أكثر من ٩٩% من الحالات في الدراسات التدخلية ولكن بلغت النسبة ٧٥% فقط في حالات الدراسات المتابعة وذلك بالإضافة إلى أن الدراسات التدخلية أوضحت أن هناك زيادة في سمك الشفافية القفوية في حوالي ٧٦,٨% من حالات تثلث الصبغيات

٢١ وفي ٤,٢% من الحالات الطبيعية بالمقارنة بالنسبة الناتجة عن الدراسات المتابعة وهي ٣٨,٤% و ٥% مع مراعاة الترتيب. وفي الدراسات المتابعة، أجريت عمليات المسح في التوقيت غير السليم من فترة الحمل وكان القائمين عليها إما أشخاص غير مدربين بالقدر الكافي أو غير حريصين بالقدر الكافي على الحصول على قياسات دقيقة للشفافية القفوية. فمثلاً في إحدى الدراسات طلب من المتخصص الذي يقوم بالمسح عدم أخذ أكثر من الوقت اللازم لعملية قياس الطول الرأسي العجزي للجنين فكانت النتيجة هي أن ذلك المسح نجح في قياس ٦٦% فقط من الحالات بصورة صحيحة (Roberts et al 1995).

وفي دراسة أخرى، كان الطول الرأسي العجزي للجنين أقل من ٣٣ في ٥٤% من الحالات ويتمكن المتخصصون الذين طلب منهم قياس الشفافية القفوية خلال ثلاث دقائق، القيام بتلك المهمة في حوالي ٤٢% من الحالات (Kornman et al 1996) وهذه المشاكل التي تتعلق بأساليب البحث قد ألقى الضوء عليها من خلال دراسة ٤٧,٠٥٣ من حالات الحمل أحادي الجنين والتي فحصت في الفترة ما بين ٦ - ١٦ أسبوع من الولادة (Wald et al 2003a) وفي ٢٣% من الحالات لم يتم أخذ قياس مضبوط للشفافية القفوية لأن المسح قد أجري في فترات حمل غير مناسبة أو أن المتخصصون في المسح لم يتمكنون من القيام بالقياس أو أنه لم يتم الحصول على صورة مناسبة للفحص. والدليل الآخر على الاختلاف بين دراسة المشاهدة والدراسات التي يحدث بها تدخل طبي قد أوضحها فريق العمل التابع لكروسلي (٢٠٠٢)، وفي هذه الدراسة تم فحص ١٧,٢٢٩ من حالات الحمل وقد تم قياس الشفافية القفوية للأجنة بصورة صحيحة في ٧٣% من الحالات، وفي دراسة تالية لأكثر من ٢,٠٠٠ حالة حمل قد تم قياس الشفافية القفوية بصورة صحيحة في حوالي ٩٩,٨% من الحالات.

الشفافية القفوية وبيوكيميائية مصل الأم

تصاحب تثالث الصبغيات ٢١ تغير في نسب تركيز النواتج المشيمية للجنين في دم الأم بما في ذلك (AFP)، β -hCG الحر الستيرويل المنفصل (UE3)، الانهيبيين أ والبلازما بروتين. أ المرتبط بالحمل (PAPP - A) والقيام بالمسح في الفصل الثاني للحمل وفقاً لسن الأم والمركبات المختلفة للـ β -hCG الحر، (AFP)، (UE3) والانهيبيين - أ يمكن أن يتم من خلاله تشخيص ٥٠ - ٧٥% من حالات تثالث الصبغيات ٢١ بمعدل إيجابي غير صحيح ٥%. والقيام بالمسح في الفصل الأول للحمل وفقاً لسن الأم والـ β -hCG والـ PAPP-A في مصل الأم يمكن أن يتم من خلاله تشخيص حوالي ٦٠% من حالات الحمل المصابة بالمرض بمعدل إيجابي غير صحيح ٥%. ويع الحساب الدقيق لفترة الحمل مكون رئيسي لنجاح القيام بالمسح البيوكيميائي وإلا انخفضت نسبة نجاح التشخيص بـ ١٠%.

الشفافية القفوية و إختبار مصل الأم في الفصل الأول للحمل

في حالات الحمل المصابة بتثالث الصبغيات ٢١ عند الأسبوع الـ ١٢ يبلغ تركيز β -hCG الحر في مصل الأم أعلى من مستواه (حوالي ٢ MOM) في حالات الحمل الطبيعي الغير مصابة بعيوب الكروموسومات بينما يقل تركيز الـ PAPP-A (حوالي ٠,٥ MOM) إن الاختلاف في تركيز β -hCG الحر في مصل الأم بين حالات الحمل الطبيعية وتلك المصابة بتثالث الصبغيات ٢١ يزداد مع تقلب فترة الحمل بينما يقل الاختلاف بين مستويات الـ PAPP-A مع تقدم فترة الحمل. هذه الاختلافات في مستويات الدلالات وعلاقتها ببعضها البعض وعلاقتها بوزن الأم الحامل يجب أخذها في الاعتبار عند القيام بعمل نسب احتمالات التعرض للمرض وذلك من أجل التوصل إلى نسب صحيحة ودقيقة لاحتمالات التعرض للإصابة بكل حالة على حده .

وليس هناك أي صلة ذات قيمة بين سمك الشفافية القفوية للجنين ومستويات الـ β -hCG الحر والـ PAPP-A في مصل الأم في حالات الإصابة بتثالث الصبغيات ٢١ ولا في حالات الإصابة بعيوب الكروموسومات الأخرى وبالتالي فإن

القيام بالمشح بالموجات فوق صوتية بالإضافة إلى اختبار بيوكيميائية مصل الأم في نفس الوقت يؤدي إلى الحصول على نتائج أفضل من الاعتماد على أحد الوسيلتين فقط (spencer etal 1999). وقد أكدت ٦ من الدراسات التوقعية جدوى وفاعلية الجمع ما بين قياس الشفافية القفوية وقياس مستويات الـ β -hCG الحر والـ PAPP - A في مصل الأم في دراسة أجري فيها كل من قياس الشفافية القفوية واختبار بيوكيميائية مصل الأم معاً، على عينة مكونة من ٣٨,٨٠٤ حالات حمل متضمنة ١٨٢ حالة مصابة بتثلث الصبغيات ٢١ كانت نسبة تشخيص حالات الإصابة بتثلث صبغيات ٢١ هي ٨٦% بمعدل إيجابي غير صحيح ٥% (Nicolaidis 2004).

وفي حالات الإصابة بتثلث الصبغيات ١٨ ، ١٣ تقل مستويات الـ β -hCG الحر والـ PAPP - A في مصل الأم. وفي حالات العيوب الخلقية في الكروموسومات الجنسية الخاصة بالجنين فإن مستوى الـ β -hCG في مصل الأم يكون طبيعي بينما يقل مستوى الـ PAPP - A. وفي حالات الإصابة بتثلث الصبغيات) (النتائج من كروموسومات الأب) (فإن مستوى الـ β -hCG الحر في مصل الأم يزداد بصورة كبيرة بينما يقل مستوى الـ PAPP -A بصورة متوسطة. ويصاحب الإصابة بتثلث الصبغيات) (النتائج من كروموسومات الأم) (انخفاض ملحوظ في مستوى الـ β -hCG الحر والـ PAPP-A في دم الأم. والقيام بالمشح عن طريق قياس كل من الشفافية القفوية ومستويات الـ β -hCG الحر والـ PAPP - A من الممكن أن يمكن من تشخيص حوالي ٩٠% من كل هذه العيوب الكروموسومية وذلك بنسبة إيجابية للمشح تقدر بـ ١%

ويعد إدخال التقنية الجديدة (محلل المقايسة المناعية العشوائي باستخدام اشعاع الكريبتيت المكبر و المعالج) تقدماً هاماً في التحليل البيوكيميائي والذي يأتي بنتائج دقيقة في خلال ٣٠ دقيقة من الحصول على عينة الدم قد سمح هذا التكنيك بإجراء

المسح بالموجات فوق صوتية والمسح البيوكيميائي كما مكن عيادات الزيارة الواحدة من التقييم المبكر لاحتمال تعرض الجنين للإصابة.
(Spencer et al 2003b , Bindra et al 2000).

الشفافية القفوية واختبار مصل الأم في الفصل الثاني للحمل

في حالة السيدات اللاتي يخضعن للاختبار البيوكيميائي في الفصل الثاني من الحمل بعد القيام بالمسح لقياس الشفافية القفوية في الفصل الأول للحمل يجب تعديل نسبة احتمال التعرض الأولية للأخذ في الاعتبار لنتائج المسح الذي أجري في الفصل الأول للحمل وأوضحت الدراسات التوقعية التي يجري فيها كل من قياس الشفافية القفوية في الفصل الأول للحمل ثم اختبار بيوكيميائية مصل الأمل في الفصل الثاني أن معدل تشخيص حالات الإصابة بتثلث الصبغيات ٢١ (٨٥ - ٩٠%) بمعدل إيجابي غير صحيح ٥% بنسبة معدل التشخيص في حالة المسح المركبة في الفصل الأول للحمل (Nicolaidis 2004).

ضم اختبار الفصل الأول للحمل واختبار الفصل الثاني للحمل

أوضح نموذج إحصائي يضمن قياس الشفافية القفوية في الفصل الأول للحمل وقياس الـ PAPP - A و الـ β -hCG الحر والاس تيرويول والانهيدين - (أ) في الفصل الثاني للحمل، أن نسبة تشخيص تثالث الصبغيات ٢١ في هذه الحالة يكون ٩٤% بمعدل إيجابي غير صحيح ٥% (Wald et al 1999) وهذا الاختبار يفترض التعاون التام من قبل السيدات الحوامل أولاً بخصوص المشاركة في عملية ذات مرحلتين بفارغ شهر واحد بين الاثنتين وثانياً بخصوص إجراء مسح فوق صوتي دون معرفة ما إذا كان الجنين يبدو طبيعياً أم لا وثالثاً: تقبل التشخيص في الفصل الثاني من الحمل عنه في الفصل الثالث وإتخاذ قرار إنهاء الحمل في الفصل الثاني. وبالتالي حتى لو كانت نتائج هذا النوع من الاختبار الافتراضى صحيحة وفقاً للدراسات التوقعية فإنها لن تحظى بالقبول الاكلينيكي (SURUSS).

وقد أوضحت نتائج بعض الدراسات المتابعة التي أجراها أكثر من مركز طبي بعض المشاكل اللوجيستية المتعلقة بتطبيق الاختبار المركب من أجل تشخيص حالات تثلث الصبغيات ٢١ في الفصل الأول والثاني من الحمل (Wald et al 2003a)، وكان الهدف هو الحصول على قياس سمك الشفافية القفوية في الفصل الأول للحمل وتجميع عينات مصل الأم وعينات للبول في الفصل الأول والثاني.

ويعتمد التدخل الطبي على نتائج اختبار مصل الأم والذي يجرى في الفصل الثاني للحمل وحلت جميع المعلومات بأثر رجعي. إلا أن من بين الـ ٤٧,٠٥٣ سيدة اللاتي أجري عليهن الاختبار أتمت ٦٠% فقط منهن المراحل كلها، وفي هذه الدراسة كانت هناك ١٠١ حالة إصابة بتثلث الصبغيات ٢١ وقد تم الحصول على صور واضحة للشفافية القفوية في ٧٥ حالة منهن فقط. وقد أستخدمت تلك البيانات في القيام بعمل نموذج إحصائي يوضح أنه يمكن تشخيص ٩٣% من حالات الإصابة بمعدل إيجابي غير صحيح ٥% إلا أنه من المرجح أن هذا النموذج الإحصائي غير دقيق فمثلاً نسبة احتمال الإصابة بمعدل إيجابي غير صحيح ٥% تعد ٧١% للاختبار الثنائي و ٧٧% للاختبار الثلاثي و ٣٣% للاختبار الرباعي والتي تعد أعلى من النسب ٦١% ، ٦٦% ، ٧٥% التي أوضحتها الدراسات التوقعية (Wald et al 2003 b).

وقد أوضحت دراسة مماثلة في الولايات المتحدة الأمريكية (FASTER Trial) أجريت على عينة تتكون من ٣ ٣,٥٥٧ سيدة ببيانات كاملة عن الفصل الأول والثاني من الحمل تشمل على ٨٤ حالة من تثلث الصبغيات ٢١ (Malone et al 2004) أنه يمكن تشخيص حوالي ٩٠% من حالات تثلث الصبغيات ٢١ بمعدل إيجابي غير صحيح ٥,٤%.

وقد أوضحت الدراسات التوقعية أن مثل هذه النتائج يمكن الحصول عليها من خلال قياس الشفافية القفوية وقياس الـ β -hCG الحر والـ PAPP - A في الفصل الأول من الحمل (Spencer et al 2003 b) ، (Bindra et al 2002)

انه اذا من الأهم فى عملية المسح توفير متخصصين فى المسح الصوتى والمعامل الكيميائية عن وجود احتمالات احصائية نادرا ما يتم استخدامه فى الظروف الاكلينيكية .

- المسح من خلال قياس الشفافية القفوية والكيمياء الحيوية لمصل الأم فى حالات الحمل المصابة بتثلث الصبغيات ٢١ عند الأسابيع ١١ - ١٣+٦ يعد تركيز الـ B-hCG الحرفى مصل الأم أعلى من الطبيعى (حوالى ٢ MOM) ويعد تركيز PAPP-A أقل (حوالى 0.5 MOM) من الطبيعى .
- لا توجد هناك علاقة تذكر بين مقياس الشفافية القفوية وتركيز الـ B-hCG الحر و الـ PAPP-A فى مصل الأم فى كل من حالات تثلث الصبغيات ٢١ وحالات الحمل الطبيعية يمكن جمع الدلالات البيوكيميائية والدلالات المستخلصة من الأشعة فوق الصوتية للحصول على نتائج أدق من اتباع كل من الطريقتين على حدى .
- أوضحت الدراسات التوقعية المجراه على أكثر من ٥٠,٠٠٠ حالة حمل ، متضمنه أكثر من ٢٥٠ جنين مصاب بتثلث الصبغيات ٢١ ، أن الجمع ما بين قياس الشفافية القفوية واختبار الكيمياء الحيوية لمصل الأم فى الفصل الأول أو الثلث من الحمل يمكن من خلاله التعرف على ٨٥-٩٠% من الأجنة المصابة بتثلث الصبغيات ٢١ بنسبة خطأ ٥% .
- فى حالات الإصابة بتثلث الصبغيات ١٨ ، ١٣ تنخفض معدلات الـ B-hCG الحر و PAPP-A فى مصل الأم . وفى حالات الإصابة بخلل فى الكروموسومات الجنسية يكون مستوى الـ B-hCG الحر طبيعيا بينما ينخفض مستوى الـ PAPP-A . وفى حالات التثلث الصبغى يزيد مستوى الـ B-hCG الحر بصورة كبيرة بينما ينخفض مستوى الـ PAPP-A بصورة طفيفة . ويصاحب حالات التثلث الصبغى انخفاض ملحوظ فى مستويات الـ B-hCG و الـ PAPP-A . والقيام بالمسح من خلال قياس كل من الشفافية القفوية واختبار مصل الأم يمكن من تشخيص حوالى ٩٠% من هذه العيوب الكروموسوميه بنسبة خطأ ١% فقط .

موقف السيدات تجاه المسح في الفصل الأول مقارنة بالمسح في الفصل الثاني للحمل:

وبالبحث فيما يفضله السيدات بشأن أسلوب المسح أوضحت الدراسات أن الأغلبية العظمى من النساء تفضل إجراؤه في الفصل الأول من الحمل أكثر منه في الفصل الثاني، وأخذ الإنتقادات الموجهة للقيام بقياس الشفافية القفوية هي أن السيدات يواجهن في تلك الحالة قرار سابق لأوانه بشأن إجراء اختبار متعمق وأخذ قرار إنهاء الحمل بينما للحمل أن يجهض من تلقاء نفسه.

وفي حصر لما تفضله السيدات أوضحت ٧٠% من السيدات أنهن يفضلن القيام بالمسح في الفصل الأول حتى لو حدث للأجنة التي تم التعرف على إصابتهم بالمرض في تلك المرحلة إجهاض تلقائي قبل الفصل الثاني للحمل (Mulvey and wallace 2000).

السيدات التي اردنا معرفة اذا كان الجنين مصاب بثلاث الصبغيات ٢١ بغض النظر عن نتيجة الحمل وايضا فقد قدرو المعلومات عن أسباب حدوث اجهاض ان حدث

أهمية احترام قرار المريض

إن احترام قرار المريض يعد مبدأ أساسياً في أخلاقيات وقانون مهنة الطب، إن المبدأ الأخلاقي يحتم على الطبيب أن يوضح وينفذ قرار المريض بعملية المسح في الفصل الأول للحمل لها وجهان، أولاً: التشخيص المبكر للمرض وتوافر اختيار إنهاء الحمل في هذه الفترة المبكرة يعد من الأشياء الهامة للعديد من السيدات، ثانياً: أن معظم اختبارات المسح في الفصل الأول للحمل تعطي السيدات ثقة أكثر مطمئنهن خاصة اللاتي لا يردن القيام بالفحص المتعمق إذا كانت نسبة الخطورة في الفصل الأول للحمل يدعم عملية اتخاذ القرار لدى السيدات الحوامل. (Chasen et al. 2001)

اختيار السيدات:

- إن الأغلبية العظمى من السيدات يفضلن القيام بالمسح في الفصل الأول للحمل عن القيام به في الفصل الثاني.

References

Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219-25.

Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med.* 2001;20:1147-52.

Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667-76.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259-62.

Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729-38.

Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16:797-805.

Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of

risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. SMFM 2004, Abstract 1.

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. BJOG 2000;107:1302-5.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ 1992;304:867-89.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trizomy in the first trimester of pregnancy. BJOG 1994;101:782-6.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2004;191:45-67.

Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. BJOG 1995;102:957-62.

Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. BJOG 1995;102:381-5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. Fetal Diag Ther 1995;10:356-67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109-13.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trizomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Lancet 1998;351:343-6.

Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation- specific risk for trizomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167–70.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trizomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a;22:142-8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG* 2003b;110:281-6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287–93.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461-7.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003a;7:1-77.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003b;361:835-6.

الفصل الثاني

صفات الخلل الصبغي الموضحة عن طريق الموجات الصوتية

لكل خلل صبغي شكل متلازم للعيوب التي يمكن الكشف عنها ويستعرض هذا الفصل صفات تتلث الصبغيات ٢١ والأنواع الأخرى من الخلل الصبغي التي يتم الكشف عنها عن طريق الموجات الصوتية خلال الفصل الأول والثانية من الحمل.

التصوير بالموجات فوق صوتية في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل

من الأسبوع الحادي عشر وحتى الأسبوع الثالث عشر + ستة أيام من الحمل ترتبط كل الأنواع الرئيسية للخلل الصبغي بدرجة السمك الزائدة للشفافية القفوية (Snijders etal 1998) ، وتتشابه درجة السمك الزائدة للشفافية القفوية في كل من التتلث الصبغي ٢١ ، ١٨ ، ١٣ ، ويقدر متوسط الشفافية القفوية في هذه الأنواع من الخلل بحوالي ٢,٥ مم فوق المتوسط الطبيعي للطول الرأسي العجزي، ويقدر متوسط الشفافية القفوية في متلازمه ترنر بحوالي ٨ مم فوق المتوسط الطبيعي.

وبالإضافة إلى الشفافية القفوية الزائدة يعاني ٦٥% إلى ٧٠% من الأجنة المصابة بالتتلث الصبغي ٢١ من عدم وجود عظمة الأنف، بينما يعاني ٢٥% منهم من قصر الفك العلوي ويعاني ٨٠% منهم من موجات دوبلر غير الطبيعية في القناة الوريدية. وبالنسبة للتتلث الصبغي ١٨ نجد أن هناك حد من النمو الجنيني منذ البداية وبطء نبض القلب والفتق السري في ٣٠% من الحالات وعدم وجود عظمة الأنف في ٥٥% من الحالات وشريان سري واحد في ٧٥% من الحالات، أما بالنسبة للتتلث الصبغي ١٣ يعاني أكثر من ٦٥% من الحالات من سرعة نبض القلب والحد من نمو الجنين منذ البداية.

وتضخم المثانة وإكمال الدماغ الأمامي أو الفتق السري في حوالي ٤٠% من الحالات، وبالنسبة لمتلازمة ترمز يعاني ٥٠% من الحالات من سرعة نبض القلب والحد من النمو الجنيني منذ البداية، وفي التتلث الصبغي هناك حد من نمو الجنين اللامتماثل منذ البداية ويعاني ٣٠% من الحالات من بطء نبض القلب واكتمال الدماغ الأمامي والفتق السري أو حويصلات في الحضرة الخلفية في حوالي ٤٠% من الحالات وتغيرات رحائية في المشيمة في حوالي ٣٠% من الحالات.

غياب عظمة الأنف

وفي عام ١٨٦٦، لاحظ لانجدون داون أن أجد الخصائص المشتركة بين المرضى الذين يعانون من التثلث الصبغي ٢١ هو صغر الأنف، وأوضحت دراسات المقارنة المعيارية لأجزاء جسم الإنسان التي أجريت على المرضى الذين يعانون من متلازمة داون أن عمق منبت الأنف يكون قصير بدرجة غير طبيعية في ٥٠% من الحالات (Farkas etal 2001). وعلى نفس النحو، فإن الدراسات الإشعاعية التي تم إجراؤها على الأجنة التي كانت تعاني من التثلث الصبغي ٢١ عقب إجهاضها أوضحت عدم وجود تعظم أو نقص التنسج لعظمة الأنف في حوالي ٥٠% من الحالات، وأوضحت دراسات الموجات الصوتية التي تجرى من الأسبوع الخامس عشر وحتى الرابع والعشرين من الحمل أن حوالي ٦٥% من الأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ٢١ تعاني من عدم وجود أو قصر عظمة الأنف. ويمكن رؤية عظمة الأنف للجنين عن طريق الموجات الصوتية من الأسبوع الحادي عشر وحتى الثالث عشر (١١ - ١٣⁺) من الحمل (Cicero etal 2001) وأظهرت العديد من الدراسات أن هناك ارتباطاً كبيراً من عدم وجود عظمة الأنف في الأسبوع (١١ - ١٣⁺) من الحمل وبين إصابة الجنين بالتثلث الصبغي ٢١ وغيره من أنواع الخلل الصبغي (Nicolaies 2004)، وعن طريق المعلومات التي تم جمعها من كل هذه الدراسات التي أجريت على إجمالي ١٥,٨٢٢ جنين، فقد تم بنجاح فحص الصورة الجانبية للجنين في ٩٧,٤% من الحالات وثبت عدم وجود عظمة الأنف في ١,٤% في الأجنة التي لا تعاني من أي خلل صبغي بينما بلغت ٦٩% في الأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ٢١. أحد الإكتشافات الهامة الناتجة عن هذه الدراسات هي أن عدم وجود عظمة الأنف ينخفض في حالات قصر الطول الرأسي العجزي للجنين بينما يزداد مع حالات زيادة سمك الشفافية القوية، كما كانت النسبة أعلى بشكل جوهري بين الافروكاربيبين عما كانت عليه بين القوقازيين وبناء على ذلك فلا بد من التوافق بين هذه العوامل المتداخلة لحساب أرجحية النسب في الفحص الدقيق لتثلث الصبغي ٢١ (Cicero etal 2004).

الموجات الصوتية والفحص الكيميائي الحيوي المتكامل خلال الفصل الأول من الحمل

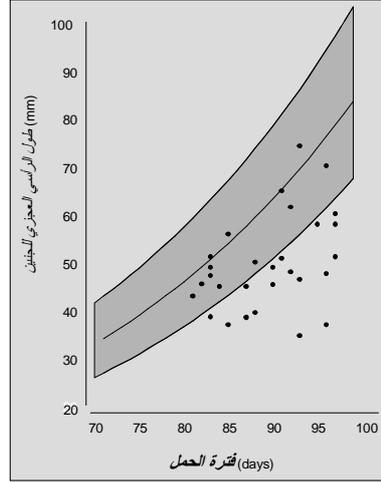
قامت دراسة للتحكم في الحالات تشتمل على مائة حالة تثلث صبغي ٢١ وربعمائة حالة حمل في طفل واحد لا يعاني من أي خلل صبغي من الأسبوع (١١ - ١٣⁺) من الحمل - بفحص إمكانية مسح التثلث الصبغي ٢١ من خلال كل من الموجات الصوتية لقياس الشفافية القوية للجنين وتقدير وجود أو عدم وجود عظمة الأنف للجنين وقياس نسبة B-hCG الحر والـ PAPP (Cicero etal 2003)، وقد تم تقدير معدل إكتشاف التثلث الصبغي ٢١ بـ ٩٧% بالنسبة للمعدل الإيجابي غير الصحيح الذي يبلغ ٥%.

فحص عظمة الأنف

- يجب أن يكون الحمل من الأسبوع (11 - 13⁺) ولا بد أن يكون الطول الرأسي العجزي للجنين من ٤٥ إلى ٨٤مم.
- يجب تكبير الصورة بحيث يظهر على الشاشة الرأس والجزء العلوي من الصدر فقط.
- يجب الحصول على صورة نصف سهمية للصورة الجانبية للجنين باستخدام محول الطاقة فوق الصوتية بحيث تكون على خط موازي لاتجاه الأنف.
- لا بد من وجود ثلاثة خطوط محددة في صورة الأنف، ويمثل الخط العلوي الجلد بينما يمثل الخط السفلي والذي يكون أكثر سمكاً وأكثر وضوحاً في الأشعة من الطبقة الخارجية للجلد، عظمة الأنف. أما الخط الثالث والذي يكون غالباً مستمراً مع الجلد ولكن على مستوى أعلى فيمثل طرف الأنف.
- يمكن فحص الصورة الجانبية للجنين بنجاح في أكثر من ٩٥% من الحالات في الأسبوع ١١ - ١٣.
- بالنسبة للأجنة من الشهر الثالث وحتى الوضع والتي لا تعاني من أي خلل صبغي فإن عدم وجود عظمة الأنف يكون أقل من ١% بين القوقازيين بينما يمثل حوالي ١٠% بين الأفروكاريبيين.
- لا توجد عظمة الأنف في ٦٥ - ٧٠% من الأجنة في الشهر الثالث وحتى الوضع والتي تعاني من التثلث الصبغي ٢١ بينما تزيد عن ٥٠% في الأجنة المصابة للتثلث الصبغي ١٨ و ٣٠% في الأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ١٣.
- بالنسبة للمعدل الإيجابي ٥% من الحالات الخاطيء، فإن إجراء المسح عن طريق الموجات الصوتية للشفافية القفوية للجنين وعظمة الأنف وخلو دم الأم من β -hCG الحر PAPP-A من الممكن أن يحدد أكثر من ٩٥% من حالات التثلث الصبغي ٢١ أثناء الحمل.
- من الضروري أن يكون القائمين على الموجات الصوتية ومن يتعهدون القيام بهذا التقييم عن طريق فحص الصورة الجانبية للجنين قد حصلوا على تدريبات ملائمة وشهادات تثبت كفاءتهم في أداء مثل هذا الفحص.

الطول الرأسي العجزي

يرتبط التثلث الصبغي ١٨ وتتثلث الصبغيات بالحد من النمو الحاد نوعاً ما ويرتبط كلا من التثلث الصبغي ١٣ ومتلازمة ترمز بالحد من النمو المعتدل، بينما يكون النمو في التثلث الصبغي ٢١ طبيعياً بشكل أساسي. (Nicolaides etal 1996)



شكل رقم (١)

الطول الرأسي العجزي للجنين من ثلاثة أشهر وحتى الوضع مع التثلث الصبغي ١٨ وتتثلث الصبغيات موضعاً في الرسم البياني. (السننيل الخامس والتسعون والخامس في حالات الحمل بالأجنة التي لا تعاني من خلل صبغي)

الطول الرأسي العجزي والخلل الصبغي

- يرتبط التثلث الصبغي ١٨ وتتثلث الصبغيات بالحد من النمو الحاد نوعاً ما.
- يرتبط التثلث الصبغي ١٣ ومتلازمة ترمز بالحد من النمو المعتدل.
- يكون النمو في التثلث الصبغي ٢١ طبيعياً.

طول الفك العلوي

لاحظ لا نجدون داون أن "الوجه يكون مسطحاً" بالنسبة للأشخاص الذين يعانون من التثلث الصبغي ٢١ وربما يكون ذلك نتيجة منطقية لنقص نمو الفك العلوي، وكانت دراسات المقارنة المعيارية لأجزاء جسم الإنسان والدراسات الإشعاعية التي أجريت على المرضى المصابين بمتلازمة داون قد أظهرت نقص نمو الفك العلوي في أكثر من ٥٠% من الحالات (Farkas etal 2001).

يمكن رؤية نقص نمو الفك العلوي لدى الجنين وقياسه بسهولة من خلال الموجات الصوتية وذلك في الأسبوع (١١ - ١٣⁺) من الحمل (Cicero etal 2004) حيث يتم أولاً الحصول

على صورة نصف سهمية للصورة الجانبية للجنين ثم يتم تصويب محول الطاقة للجانب بحيث يمكن رؤية عظام الفك العلوي والفك السفلي وعملية حدوث النات اللقمي والفرع شكل رقم (٢) وبالنسبة للأجنة التي لا تعاني من أي خلل صبغي فإن طول الفك العلوي يزداد نسبياً مع الحمل بحوالي ٠,١ مم لكل زيادة بنسبة ١ مم في الطول الرأسي العجزي. وبالنسبة للأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ٢١ فإن الطول المعتدل للفك العلوي أقل من الطول الرأسي العجزي الطبيعي بحوالي ٠,٧ مم وهو أقل من المينتيل الخامس للمعدل الطبيعي في حوالي ٢٥% من الحالات شكل رقم (٣).



شكل رقم (٢) صورة بالموجات الصوتية لجنين يبلغ اثنا عشر أسبوعاً تظهر مقياس طول الفك العلوي

إلا أن هناك ارتباطاً وثيقاً بين طول عظم الفك العلوي وسماك الشفافية القفوية للجنين وبالنسبة للأجنة التي لا يوجد بها عظمة الأنف يكون الفك العلوي أقصر مما هو عليه في الأجنة التي لها عظمة الأنف، وبناء على ذلك فإن ارتباط طول الفك العلوي بالقدرة على إجراء مسح للتثلث الصبغي ٢١ لم يتم تحديده بعد، وبالنسبة للأجنة المصابة بأنواع أخرى من الخلل الصبغي فلا توجد هناك اختلافات كبيرة عن الطول الطبيعي للفك العلوي.

طول الأذن

في فترة ما بعد الولادة تمثل الأذنان القصيرتان أكثر الخصائص الملازمة للمرضى المصابين بمتلازمة داون، ويمكن رؤية أذنا الجنين وقياسها بسهولة عن طريق الموجات الصوتية من الأسبوع (١١ - ١٣+^٦) من الحمل (Sacchini etal 2003). وبالرغم من الطول المتوسط للأذن في الأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ٢١ أقل كثيراً المتوسط المتوقع من الطول الرأسي العجزي الطبيعي إلا أن درجة الانحراف عن الطبيعة أصغر بدرجة كبيرة مما يعيق الاستفادة من هذا القياس في إجراء مسحاً مفيداً للتثلث الصبغي ٢١.

طول الفخذ والعضد

من السمات المميزة للتثلث الصبغي ٢١ قصر القامة، كما ترتبط الحالة خلال الفصل الثاني من الحمل بالقصر النسبي للفخذ وقصر العضد بشكل أكبر، ففي الأسبوع (١١ - ١٣+^٦) من الحمل بالأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ٢١ يكون الطول المتوسط للفخذ والعضد أقل بوضوح من الطول الرأسي العجزي الطبيعي المناسب إلا أن درجة الانحراف عن الطبيعي تكون أصغر بدرجة كبيرة مما يعيق الاستفادة من هذا القياس في المسح (Longo etal 2004).

وجود شريان واحد في الحبل السرى

وجود شريان واحد بالحبل السرى يلاحظ في ١ في المائة من حالات الولادة وهو مرتبط بتشوهات في الأعضاء وعيوب الكروموسومات . في الفصل الأول من الحمل يمكن رؤية الشريان داخل الحبل السرى باستخدام المسح بالدوبلر الملون على طرفي مئاة الطفل مكملين الى داخل الحبل السرى في قطاع عرضي من بطن الجنين عند (١١ - ١٣+^٦) أسبوع وجود شريان واحد في الحبل السرى للجنين يلاحظ في ٣% من الأجنة الطبيعية و ٨٠% من الأجنة المصابة بتثلث الصبغي ١٨ (Rembouskos etal 2003).

ووجد في المسح بعيوب الكروموسومات ان هذه الملحوظة لا تزيد في حالات التثلث الصبغي ٢١ عنه في الحالات الطبيعية التي اخذ في اعتبارها سن الأم وقدر الشفافية القفويه ، لكنها تزيد بنسبة حدوث التثلث الصبغي ١٨ ، ٧ مرات فوق فرصة الحدوث المحددة مسبقا . لوحظ أيضا وجود العديد من العيوب الخلقية الأخرى التي يمكن رؤيتها عند المسح (١١ - ١٣+^٦) اسبوع وبسهولة عند المسح الصوتي في الفترة من ١٦ - ٢٠ أسبوع لهذا وجود شريان واحد في الحبل السرى ليس بالضرورة سبب كافي لاجراء اختبار متعمق للكروموسومات .

تضخم المثانة

يمكن رؤية مثانة الجنين عن طريق الموجات الصوتية في حوالي ٨٠% من الأجنة من ذلك في الأسبوع الحادي عشر من الحمل ويمكن رؤيتها في كل الحالات في الأسبوع الثالث عشر من الحمل، وخلال هذا الحمل يكون طول المثانة الجنين أقل بصورة طبيعية من ٦م، أما تضخم المثانة لدى الجنين في الفصل الأول من الحمل والتي تعرف باستطالة في قطر المثانة بمقدار ٧م أو أكثر فيوجد في حوالي ١ من كل ١,٥٠٠ حالة حمل. الشكل رقم (٣).

وعندما تكون استطالة قطر المثانة من ٧ على ١٥م فإن حدوث خلل صبغي وخاصة التثلث الصبغي ١٣ و ١٨ يكون بنسبة ٢٠% تقريباً ولكن بالنسبة للمجموعة التي لا تعاني من أي خلل صبغي فهناك تصريف تلقائي لتضخم المثانة في ٩٠% من الحالات تقريباً. (Liao etal 2003).

وعلى نحو مغاير، فبالنسبة لتضخم المثانة التي يزيد قطرها عن ١٥م، تكون حدوث الخلل الصبغي بنسبة ١٠%، أما بالنسبة للمجموعة التي لا تعاني من أي خلل صبغي فإن الحالة ترتبط دائماً بإعتلال متزايد وانسداد في المسالك البولية. يرتبط تضخم المثانة بالشفافية القفوية الزائدة والتي يمكن ملاحظتها في حوالي ٧٥% من الحالات التي تعاني من خلل صبغي وفي حوالي ٣٠% من تلك ذات النمط النووي الطبيعي.

وبعد الأخذ في الحسبان سن الأم والشفافية القفوية للجنين فإن وجود تضخم بالمثانة يزيد من إحصائية حدوث التثلث الصبغي ١٣ أو ١٨ بمعامل ٦,٧ .



شكل رقم (٣) صورة بالموجات فوق الصوتية لجنين يبلغ إثنى عشر أسبوعاً يعاني من تضخم بالمثانة

الفتق السري

في الأسبوع (١١ - ١٣⁺) للحمل يحدث الفتق السري شكل (٤) في واحد تقريباً من الألف والذي يعتبر أربع أضعاف نسبة حدوث الفتق السري بالنسبة لحالات ولادة أطفال أحياء.

وفرصه حدوث التثلث الصبغي ١٨ حوالي ٦٠% في الصل الأول من الحمل بالمقارنة بـ ٣٠% من الفصل الثاني و ١٥% من حديث الولادة حيث يرتبط هذا النوع من التثلث الصبغي بزيادة معدل موت الجنين داخل الرحم.

فإن عدد الحالات يقل تبعاً لسن الحمل، وعلى العكس فإن معدل موت الجنين بالنسبة للأجنة التي لا تعاني من خلل صبغي ولكنها مصابة بالفتق السري لا يكون أعلى من الأجنة غير المصابة بالفتق السري، وبناء على ذلك فإن عدد حالات الفتق السري والمخاطر المرتبطة بالخلل الصبغي تزداد مع سن الأم وتقل مع سن الحمل. (Snijders etal 1995)



شكل رقم (٤) صورة بالموجات فوق الصوتية لجنين في الأسبوع الثاني عشر من الحمل يعاني من التثلث الصبغي ١٨ والفتق السري وكثافة زائدة للشفافية القفوية.

الأغشية الضفيرية للمشيمة وتمدد حوض الكلوة والبؤر القلبية

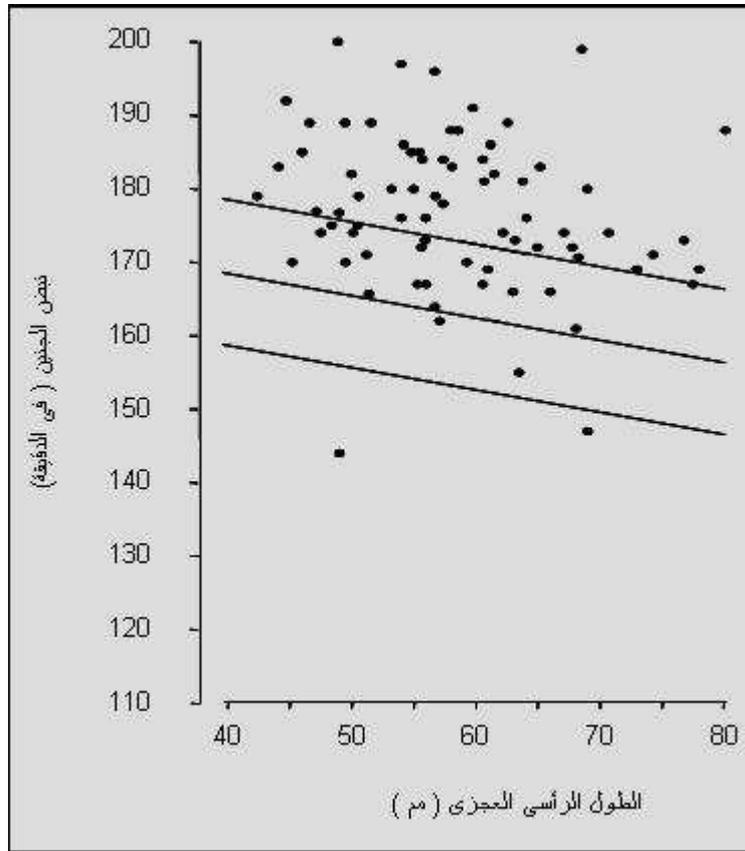
من الأسبوع الـ ١١ - ١٤ يكون عدد حالات الأغشية الضفيرية للمشيمة وتمدد حوض الكلوة والبؤر القلبية بنسبة ٢٠٢,٠٩ و ٠,٦% (Whitlow etal 1998) وتقرح النتائج الأولية أن كما هو الحال في الفصل الثاني من الحمل تكون هذه الملاحظات موجودة بنسبة أعلى في الأطفال المصابين بعيوب الكرموسومات من تلك التي لا تعاني من أي خلل صبغي بينما تتطلب الحسابات الخاصة بالنسبة المحتملة - دراسة العديد من الأجنة التي تعاني من خلل صبغي لتحديد صحة عدد هذه الحالات.

حجم المشيمة

يزيد حجم المشيمة الذي يتم تحديده عن طريق الأشعة فوق الصوتية (الثلاثية الأبعاد) في الأسبوع ١١ - ١٣ من الحمل في حالات الطول الرأسي العجزي للجنين، ولا يختلف حجم المشيمة كثيراً في حالات الأجنة لتلك المصابة بالتثلث الصبغي ١٨ يكون حجم المشيمة أقل بدرجة كبيرة.

معدل نبض الجنين

يزداد معدل نبض الجنين في الحمل الطبيعي من ١٠٠ / الدقيقة خلال خمس أسابيع من الحمل إلى ١٧٠ / الدقيقة في عشرة أسابيع ثم يقل بعد ذلك إلى ١٠٠ / الدقيقة بتمام أربعة عشر أسابيع، ومن الأسبوع (١١ - ١٣⁺) يرتبط التثلاث الصبغي ١٣ ومتلازمة ترمز بسرعة نبض القلب، أما بالنسبة للتثلاث الصبغي ١٨ وتثلاث الصبغيات فيرتبط ببطء نبض الجنين شكل رقم (٦) (Liao et al 2001) وبالنسبة للتثلاث الصبغي ٢١ فيكون هناك ازدياد معتدل في معدل نبض الجنين، وليس من المرجح أن يساعد قياس معدل نبض الجنين على تحسين عملية مسح التثلاث الصبغي ٢١ خلال الفصل الأول إلا أنه يعتبر مقياساً مفيداً لتحديد الأجنة المصابة بالتثلاث الصبغي ١٣.

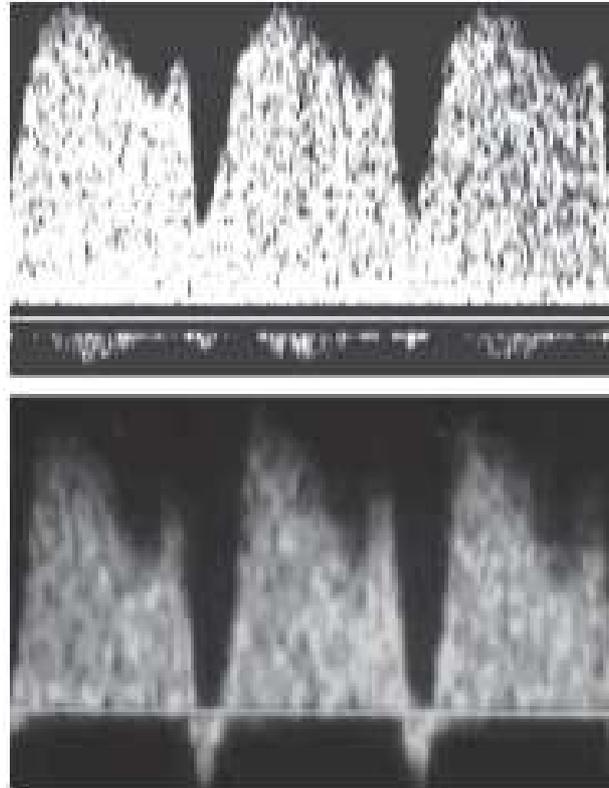


شكل رقم (٥) معدل نبض القلب للأجنة خلال الفصل الأول من الحمل والتي تعاني من التثلاث الصبغي ١٣ موضح على الرسم البياني السننيل الخامس والتسعون والخامس والطول الرأسي العجزي للأجنة التي لا تعاني من خلل صبغي.

استخدام قياس دوبلر في القناة الوريدية

إن القناة الوريدية هي قناة فريدة من نوعها تقدم بتوجيه الدم المشبع بالأكسجين من الوريد السري إلى الدورة الدموية للشريان التاجي والمخ من خلال التدفق عن طريق الثقب البيضاوي في الأذنين الأيسر. ولتدفق الدم في القناة شكل موجي مميز حيث يتدفق بسرعة شديدة خلال

التقلص البطيني (S Wave) والإنسباط (D Wave) والتدفق للأمام خلال التقلص الأذيني (A Wave) ، ويلاحظ خلال الأشهر الثانية والأخيرة من الحمل أن هناك تدفقاً غير طبيعي مع عدم وجود أو إنعكاس التقلص الأذيني (A Wave) سابقة لحدوث قصوراً في القلب. وفي الأسبوع (١١ - ١٣+) من الحمل يرتبط تدفق القناة غير الطبيعي شكل (٦) بوجود خلل صبغي وقصور قلبي ونتائج معاكسة للحمل (Matias etal 1998 , Borrell etal 2003)، وأظهرت دراسات المراكز المتخصصة التي أجريت على أكثر من خمس آلاف حمل بينها ٢٨٠ حمل بأجنة مصابة بالنتلث الصبغي ٢١ أظهرت وجود تدفق غير طبيعي في القناة الوريدية في الأسبوع ١١ - ١٣ في حوالي ٨٠% من حالات الأجنة المصابة بالنتلث الصبغي ٢١ وفي حوالي ٥٠% من الأجنة التي لا تعاني من أي خلل صبغي (Nicolaidis 2004). ولا يوجد أو قد يكون هناك ارتباطاً ضعيفاً الشفافية القفوية الزائدة في الأجنة وبين حدوث تدفق قنوي غير طبيعي وتؤكد هذه الإكتشافات أنه يمكن الربط بين القناة الوريدية وقياس الشفافية القفوية للأجنة لتحسين تأثير المسح المبكر بالموجات الصوتية للنتلث الصبغي ٢١، بينما يتطلب فحص تدفق القناة مضيعة للوقت كما يتطلب أطباء ذو مهارات عالية وكذلك فليس من المؤكد في وقتنا الحالي ما إذا كان سيتم ضم هذا الفحص للمسح الدوري في الفصل الأول من الحمل.



شكل رقم (٦) مدى سرعة الموجات في القناة الوريدية للجنين خلال الحمل الذي يبلغ اثنا عشر أسبوعاً حيث تظهر الشكل الطبيعي (بالأعلى) وآخر غير طبيعي (بالأسفل).

التدفق غير الطبيعي في القناة الوريدية والخلل الصبغي

- في الأسبوع (١١ - ١٣⁺) من الحمل يلاحظ تدفق قنوي غير طبيعي في ٥% من الأجنة التي لا تعاني من أي خلل صبغي وفي ٨٠% من تلك المصابة بالتثلث الصبغي ٢١ وفي ٧٥% من تلك المصابة بكل أنواع الخلل الصبغي.
- يمكن الربط بين تقدير تدفق القناة الوريدية وبين قياس الشفافية القفوية للجنين لتحسين تأثير المسح المبكر بالموجات الصوتية للتثلث الصبغي ٢١، كما يعتبر
- فحص التدفق القنوي مضيعة للوقت، كما يتطلب أطباء ذو مهارات عالية كما أنه ليس من المؤكد في الوقت الحالي ما إذا كان سيتم ضم هذا الفحص للمسح الدوري خلال الفصل الأول من الحمل.

ظاهرة دوبلر في الأوعية الأخرى الشرابين الرحمية

أظهرت دراسات دوبلر على الشرايين الرحمية التي أجريت في الأسبوع ١٠ - ١٣ من الحمل عدم وجود اختلافات ذات أهمية في مؤشر النبض بين الأجنة التي تعاني وتلك التي لا تعاني من أي خلل صبغي، وبناء على ذلك فإن نسبة موت الجنين داخل الرحم والحد من نمو الاجنة المرتفعة داخل الرحم التي تعاني من أنواع الخلل الصبغي ليست بسبب عيب تكوين المشيمة في الفصل الأول من الحمل ولذا فان قياس مرور الدم في الشرايين الرحمية ليست اختباراً مفيداً للكشف عن أنواع الخلل الصبغي.

الشرابين السرية

لا تعتبر قياس دوبلر الشرايين السرية ذات أهمية لمسح التثلث الصبغي ٢١، بينما تزداد إعاقة التدفق في التثلث الصبغي ١٨ وهناك إنعكاساً مستمراً للتدفق الإنبساطي النهائي في حوالي ٢٠% من الحالات (REDF).

الوريد السري

يعتبر تدفق الوريد السري النابض إشارة متأخرة وتزيد سوء حالة الجنين خلال الفصل الأول والثاني من الحمل، وفي الأسبوع (١١ - ١٣⁺) هناك تدفق نابض في الوريد السري في حوالي ٢٥% من الأجنة التي لا تعاني من خلل صبغي وفي ٩٠% من حالات تثلث الصبغيات ١٨ ، ١٣ بينما لا يختلف كثيراً عدد حالات التدفق الوريدي النابض بالنسبة للأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ٢١، عما هو عليه بالنسبة للأجنة التي لا تعاني من أي خلل صبغي.

الوريد الودجي والشريان السباتي

لا يوجد هناك ارتباطاً كبيراً من مؤشر وجود النبض في الوريد الودجي والشريان السباتي للجنين وبين الشفافية القفوية للجنين ولا يوجد اختلافاً كبيراً من المجموعة الطبيعية صبغياً وتلك التي تعاني من خلل صبغي.

التصوير بالموجات فوق الصوتية للأجنة خلال الفصل الثاني من الحمل:

خلال الفحص الذي يجري في الفصل الثاني من الحمل كما هو الأمر بالنسبة للأشهر الثلاثة الأولى من الحمل فإن لكل خلل صبغي شكل متلازمي للكشف عن أوجه الخلل.

(جدول رقم ١ – Nicolaides 1992 , Snijders and Nicolaides 1996)

ولذا فينصح عند إكتشاف خلل ما عن طريق الفحص الدوري بالموجات الصوتية بعمل فحص شامل للسمات الأخرى للخلل الصبغي المعروفة بارتباطها بهذا الخلل، فإذا ما ظهرت أنواع الخلل المعزولة بشكل تام فإن قرار إجراء اختبار موسع يعتمد على نوع الخلل.

متلازمة ترنر	ثلث الصبغيات	الثلث الصبغي ١٣	الثلث الصبغي ١٨	الثلث الصبغي ٢١	
	+	+	+	+	تضخم البطن
		+			اكتمال الدماغ الأمامي
					الأعشية الصغيرة المشيمية
		+	+		عقده داندي واكر
		+	+		الشق الوجهي
	+				صغر الفك السفلي
				+	نقص تكوين النسيج الأنفي
		+	+	+	الاستسقاء القفوي
+			+		اورام مائية
		+	+		الفتق الحجابي
+	+	+	+	+	القصور القلبي
		+	+		الفتق السري
				+	الإنسداد الإثنا عشري
			+	+	الرتق المرثي
+	+	+	+	+	قصور كلوي
+	+		+	+	قصر الأطراف
				+	إعوجاج الأصابع
			+		تراكب الأصابع
		+			تعدد الأصابع
	+				ارتفاع الأصابع
	+	+	+		الحنف
+	+		+		قصور نمو الجنين

جدول (١): الخلل الصبغي الشائع في الأجنة التي تعاني من عيوب تظهر عن طريق الموجات الصوتية.

الفحص الدقيق للأشهر الثلاثة الثانية من الحمل النمط الظاهري للخلل الصبغي

- يرتبط التثلث الصبغي ٢١ بنقص تكوين النسيج الأنفي والكثافة القفوية الزائدة والقصور القلبي وبؤرات داخل القلب والإنسداد الخلقى الإثنا عشري والمصوان واستسقاء الكلية المعتدل وقصر الفخذ وقصر العضد بدرجة أكبر وإعوجاج الأصابع ونقص التنسج السلامي لمنتصف إصبع اليد الخامس.
- يرتبط التثلث الصبغي ١٨ بالرأس التي تأخذ شكل الفراولة والأغشية الضيفرية المشيمة وعدم وجود المقرن الأعظم واتساع الصهريج الكبير والفلج الوجهي وصغر الفك السفلي والاستسقاء القفوي والقصور القلبي والفتق الحجابي والرتق المريئ والفتق السري مع وجود أمعاء فقط ووجود شريان سري واحد وعيوب كلوية ومصران وفتق بالحبل الشوكي وسجاياه والحد من نمو الأطراف وقصرها وتوقف نمو الكنبرة وتراكب أصابع اليد والحنف وتشوه بطن القدم.
- يرتبط التثلث الصبغي ١٣ بإكتمال الدماغ الأمامي وصغر الرأس وعيوب وجهية والقصور القلبي والكروي مع كبر الكلي والفتق السري وتعود الأصابع.
- يحدث تثلث الصبغيات حينما تستمد مجموعة إضافية من الصبغيات من الأب وترتبط بالمشيمة الرحائية ونادراً ما يستمر الحمل لأكثر من عشرين أسبوعاً، وعندما يكون هناك صبغيات أمويه متضاعفة فقد يستمر الحمل حتى الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل وتكون المشيمة طبيعية إلا أنها تكون رقيقة ويظهر في الفصل الأول حد لنمو الجنين اللامتماثل وعادة ما يكون هناك تضخم معتدل في البطن وصغر الفك السفلي وقصور قلبي وفتق الحبل الشوكي وسحايا وارتفاق الأصابع وتشوه في أصابع القدم.
- ترتبط متلازمة ترنر بحدوث ورم مائي قفوي كبير واستسقاء في كل أجزاء الجسم النشاء الجنبي للرئة واستسقاء البطن وقصور قلبي والكلي النضوية بشكل حدوة الحصان والتي يشتبه فيها من خلال ظهور استسقاء الكلي في الجانبين بالموجات فوق الصوتية.

تضخم البطن

يقدر عدد حالات المواليد المصابة بتضخم البطن بحوالي واحد من كل ألف وتشمل الحالات أنواع الخلل الصبغي والجيني والنزيف أو العدوي داخل الرحم إلا أنه في كثير من الحالات لا يتحدد سبب المرض بشكل قاطع، ويقدر عدد الحالات التي تعاني من خلل صبغي

من الأجنة المصابة بتضخم البطين بصفة عامة بحوالي ١٠%، ويعتبر التثلث الصبغي ٢١ ، ١٨ ، ١٣ وتثلث الصبغيات هي أنواع الخلل الصبغي الأكثر انتشاراً، وينتشر الخلل الصبغي من الحالات المصابة بتضخم البطين المعتدل أو المتوسط أكثر من حالات تضخم البطين الحادة.

اكتمال الدماغ الأمامي

يقدر عدد حالات المواليد المصابة باكتمال الدماغ الأمامي بحوالي واحد بين كل عشرة آلاف وبالرغم من أن السبب في كثير من الحالات هو خلل صبغي أو جيني إلا أن سبب المرض غير معروف في الغالب من الحالات، ويقدر عدد حالات الخلل الصبغي في الأجنة المصابة باكتمال الدماغ الأمامي بحوالي ٣٠% بصفة عامة يوعتبر كلاً من التثلث الصبغي ١٣ و ١٨ هي أكثر أنواع الخلل الصبغي انتشاراً ويرتبط اكتمال الدماغ الأمامي عادة بتنوع كبير في أنواع الخلل الوجهي إلا أن حدوث خلل صبغي يزداد في الأجنة المصابة باكتمال الدماغ الأمامي والعيوب الخارجة عن الوجه وليس تلك التي ينحصر فيها اكتمال الدماغ الأمامي أو يرتبط بعيوب الوجه فقط.

الأغشية الضفيرة المشيمية

توجد تلك الأغشية في ٢% تقريباً من الأجنة في الأسبوع ١٦ - ٢٤ من الحمل إلا أنها تتبدد في أكثر من ٩٥% من الحالات بحلول الأسبوع الثامن والعشرين وكما أن ليس لها أهمية مرضية وهناك ارتباطاً بين الأغشية الضفيرة المشيمية والخلل الصبغي وخاصة التثلث الصبغي ١٨.

بينما تعاني أغلبية الأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ١٨ من العديد من أنواع الخلل الأخرى ولذا فإن اكتشاف الأغشية الضفيرة المشيمية لدى الجنين لابد وأن يجعل من يقوم بإجراء بالتصوير بالموجات الصوتية يبحث عن السمات الأخرى للتثلث الصبغي ١٨. وتزداد خطوة التثلث الصبغي ١٨ بشكل ضعيف إذا كانت الأغشية الضفيرة المشيمية هي العيب الوحيد الظاهر.

عقدة داندي واكر

وهي تشير إلى سلسلة من أنواع الخلل في دودة المخيخ والتوسع الحويصلي للبطين الرابع وتوسع الصهريج الكبير، وتصنف هذه الحالة بتشوه داندي واكر (قصور النمو الكلي أو الجزئي للفص المتوسط (دودة المخيخ وكبر الحفرة الخلفية). وتتنوع ظاهرة داندي واكر بين

(قصور النمو الجزئي لدودة المخيخ بدون توسع الحفرة الخلفية وتوسع الصهريج الكبير (دودة المخيخ والبطين الرابع).

إن عدد حالات المواليد المصابة بتشوه داندي واكر يبلغ حوالي واحد من كل ثلاثين ألف وتشمل الحالات أنواع الخلل الصبغي وأكثر من خمسين متلازمة جينية وعدوى خلقية أو مولود مسخي نتيجة مركب وارفارين ، إلا أنها قد تكون أيضاً اكتشافاً منعزلاً، أن العدد الكلي لأنواع الخلل الصبغي يبلغ حوالي ٤٠% وخاصة التثلث الصبغي ١٨ و ١٣ وتثلث الصبغيات.

الشق الوجهي

توجد الشقة الأرنبية والحلق المشروم في واحد تقريباً بين كل ثمانمائة مولود وقد تتسبب كلاً من العوامل الجينية والبيئية في تلك الحالات، وتوجد أنواع الخلل الصبغي بعد الولادة في أقل من ١% من المواليد المصابين بالشق الوجهي أما في حالات ما قبل الولادة فإن العدد يقدر بحوالي ٤٠% والأكثر انتشاراً منها هو التثلث الصبغي ١٣ و ١٨ وقد جاء هذا التناقض الواضح بسبب اختيار المجموعة التي سيتم فحصها مسبقاً لإجراء دراسات ما قبل الولادة التي تشمل العديد من الأجنة المصابة بعيوب أخرى عديدة.

صغر الفك السفلي

يقدر عدد حالات المواليد المصابة بصغر الفك السفلي بحوالي واحد بين كل ألف وليد ويعتبر ذلك اكتشافاً غير محدد في سلسلة واسعة من المتلازمات الجينية وأنواع الخلل الصبغي وخاصة التثلث الصبغي ١٨ وتثلث الصبغيات وفي دراستين حول صغر الفك السفلي للجنين جاء عدد الحالات المصابة بخلل صبغي حوالي ٦٠% إلا أن هناك تشوهات أخرى أو حد من النمو لدى كل الأجنة.

نقص تكون النسيج الأنفي

أوضحت الدراسات التي أجريت عن طريق الموجات الصوتية في الأسبوع الـ ١٥ - ٢٤ من الحمل أن حوالي ٦٥% من الأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ٢١ تعاني من نقص تكون النسيج الأنفي والذي يعرف بعدم رؤية عظمة الأنف أو أن طولها أقل من ٢,٥ مم (Sonic and Nicolaidis 2002 , Cicero etal 2003)، وبالنسبة للأجنة التي لا تعاني من أي خلل صبغي فإن عدد حالات نقص تكون النسيج الأنفي يرتبط بالأصل العرقي للأم حيث يقل عدد هذه الحالات عن ١% من القوقازيين بينما يزيد إلى ١٠% بين الأفروكاريبيين،

كما أنه من السابق لأوانه أن نتنبأ بمعدلات للإكشاف الدقيق التي يمكن التوصل إليها خلال الفصل الثاني من الحمل مع الوضع في الاعتبار سن الأم والمصل الكيميائي الحيوية وفحص عظمة الأنف للجنين عن طريق موجات فوق صوتية وغيرها.

ومع ذلك فطبقاً للمعلومات المتاحة حالياً فمن المحتمل أن يكون نقص تكون النسيج الأنفي هو الدلالة الوحيدة والأكثر حساسية ووضوحاً خلال الفصل الثاني من الحمل على الإصابة بالتثلث الصبغي ٢١.

الفتق الحجابي

يقدر عدد حالات المواليد المصابة بالفتق الحجابي بواحد بين كلا ثلاثة آلاف كما يعتبر عادة غير واسع الانتشار وتقدر نسبة حدوث التثلث الصبغي ١٨ بحوالي ٢٠%.

القصور القلبي

توجد حالات قصور القلب والشرابين الكبيرة في من أربعة إلى سبعة بين كل ألف من الأطفال الذين يولدون أحياء وفي حوالي ثلاثين بين كل ألف من حالات ولادة الجنيني ميتاً.

إن مبحث أسباب أمراض القلب وتعتمد على الأرجح على تفاعل العديد من العوامل البيئية والجيئية.

وتوجد حالات القصور القلبي في أكثر من ٩٠% من الأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ١٨ أو ١٣ وفي ٥٠% بين تلك المصابة بالتثلث الصبغي ٢١ وفي ٤٠% بين تلك المصابة بمتلازمة ترنر والتثلث الصبغي الجزئي الذي يحتوي على مجموعة متنوعة من الصبغيات.

وأوضحت الدراسات التي تجرى قبل الولادة عن القصور القلبي لدى الجنين والذي يتم الكشف عنه عن طريق الموجات فوق الصوتية أن هناك خللاً صبغياً في حوالي ٢٥% من الحالات، وكانت أكثر أنواع الخلل انتشاراً هي التثلث الصبغي ٢١ ، ١٨ ، ١٣ ومتلازمة ترنر.

الفتق السري

يقدر عدد حالات الفتق السري من المواليد بحوالي واحد بين كل أربعة آلاف ولذا فإنه غير واسع الانتشار إلا أنه قد يكون هناك متلازمة جيئية مرتبطة به في بعض الحالات وتوجد أنواع الخلل الصبغي وخاصة التثلث الصبغي ١٨ و ١٣ في ٣٠% تقريباً من الحالات في منتصف الحمل وفي ١٥% بين حديثي الولادة.

ويكون عدد حالات الخلل الصبغي أربعة أضعاف عندما يحتوي كيس الفتق السري على أمعاء أكثر من الحالات التي يحتوي فيها على الكبد.

الرتق المريئي

يقدر عدد المواليد المصابة بالرتق المريئي بحوالي واحد بين كل ثلاثة آلاف وكما يترتب بـ ٩٠% من الحالات ناصور رغامي مريئي إلا أن هذه الحالة ليست واسعة الانتشار، ويوجد الخلل الصبغي في من ٣ إلى ٤% من حديثي الولادة المصابين بالرتق المريئي، أما قبل الولادة فيوجد الخلل الصبغي وخاصة التثلث الصبغي ١٨ في ٢٠% من الحالات تقريباً.

الإنسداد الخلقي الإثنا عشري

يقدر عدد حالات المواليد المصابة بإنسداد الإثنا عشر أو ضيقه حوالي واحد بين كل خمسة آلاف ولكنه غير واسع الانتشار بالرغم من وجود شكل منحسر لأصابع عادية لا جنسية متعلقة بالشق الوراثي في بعض الحالات، ويوجد التثلث الصبغي ٢١ في حوالي ٤٠% من الحالات.

عيوب المسالك البولية

أوضحت الدراسات التي يتم إجراؤها ما قبل الولادة أن أمراض المسالك البولية توجد بشكل كبير في كثير من أنواع الخلل الصبغي. إن خطورة الخلل الصبغي تشبه إلى حد كبير خطورة الأجنة التي تصاب بجانب واحد أو على الجانبين وأنواع مختلفة من الخلل الكلوي والإنسداد الحالبى والإحليلي وقلة السائل الأمنيوني أو السائل الأمنيوني القليل أو الطبيعي، بينما يبلغ عدد حالات الخلل الصبغي في الإناث ضعف عددها بالنسبة للذكور ويرتبط الخلل الصبغي وتبعاً لذلك ما يرتبط به من تشوهات بالأنواع المختلفة للخلل الكلوي، ولذا ففي حالة استسقاء الكلية المعتدل يكون الخلل الصبغي الأكثر انتشاراً هو التثلث الصبغي ٢١ بينما يكون الخلل الصبغي الأكثر انتشاراً هو التثلث الصبغي ١٨ أو ١٣ في حالات استسقاء الكلى الحاد أو العادي وحالات الكلى ذات الأغشية المتعددة وقصور النمو الكلوي.

عيوب الأطراف

يرتبط التثلث الصبغي ٢١ و ١٨ وتثلث الصبغيات ومتلازمة ترنر بقصر العظام الطويلة، ويرتبط ارتفاع الأصابع بتثلث الصبغيات بينما يرتبط إنحراف أو إوجاجها والفجوات الرملية بالتثلث الصبغي ٢١ أما تعدد الأصابع فيرتبط بالتثلث الصبغي ١٣ ويرتبط كلاً من تراكم الأصابع وتشوه بطن القدم والحنف بالتثلث الصبغي ١٨.

الحد من النمو الجنيني

يعد قلة وزنه الوليد سمة شائعة لكثير من أنواع الخلل الصبغي إلا ان عدد حالات الخلل الصبغي بين حديثي الولادة في سن حمل صغير تقدر بحوالي ١% .
بينما تقلل المعلومات المستمدة من دراسات ما بعد الولادة من الارتباط بين الخلل الصبغي وبين الحد من نمو الجنين حيث أن العديد من حالات عيوب الكرموسومات تنتهي بحدوث السقط ، كما أن أكثر أنواع الخلل الصبغي ارتباطاً بالحد من نمو الجنين هي تثالث الصبغيات والتثالث الصبغي ١٨ .

كما يوجد أعلى عدد للحالات المصابة بخلل صبغي بين تلك التي تعاني من الحد من نمو الجنين بالإضافة إلى خلل في تكوين الجنين وحينما يكون حجم السائل الأمنيوني طبيعياً أو زائداً وفي المجموعة التي تكون بها قياس موجات دوبلر ذات سرعة طبيعية في كل من الشرايين السرية والرحمية .

ولذلك فإن الحد من النمو الناتج عن خلل صبغي يحدث بشكل يختلف عن الحد من النمو الناتج عن نقصان المشيمة والذي يتسم بنقصان حجم السائل الأمنيوني والقصور المتزايد في تدفق الشرايين السرية أو الرحمية لإعادة توزيع الدورة الدموية لدى الجنين .

العيوب الرئيسية

ينصح بمنح نمط نووي جيني إذا ظهرت عيوباً رئيسية خلال الفحص الذي يجري في الفصل الثاني من الحمل حتى إذا كانت تلك العيوب قد تم عزلها بوضوح ويعد عدد تلك الحالات قليلاً ولذا فلا نستنتج منها الكثير وسواء أكانت تلك العيوب مميتة أو مرتبطة بإعاقات حادة مثل اكتمال الدماغ الأمامي ومن ثم يتم خضع النمط النووي للجنين إلى سلسلة من الفحوص لتحديد السبب المحتمل ومن ثم تظهر خطورة تكرار مثل هذه الحالات، وإذا كان من المحتمل معالجة ذلك القصور عن طريق جراحة قبل الولادة أو داخل الرحم مثل الفتق الحجابي فمن المنطقي أن نستبعد أي خلل صبغي موجود ضمناً خاصة لأنه دائماً ما يكون الخلل هو التثالث الصبغي ١٨ و ١٣ في العديد من هذه الحالات .

العيوب الصغيرة والدلائل البسيطة

تنتشر العيوب الصغرى والدلائل البسيطة لخلل ما في الجنين ولا ترتبط عادة بأي إعاقة إلا إذا وجد خلل صبغي ضمناً وقد يكون اجرا اختبار النمط النووي روتينياً لأي حمل بهذه الدلائل على دلائل ضمنية كبيرة سواء بالنسبة للإجهاض أو التكلفة الاقتصادية . فمن الأفضل

أن نعتمد في العلاج الاستشاري على خطورة محددة لخلل صبغي ما بدلاً من النصائح العشوائية بأن الاختبارات والفحص لا بد منها لأن درجة الخطورة كبيرة.

ويمكن تحديد الخطورة المقدره من خلال تعدد الخطورة الأولية (تبعاً لسن الأم و سن الحمل وتاريخ الحمل السابق ونتاج المسح السابق للشفافية القفوية أو المسح الكميائي الحيوي للحمل القائم حالياً) إذا أمكن وذلك من خلال أرجحية نسبة هذا الخلل الذي تم تحديده، ويستعرض الجدول (٢) أفضل تقدير لكل من الاحتمالية الإيجابية والسلبية لنسب كل من الدلائل الواضحة للتثلث الصبغي ٢١. (Nicolaidis 2002 , Brommley etal 2002 , Nyberj etal 2001 , 2003)

وتوجد العيوب الرئيسية أو الصغرى في حوالي ٧٥% من الأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ٢١ وفي ١٠ إلى ١٥% من الأجنة التي لا تعاني خللاً صبغيًا، وبناء على هذه المعلومات فإن أرجحية نسبة التثلث الصبغي ٢١ تكون ٠,٣٠ إذا لم يتم الكشف عن عيوب أو دلائل أخرى. وفي كل حالة فإن أرجحية النسبة تستمد من قسمة حدوث دلالة محددة في الحمل المصاب بالتثلث الصبغي ٢١ على نسبة حدوثها في الحمل الذي لا يعاني أي خللاً صبغيًا.

وعلى سبيل المثال توجد بؤرة في القلب في ٢٨,٢% من الأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ٢١ وفي ٤,٤% من الأجنة التي لا تعاني أي خللاً صبغيًا وينتج عن ذلك نسبة إيجابية مرجحة وهي ٦,٤١ (٢٨,٢ / ٤,٤) وينتج أيضاً نسبة سلبية مرجحة وهي ٠,٧٥ ← (٦,٤١ / ٧١,٨).

وبناء على ذلك فإن اكتشاف بؤرة في القلب يزيد من الخطورة الخلقية لتثلث الصبغيات ٢١ بعامل ٦,٤١ إلا أن غياب هذه الدلالة يقلل من الخطورة بنسبة ٢٥%.

وينطبق نفس الشيء على كل من الدلالات الستة في الجدول رقم (٢) ولذا فإن السيدة التي تبلغ من العمر خمس وعشرين عامً ويجرى لها مسح بالموجات فوق صوتية خلال حملها في الأسبوع العشري تتعرض لخطورة تكون حوالي واحد بين كل ألف وإذا أظهر المسح البؤرة في القلب ولكن لم ترتفع النسبة القفوية ولم تكن عظام الفخذ أو العضض قصيرة وليس هناك استسقاء بالكلية أو تضخم بالمصران أو أحد العيوب الرئيسية فستكون النسبة المرجحة هي

١,١

دلالات اثناء المسح	تتلث الصبغيات ٢١	حالات سليمة	النسبة المرجحة الموجبة	النسبة المرجحة السلبية	النسبة المرجحة للدلالة التي توجد بمفردها
الشفافية القفاوية	٣١٩/١٠٧ (٣٣,٥)	٩٣٣١/٥٩ (٠,٦%)	٥٣,٠٥ (٧١,٢٦-٣٩,٣٧)	٠,٦٧ (٠,٧٢-٠,٦١)	٩,٨
قصر العضد	٣٠٥/١٠٢ (٣٣,٤%)	٩٢٥٤/١٣٦ (١,٥%)	٢٢,٧٦ (٢٨,٥٦-١٨,٠٤)	٠,٦٨ (٠,٧٣-٠,٦٢)	٤,١
قصر الفخذ	٣١٩/١٣٢ (٤١,٤%)	٩٣٣١ /٤٨٦ (٥,٢%)	٧,٩٤ (٩,٢٥-٦,٧٧)	٠,٦٢ (٠,٦٧-٠,٥٦)	١,٦
استسقاء بالكلية	٣١٩/٥٦ (١٧,٦%)	٩٣٣١/٢٤٢ (٢,٦%)	٦,٧٧ (٨,٨-٥,١٦)	٠,٨٥ (٨,٨-٥,١٦)	١
بوئره بالقلب	٢٦٦/٧٥ (٢٨,٢%)	٩١١٩/٤٠١ (٤,٤%)	٦,٤١ (٧,٩-٥,١٥)	٠,٧٥ (٠,٨-٠,٦٩)	١,١
امعاء مضيفة	٢٩٣/٣٩ (١٣,٣%)	٩٢٢٧/٥٨ (٠,٦%)	٢١,١٧ (٣١,٠٦-١٤,٣٤)	٠,٨٧ (٠,٩١-٠,٨٣)	٣
عيب رائيسي	٣٥٠/٧٥ (٢٤,٤%)	٩٣٨٤ /٦١ (٠,٦٥%)	٣٢,٩٦ (٤٣,٢٨-٢٣,٩)	٠,٧٩ (٠,٨٣-٠,٧٤)	٥,٢

جدول رقم (٢) حدوث عيوب رئيسية أو صغرى أو دلالات خلال المسح الذي يجري خلال الفصل الثاني من الحمل بالنسبة للأجنة المصابة بالتثلث الصبغي ٢١ وتلك التي لا تعاني من أي خلل صبغي في المعلومات التي تم جمعها في السلسلتين الرئيسيتين (نيبرج ٢٠٠١ - بروملي ٢٠٠٢). عن طريق هذه المعلومات يمكننا حساب النسبة المرجحة الموجبة والسلبية لكل دلالة (بنسبة مؤكدة ٩٥%) وفي العمود الأخير نستعرض النسبة المرجحة للدلالة التي توجد بمفردها.

وتبعاً لذلك فإن الخطورة التي تتعرض لها تظل حوالي واحد بين الألف وينطبق نفس الشيء إذا كان الخلل الوحيد الذي تم اكتشافه هو استسقاء الكلية المعتدل (بنسبة مرجحة ١). وعلى العكس فإذا وجد أن الجنين يعاني من كلاً من بؤرة داخل القلب واستسقاء الكلية المعتدل ولكنه لا يعاني من أي خلل آخر فستكون النسبة المرجحة هي ٨,٤٢. وبناء على ذلك تزداد الخطورة من واحد في الألف إلى واحد في ١١٩.

وليس هناك معلومات حول العلاقة المتبادلة بين هذه الدلالات الفوق صوتية خلال الفصل الثاني من الحمل الشفافية القفوية وخلو دم الأم من β -hCG الحر والـ PAPP-A خلال الأسبوع (١١ - ١٣⁺) من الحمل. بينما لا يوجد سبباً فسيولوجياً واضحاً لمثل هذه العلاقة

المتبادلة ولذا يمكننا أن نفترض أنهما مستقلين عن بعضهما البعض وبناء على ذلك فعند تقدير درجة خطورة الحمل طبقاً لهذه الدلالات فمن المنطقي أن نأخذ في الحسبان نتائج اختبارات المسح السابقة فعلى سبيل المثال، بالنسبة لسيدة تبلغ من العمر ٣٢ عاماً في الأسبوع الـ ٢٠ من الحمل (تكون الخطورة بدرجة واحد في ٥٠٧) والتي خضعت للفحص خلال فترة الحمل في الأسبوع (١١ - ١٣⁺) لقياس الشفافية القفوية والذي نتج عنه تقليل سبعة أضعاف الخطورة (لتصبح واحد في كل ٣,٥٤٩) فبعد تشخيص الأمعاء المضيفة وخلال المسح في الأسبوع الـ ٢٠ سوف تزيد الخطورة المقدره. بعامل ثلاثة لتصبح واحد بين كل ١,١٨٣، بينما تزداد الخطورة بالنسبة لنفس الاكتشافات الفوق صوتية مع عدم وجود مسح للشفافية القفوية فتزيد من واحد بين كل ٥٠٧ إلى واحد بين كل ١٦٩.

وهناك بعض الاستثناءات لهذه العملية من المسح المتتابع والتي تفرض عدم ارتباط اكتشافات نتائج المسح المختلفة ولا يمكن أن تعتبر اكتشافات الاستسقاء القفوي أو القصور القلبي في منتصف الفصل الأول من الحمل غير مرتبطة بمسح الشفافية القفوية خلال الأسبوع (١١ - ١٣⁺) من الحمل.

References

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. Prenat Diagn 2003;23:921-6.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. J Ultrasound Med 2002;21:1087-96.

Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaidis KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. Lancet 2001;358:1665-7.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaidis KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. Prenat Diagn 2003;23:306-10.

Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaidis KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:15-8.

Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218-23.

Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:19-22.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.

Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12: 373-9.

Liao A W, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610-3.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338-41.

Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in Trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:143-7.

Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380–4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11-14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp31-3.

Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992,340:704-7.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313-21.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053-63.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single umbilical artery at 11-14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:567-70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:460-3.

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 nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11-14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569-74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:139-41.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:385-90.

الفصل الثالث

الشفافية القفوية الزائدة مع النمط

النوي الطبيعي

يعتبر سمك الشفافية القفوية الزائدة في الأجنة دليلا واسع الإنتشار ومتشابهها على وجود التثلث الصبغي ٢١ وغيره من أنواع الخلل الصبغي إلا أنه يرتبط أيضا بموت الجنين وبمعدل كبير من التشوهات الخلقية للأجنة كما يتسبب في خلل القدرة الإنسالية ومتلازمات جينية. يستعرض هذا الفصل النتائج بالنسبة للأجنة التي لا تعاني من خلل صبغي ولديها شفافية قفوية زائد، وبناء على هذه المعلومات من الممكن أن تقدر لكل مجموعة شفافية قفوية فرص البقاء على قيد الحياة داخل الرحم و ولادة مولود يتمتع بصحة جيدة ولا يعاني من عيوب رئيسية.

وتعد هذه المعلومات ذات فائدة كبيرة لأباء وأمهات الأجنة ذات الشفافية القفوية الزائدة وللإستعداد للمتابعة المناسبة، وبالنسبة للأجنة الطبيعية فيزيد سمك الشفافية القفوية مع الطول الرأسي العجزي، فإن السننيل الخامس والتسعين والمتوسط للشفافية القفوية بالنسبة للطول الرأسي العجزي الذي يبلغ ٤٥مم هو ١,٣ و ٢,١ مم وبالنسبة للطول الرأسي العجزي الذي يبلغ ٨٤مم فإن القيمة ستكون ١,٩ و ٢,٧ مم (Snijders et al 1998). ولا تتغير السننيل التاسعة والتسعون تغيرا ذا أهمية مع الطول الرأسي العجزي وتبلغ حوالي ٣,٥مم. زيادة الشفافية القفوية الى قراءة أكبر من الخامس والتسعون ويستخدم هذا المصطلح بغض النظر عما إذا كانت مجموعة السوائل قد احتجزت أو لا وما إذا كان مقتصرة على الرقبة أو أنها تغطي الجنين بالكامل، وعادة ما تتبدد الشفافية القفوية الزائدة بعد ١٤ أسبوع إلا أنها قد تتطور في بعض الحالات إلى استسقاء قفوي أو أورام مائية.

نتائج الأجنة ذات الشفافية القفوية الزائدة:

يستعرض جدول (١) تلخيصا للعلاقة بين سمك الشفافية القفوية وعدد حالات الخلل الصبغي وبين الإجهاض أو موت الجنين وأنواع الخلل الرئيسية في الجنين (Souka et al 2004) وبناء على هذه المعلومات فيمكننا بالنسبة لكل مجموعة من الشفافية القفوية أن تقدر فرص البقاء على قيد الحياة داخل الرحم وولادة طفل يتمتع بصحة جيدة ولا يعاني من عيوب رئيسية.

طفل بصحة جيدة	النمط النووي السليم		الخلل الصبغي	الشفافية القفوية
	عيوب رئيسية	موت الجنين		
%٩٧	%١,٦	%١,٣	%٠,٢	> السننيل ٩٥
%٩٣	%٢,٥	%١,٣	%٣,٧	السننيل ٩٥ - ٩٩
%٧٠	%١٠	%٢,٧	%٢١,١	٣,٥ - ٤,٤ مم
%٥٠	%١٨,٥	%٣,٤	%٣٣,٣	٤,٥ - ٥,٤ مم
%٣٠	%٢٤,٢	%١٠,١	%٥٠,٥	٥,٥ - ٦,٤ مم
%١٥	%٤٦,٢	%١٩	%٦٤,٥	٦,٥ ≤ مم

جدول (١)

العلاقة بين سمك الشفافية القفوية وعدد حالات الخلل الصبغي والإجهاض أو موت الجنين وأنواع الخلل الرئيسي في الجنين. يستعرض العمود الأخير عدد الحالات المقدره لولادة طفل بصحة جيدة بدون عيوب رئيسية.

الخلل الصبغي.

تزيد عدد حالات الخلل الصبغي بصورة أساسية مع سمك الشفافية القفوية. (جدول (١) Snijders et al 1998) وبالنسبة للمجموعة المصابة بخلل صبغي يعاني ٥٠% منهم من التثلث الصبغي ١٨، ١٣، و ١٠% من التثلث الصبغي ٢١ و ٢٥% من التثلث الصبغي ١٨ و ١٣ و ١٠% من متلازمة ترنر و ٥% من تثلث الصبغيات و ١٠% منهم يعانون من أنواع أخرى من الخلل الصبغي.

موت الجنين.

بالنسبة للأجنية التي لا تعاني من خلل صبغي فإن عدد حالات موت الجنين ذو الشفافية القفوية ما بين السننيل الخامس والتسعون وحتى التاسع والتسعون من ١,٣% إلى ٢٠% بالنسبة للشفافية القفوية التي تبلغ ٦,٥ مم أو أكثر (جدول (١))، (Souka et al 2001, Michailides and Economides 2001) في غالبية حالات الأجنة التي تموت يحدث ذلك عند ٢٠ أسبوعا وعادة ما يظهر تطورا من الشفافية القفوية الزائدة إلى استسقاء حاد.

العيوب التي تصيب الأجنة

تعرف عيوب الأجنة الرئيسية بأنها هي تلك الحالات هي التي تحتاج الى علاج طبي أو جراحى والتي ترتبط بالإعاقة العقلية، وأوضحت العديد من الدراسات ارتباط سمك الشفافية

القفوية الزائدة للأجنة بعدد كبير من العيوب الرئيسية بالأجنة، ومن خلال المعلومات التي تم الحصول عليها من ٢٨ دراسة على إجمالي ٦,١٥٣ من الأجنة التي لا تعاني من أي خلل صبغي مع سمك الشفافية القفوية الزائدة كان عدد حالات العيوب الرئيسية ٧,٣% (Souka et al 2004). بينما كانت هناك اختلافات كبيرة بين تلك الدراسات التي أجريت حول عدد العيوب الرئيسية التي تتراوح من ٣% إلى ٥٠% بسبب الاختلافات في تعريفها لسمك الشفافية القفوية غير الطبيعية المتوسطة والتي تتراوح من ٢مم إلى ٥مم.

إن عدد حالات العيوب الرئيسية للجنين في الأجنة التي لا تعاني من خلل صبغي تزداد مع سمك الشفافية القفوية من ١,٦% في تلك الحالات التي تكون فيها الشفافية القفوية أقل من السننيل الخامس والتسعين إلى ٢,٥% في تلك التي تتراوح فيها الشفافية القفوية من السننيل الخامس والتسعين إلى التاسع والتسعين ثم إلى حوالي ٤٥% للشفافية القفوية التي تبلغ ٦,٥ مم أو أكثر (جدول (١) (Souka et al 2001, Michailides and Economomides 2001).

تأخير النمو

أوضحت الدراسات التي أجريت للمتابعة على المدى الطويل الأجنبية التي لا تعاني أي خلاا تشريحيًا أو صبغيا ذات الشفافية القفوية الزائدة أن عدد حالات تأخير النمو يبلغ من ٢ إلى ٤% (Souka et al 2004). بينما من الصعب أن تقدر الأهمية الحقيقية لهذه الاكتشافات وذلك لإحتواء دراسة واحدة فقط من بين هذه الدراسات على مجموعة تحكم للمقارنة قام (Brady et al 1998) بعمل دراسة للمتابعة السريرية ٩٨ طفل كانت الشفافية القفوية خلال حياتهم كأجنة تبلغ ٣,٥مم أو أكثر ومتابعة أخرى ٣٠٢ طفل كانت الشفافية القفوية لديهم أقل من ٣,٥مم خلال حياتهم كأجنة وقد لوحظ التأخير ذا أهمية في نمو طفل واحد في كل مجموعة من المجموعتين.

أنواع الخلل المرتبطة بالشفافية القفوية الزائدة

تعاني الأجنة ذات الشفافية القفوية الزائدة من معدل كبير من أنواع العيوب الجنينية ويتلخص ذلك في جدول (٢)

إن الحالات التي تمت ملاحظتها لبعض أنواع الخلل مثل اللدماغية واكتمال الدماغ الأمامي وانشقاق جدار البطن السفلي والخلل الكلوي و الصلب الأشرم قد لا يختلف عن تلك الموجودة في الناس عامة أما بالنسبة لحالات القصور القلبي والفتق الحجابي والفتق السري عدم تماثل أجزاء الجسم والعيوب بالهيكل العظمي وبعض المتلازمات الجنينية المحددة مثل فرط التنسج الكظري الخلفي وفقد الوظائف الحركية لدي الجنين ومتلازمة نونان وسميث ليملي أو متر

والضمور العضلي الشوكي فيبدو أنها أكثر حدوثا بين تلك الأجنة مما هو عليه بالنسبة للناس عامة ولذا فمن المحتمل وجود ارتباطا حقيقيا بين هذه العيوب والشفافية القفوية الزائدة.

القصور القلبي

هناك ارتباطا كبيرا بين الشفافية القفوية الزيادة والقصور القلبي في كل من الأجنة التي تعاني من خلل صبغي أو تلك التي لا تعاني. (Hyett et al 1997 , 1999)
أوضحت تسع دراسات أن مسح سمك الشفافية القفوية يستخدم للكشف عن القصور القلبي (Souka et al 2004) وإجمالا فقد تم فحص ٦٧,٢٥٦ حالة حمل وجاء عدد حالات الإصابة بقصور قلبي ٢,٤ في الألف و جاء معدل الكشف عن القصور القلبي بنسبة ٣٧,٥% بنسبة نتيجة ايجابية خاطئة ٤,٩%

أوضحت تحاليل ماوراء دراسات المسح أن معدلات إكتشاف الشفافية القفوية ذات السننيل الخامس والتسعون والتاسع والتسعون (Makrydimes et al 2003) تقدر بحوالي ٣٧% و ٣١% وبالنسبة للأجنة التي لا تعاني من أي خلل صبغي تزداد حالات القصور القلبي الكبير إذا كانت الشفافية القفوية تبدأ من ١,٦ في الألف بين تلك الأجنة التي تكون الشفافية القفوية فيها أقل من السننيل الخامس والتسعين إلى ١% لتلك التي تكون ٢,٥ - ٣,٤ مم و ٣% لتلك التي تكون ٣,٥ - ٤,٥ مم و ٧% لتلك التي تكون ٤,٥ - ٥,٤ مم و ٢٠% لتلك التي تكون ٥,٤ - ٦,٤ مم و ٣٠% لتلك التي تكون ٦,٥ مم أو أكثر (Souka et al 2004) وتعني هذه الاكتشافات أن الشفافية القفوية الزائدة تمثل دلالة على تخطيط صدى قلب الأجنة وبالتأكد فإن الحالات العامة للقصور القلبي في مثل هذه المجموعة من الأجنة تماثل تلك التي وجدت في حالات الحمل المتأثر بالداء السكر المصابة به الأم أو في حالات وجود تاريخ سابق لأطفال مصابين به والتي تعتبر دلالة مقبولة على تخطيط صدى القلب للجنين. وقد لا يكون هناك في الوقت الحالي تسهيلات كافية لإجراء تخطيط متخصص لصدى قلب الجنين ليحدر الزيادة المحتملة إذا ما استخدم السننيل الخامس والتسعين لسمك الشفافية القفوية على انه الحد الأدنى للقياس وعلى العكس فسيؤدي السننيل التاسع والتسعون إلى زيادة بسيطة في عبئ العمل وعلى هذا التقدير فإن حدوث القصور القلبي الكبير في تلك المجموعة سيحدث بنسبة مرتفعة جدا.

جدول (٢) الخلل الذي تعاني منه الأجنة المصابة سمك الشفافية القفوية الزائد.

أمراض الجهاز العصبي المركزي	أمراض معدية معوية	الأنيميا الجنينية
اللاقحضية / اللادماغية	- مرض كرون	- بلاك فإن دايميد أنيميا
- نقص تكون الصوار الأعظم	- أنسداد إثنا عشري	- أنيميا مكون كرات الدم الحمراء الخلفية
- أنسداد دروز الجمجمة المبكسر	- أنسداد الأمعاء الصغرى.	Dyserythropoietic anemia
- أنشقاق الحبل الشوكي الطرئي	أمراض بولية تناسلية.	- أنيميا فانكوني
- فتق الدماغ.	- أعضاء تناسلية مبهما.	- عدوي الحمات الصغيرة ب ١٩.
- متلازمة فولر.	- فرض لتتسيج الكظري الخلفي.	- فقد الدم البحري.
- إكمال الدماغ الأمامي.	- استسقاء الكلية	أمراض عصبية عضلية.
- يتلازمة هيروليتولس.	- إحليل تحتاني.	- تتابع فقد الوظائف الحركية لدي الجنين.
- قضيوية الدماغ.	- داء الكلي متعددة الأكياس الطفولية.	- سوء تغذية تأثير عضلي
- متلازمة جويرت.	- متلازمة ميكل - جروبر تضخم المثانة.	- ضمور عضلي نخاعي.
- كبر الرأس.	- داء الكلي مختلفة التنسج متعددة الأكياس.	أمراض أيضا
- صغر الرأس.	- نقص تكون كلوي	- متلازمة بيكويز - ويدمان
- الصلب الأشرم	أمراض متعلقة بالهيكل العظمي	- طول السلسلة
- تثلت الرأس (سي)	- نقص التكون الغضروفي.	٣- هيدروكسل - أنزيم مساعد.
- تضخم البطن.	- اللاتضع الغضروفي.	- داء عديدات السكريد المخاطية النوع السابع
- نقصان نزع الهيدروجين.	- سوء التغذية الصدري الاختتافي.	- متلازمة سميث ليملي -
أمراض الوجه	- نقص التكوين العظمي الغضروفي (بلومستراند)	
- غيبة الفك أو الفكين.		
- صغير الفكين.		
- الشق الوجهي.		
- صغير العينين.		
- متلازمة تريشر - كولينز		

أمراض القفوية		
<ul style="list-style-type: none"> - أكياس الأورام المائية - ورم شحمي على الرقبة. 	<ul style="list-style-type: none"> - خلل تنسج ترقوي قحص. - نقص تكون المراق. - نقص فوسفات الدم. - متلازمة جاركو - ليفن. - الحذب مع الزور. - نقص الأطراف. - متلازمة نانسن - سوييني. - تكون العظم الناقص. - متلازمة روبرتس. - متلازمة تعدد أصابع الضلع القصير. - التصاق الطرفين السفليين. - الحنف الأبجنسي القفدي 	<ul style="list-style-type: none"> - تشوه ورم غذي كيسي - الفتق الحجابي. - متلازمة فراين. - أمراض جدار البطن. - تشوه باطني خلقي مذرقي. - الفتق السري. - انشقاق جدار البطن السفلي الخلفي.
<ul style="list-style-type: none"> - كساح (فيتامين دي) - متلازمة زويلوجر - أمراض أخرى. - لا تماثل أجزاء الجسم. - متلازمة برانتشمن دي لانج. -نقص نظام المناعة -تربل لنفاوي خلقي. -متلازمة إي . إي . سي. -امتلال دماغي ارتجاجي. -عضلي للموادي. -متلازمة بروفان. -متلازمة بيريمان. -متلازمة ستيكلر. -متلازمة غير محددة. -تأخر النمو الحاد 	<ul style="list-style-type: none"> - أمراض قلبية. متلازمة داي جورج أمراض رئوية 	<ul style="list-style-type: none"> - تشوه ورم غذي كيسي - الفتق الحجابي. - متلازمة فراين. - أمراض جدار البطن. - تشوه باطني خلقي مذرقي. - الفتق السري. - انشقاق جدار البطن السفلي الخلفي.

لا يحتاج المرضى الذي يتم تحديد معانا تهم من قصور قلبي خطير عن طريق مسح الشفافية القفوية إلى الانتظار عشرين أسبوعا لإجراء تخطيط الصدى القلبي المتخصص حيث جعل التطور الذي طرأ على أجهزة الموجات فوق صوتية من الممكن إجراء مسح قلبي شامل خلال الفصل الأول من الحمل، حيث يستطيع المسح المتخصص بعد ١٣ أسبوع أن يطمئن أغلبية الأباء والأمهات على عدم وجود أمراض قلبية خطيرة وفي حالة وجود مرض خطير فيإمكان المسح المبكر أن يحدد التشخيص السليم أو أن يثير الشكوك على الأقل فيتم إجراء مسح للمتابعة.

كما أن الاكتشافات التي تؤكد أن الشفافية القفوية الزائدة لا ترتبط بأنواع معينة من القصور القلبي تحتوي على معنى ذا أهمية بالغة بمعنى أن تقوم بتطوير طرف مسح القصور القلبي.

وبالنسبة للعيوب الرئيسية مثل عيوب القلب الولادية الأربعة المعروفة برباعية فالو وتغير وضع الشرايين الكبيرة وضيق الأروطي فنادرًا ما يتم اكتشافها عن طريق الفحص الروتيني الذي ييتم خلال الفصل الثاني من الحمل. وبالرغم من ذلك فتوجد نسبة كبيرة من هذه العيوب مع الشفافية القفوية الزائدة. وتبعًا لذلك فقد تشكل الشفافية القفوية الزائدة صورة الحجات الأربعة غير الطبيعية دلالات إضافية لتخطيط صدي القلب المتخصص للأجنة والذي ينتج عنه الاكتشاف الجوهري لعيوب القلب الخلقية قبل الولادة.

لا تماثل أجواء الجسم

يوجد ذلك الخلل المميت غير واسع الانتشار في حوالي واحد من عشرة آلاف جنين خلال الأسبوع ١٠ - ١٣ + ٦ ومن الخصائص التي تظهر عن طريق الموجات فوق صوتية عيوب كبيرة في جدار البطن وجذب حاد مع الزور وحبل سري قصير بشريان واحد (Daskalakis et al 1997) يمكن رؤية الجزء العلوي

لجسد الجنين في التجويف الأمنيوني بينما يكون الجزء السفلي في التجويف الجوفي وهو ما يشير إلى أن تمزيق الغشاء المبطن للمشيمة المبكر قبل التخلص من التجويف الجوفي قد يكون سببا ممكن لحدوث هذه المتلازمة وبالرغم من زيادة الشفافية القفوية للجنين في حوالي ٨٥% من الحالات إلا أن النمط النووي يكون طبيعيا.

الفتق الحجابي

يوجد سمك الشفافية القفوية الزائدة في ٤٩% تقريبا من الأجنة المصابة بالفتق الحجابي متضمنا لأكثر من ٨٠% من تلك الحالات التي ينتج عنها وفاة حديثي الولادة نتيجة لنقص تكوين النسيج الرئوي، وفي ٢٠%، تقريبا من الأحياء (Sebre et al 1997) وبالنسبة للأجنية المصابة بالفتق الحجابي والشفافية القفوية الزائدة فمن الممكن حدوث الفتاق داخل الصدر لأحشاء البطن خلال الفصل الأول من الحمل وإنضغاط الرئيتين ينتج عنه نقص تكوين النسيج الرئوي، وفي الحالات التي يرتبط فيها الفتق الحجابي بالتشخيص الجديد يتأخر حدوث انفقا الأحشاء داخل الصدر حتى الفصل الثاني أو الثالثة من الحمل.

الفتق السري

في الأسبوع ١١ - ١٣ + ٦ يكون عدد حالات الفتق السري واحد تقريبا في الألف وتكون نسبة حدوث الخلل الصبغي وخاصة التثلث الصبغي ١٨ - ٦٠% تقريبا (Snijders et al 1995) ويمكن ملاحظة الشفافية القفوية المتزايدة في ٨٥% تقريبا بين

الأجنة التي لا تعاني من أي خلل صبغي بينما تبلغ ٤٠% بين الأجنة التي لا تعاني خلا صبغيا ولكنها مصابة بالفتق السري.

تضخم المثانة

إن تضخم المثانة لدي الأجنة في الأسبوع ١١ - ١٣ + ٦ من الحمل والذي يعرف بمثابة طولية يبلغ قطرها ٧مم أو أكثر يوجد في واحد تقريبا من ١,٥٠٠ حمل، ويرتبط تضخم المثانة بالشفافية القفوية الزائدة والتي لوحظت في ٧٥% تقريبا من الأجنة التي تعاني خلا صبغيا وخاصة التثلث الصبغي ١٣ وفي ٣٠% تقريبا من تلك ذات النمط النووي الطبيعي (Liao et al 2003)

المتلازمات الجينية

يستعرض جدول (٣) تلخيصا للمتلازمات الجينية المرتبطة بالشفافية القفوية الزائدة.

المتلازمة الجينية	الوراثة	عدد حالات المواليد	التكهنات وأنواع الخلل التي تم الكشف عنها بالموجات الصوتية.
نقص التكويني الغضروفي	AR	واحد في ٤٠ ألف	- خلل في مميت الهيكل العظمي - قصر حاد في الأطراف، صدر ضيق نقص التمدن للأجسام الفقارية وتمعدن الجمجمة بشكل طبيعي في النوع الثاني وبضعف في النوع الاول.
* اللاتصنع الغضروفي	AD	واحدة في ٢٦ ألف	نسبة الذكاء والحياة المرتقبة بطبيعية. أطراف قصيرة وكبير الرأس وأنف أفطس الغطاء القطني (إنحاء العمود الفقري للأمام) وأطراف قصيرة وعادة بعد ٢٢ أسبوع
* فرط التنسج الكظري	AR	واحد بين ٥ آلاف	عجز في أحد أنزيمات التوليف الحيوي للكورتيزول يتسبب في زيادة إنتاج الكورتيزول المنشط للذكورة، الشفافية القفوية الزائدة وجهاز تناسلي مبهم بالنسبة للإناث.
سوء التغذية الصدري الخانق	AR	واحد بين ٧٠ ألف	تكهنات متنوعة تبدأ من وفاة حديثي الولادة إلى الحياة الطبيعية صدر ضيق وقصر مفصل الورك والكتف والذي قد لا يتضح قبل ٢٢ أسبوع
متلازمة بيكويز- ويدمان	غير واسع الانتشار	واحد بين ١٤ ألف	هناك إعاقة ذهنية في بعض الحالات التي يعتقد أنها أمرا ثانويا ناتجا عن نقص سكر الدم الذي لم يعالج بعناية. يصاب ٥% تقريبا بأورام خلال فترة الطفولة والأكثر انتشارا هو الورم الجزعي الكبدي والكلوي. وتتضمن الصفات التي تظهر عن طريق الموجات الصوتية قبل والولادة ضخامة الجسم والفتق السري.
أنيميا بلاك فإن داين	AD AR	واحد بين ٢٠٠ ألف	أنيميا نقص التكوين الخلقية والتي تتطلب المعالجة بمركب ستيرويد ونقل الدم المتكرر. وتزيد خطورة الدم الملوث وخاصة إبيضاض الدم الحاد / عيوب في الإبهام، فرض عرض المفارق ولا تماثل قلبي ولا تمثل بولي تناسلي.

خلل مميت في الهيكل العظمي، قصر حاد في الأطراف - صدر ضيق كثافة عظمية زائدة.	نادر	AD	نقص التكون العظمي الغضروفي (Blomstrand)
إعاقة ذهنية - توقف من نمو الجنين. أطراف قصيرة وقصور قلبي وفتق حجابي.	واحد بين ١٦٠ ألف	AD	* براتشمان - كورنيليا دولانج
خلل مميت في الهيكل العظمي الأطراف السفلية قصيرة ومنحنية و صدر ضيق.	واحد بين ٢٠٠ ألف	AR	خلل في تكوين النسيج
اختصار كولومبا العين ولا تمثل في القلب وأنسداد خلقي قمعي وتخلف عقلي تأخر في التكوين وفرض التنسج التناسلي الغدي و عيوب في الأذن وصمم أو كلاهما. قد لا يكون هناك أي اكتشافات بالموجات الصوتية قبل الولادة.	نادر	غير واسع الانتشار	CHARGE association
الحياة الطبيعية متوقعة نقص تكوين الترائق وعظمة الأنف.	نادر	AD	خلل في تكوين النسيج الترقوي الفحص
تتميز بنقص كلس الدم قبل الولادة بسبب خلل ما في تكوين الغدة الجينية الدرقية القابلية السعترية. يمكن رؤية تشوهات قلبية متنوعة من بينها عيوب القلب الولادية الأربعة لفالو قوس الوتين المنقطع والجذع الأبهرى وقوس الرتين الأيمن الشريان الأيمن الزاغ تحت الترقوة وانتشار قصر القامة وصعوبات التعليم المتوسطة أو المعتدلة.	واحد بين ٤ ألف	غير واسع الانتشار	متلازمة دي جورج
فقر دم خلقي ومعتدل عادة وهناك في بعض الحالات أنيميا حادة واستسقاء جيني	نادر	AD AR	Dyserthropoietic anaemia

غيبية الأصابع - خلل في تكون أنسجة الأديم الظاهر - متلازمة الحلق المشروم	AD	نادر	تنوعا واسعا في النمط النووي - اليد والقدم المشرومة من الأسفل شفة أرنبية حلق مشروم أو كلاهما.
خلل في أيض الفرفرين المكون للحمر (مرض جنذرز)	AR	نادر	وجد عادة خلال فترة الطفولة وجلي حاد. حساسية ضوئية وآفات فقاعية تؤدي إلى العدوي وإرتشاف العظام وتشوه جلدي فقر الدم الإنحليالي المزمن حالات حادة مع استسقاء الجنين
أنيميا فانكوني	AR	واحد في ٢٢ ألف	فقر الدم اللاتسجي الخلقي ويتميز بقلّة الكريات التذبذب الصبغي التلقائي. تنوع النمط الظاهري والسن قد لا يكون هناك أنواع خلل لا يكشف عنها قبل الولادة عن طريق الموجات الصوتية.
تشوه فقد الوظائف الحركية لدي الجنين	AR	نادر	مجموعة مغايرة للجنين من الأوضاع الناتجة عن تتابع متعدد مشترك للتفقع غير واسع الانتشار يرتبط عادة بالاعتلال العضلي والعصبي للجنين أو خلل نسيج رابط. حالات حادة مع المواجه أو تقلص مفصلي والشفافية القفوية الزائدة خلال الفصل الأول
متلازمة فولار	AR	نادر	تشعب بالأوعية الدموية في الجهاز العصبي المركزي يؤدي إلى تمزق وخلل بالنظام والنخر الترقلي للمخ. وتتضمن السمات التي تكون هناك قبل الولادة استسقاء الدماغ والتقوس المعصلي.
متلازمة فراين	AR	واحد بين ١٥ ألف	عادة ما تقضي إلى الموت. الفتق الحجابي. عيوب أصبعية رقبة مكففة قصيرة.

تدهور عصبي يتسبب فيب تخلف حاد ومبكر في القدرة العقلية والحركية تحدث الوفاة خلال العشر سنوات الأولى من الحياة نتيجة لعدوي صدرية تشمل الاكتشافات بالموجات الصوتية قبل الولادة على استسقاء بالأحشاء وبالجم كله	نادر	AR	*GM1- GANGLIOSIDOSIS
حالة مميتة تتصف باستسقاء الرأس وغياب الجسم التنفي والشق الوجهي وصغر الفك السفلي وتعدد الأصابع الحنف و عيب حاجزي قلبي.	واحد في ٢٠ ألف	AR	Hydrolethalus Syndrome
يشبه نقص التعظم الغضروفي ويتسم قزمية قصر الأطراف تظهر خلال فترة الطفولة وقد يكون هناك أطراف قصيرة وكبر الرأس قبل الولادة.	واحد في ٢٦ ألف	AD	Hypochondroplasia
وينقسم إلى أنواع وهي فترة ما قبل الولادة وفترة تكون الجنين والطفولة والنضوج تبعا لسن الذي تبدأ فيه الأعراض، وفي النوع الذي يكون قبل الولادة نجد نقص تمعدن الجمجمة والعمود الفقري وقصر الأطراف وضيق الصدر.	واحد في ١٠٠ ألف	AR	نقص فوسفات الدم
ينقسم إلى فترة ما قبل الولادة وحديثي الولادة تكون الجنين وفترة ما بعد الطفولة وقبل النضج ويعتمد ذلك على شدة المرض والسن وتشمل الصفات التي تظهر قبل الولادة عن طريق الموجات الصوتية على كلي كبير ذات حساسية عالية للأشعة وقلة السائل الأمنيوني.	واحد بين ١٠ آلاف	AR	مرض تعدد أكياس الكلية الطفولي

اضطراب مغاير للجنس بانحناء الصلب إلى الجانب وخلل بنظام العمود الفقري. وهناك نوعين، ففي خلل التنسج لنجد أن هناك الصدر الضيق وقصور بالتنفس مفضي للموت في فترة الطفولة المكبرة ويرتبط خلل التنسج المؤجي إلى إتهاب الفقار الدري بالحياة حتى فترة النضج ولكن مع وجود درجة ما من عدم القدرة الحركية.	واحد بين ٥٠٠ ألف	AR	متلازمة جاركو - ليفن
تخلف عقلي شديد وتأخر في النمو، وعادة ما تحدث الوفاة خلال الأعوام الخمس الأولى من العمر - عدم وجود كلي أو جزء للعض المتوسط (دوده المخيخ)	نادر	AR	متلازمة جوير
اضطراب مفضي إلى الموت نقص التوتر العضلي المتلال قبل عضل استسقاء	نادر	AR	* سلسلة هيدروكسيل -٣
أوعية ليمفاوية ناقصة التكوين أو متوقفة التكوين وعادة ما تؤثر على الأطراف السفلي ثلاثة أنواع كلينيكية: خلقي (مرض ميلروي - موجود وقت الولادة) مبشر (في بداية سن البلوغ) (في مستهل منتصف العمر) مع نزع الهيدروجين الخلقي ولذا فهي الأكثر ندرة وحدة بين الثلاثة أنواع قد لا يكون هناك اكتشافات عن طريق الموجات الصوتية قبل الولادة.	نادر	AD	* نازعة الهيدروجين
مفضي إلى الوفاة السمات الأساسية هي الإنكيفالوسيل, والكلي متعددة الأكياس في الجانبين، وتعدد الأصابع.	واحد بين ١٠ آلاف	AR	متلازمة ميكل - جروبر
تخلف عقلي - قامة قصيرة - كبر الرأس فقد السمع , إعتام القرنية وعدوى تنفسية متكررة	نادر	AR	* داء عديدات السكريد المخاطية النوع السابع

العيب الجيني هو مثلث النوكليوتيد الضخم يتكرر في جينات بروتين كينيز على الكروموسوم ١٩ . يختلف سن البداية وكذبك درجة الحدة بتكرار عدد المرات وقد يكون التحول أسواء مع الأجيال المتتالية وغالبا ما يحدث الشكل الخلقي الحاد فقط في أرية الأم المصابة وبالنسبة للعلامات قبل الولادة عن طريق الموجات الصوتية فقد تكون الحركة القليلة للجنين وزيادة النمط في الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل.	واحد بين ٢٥ ألف	AD	ضمور مختص بالتوتر العضلي
الذكاء وفترة الحياة المتوقعة طبيعية أطراف قصيرة وعيوب فقارية	نادر	AR	متلازمة ناسن سوييني
فشل كلوي يستلزم زرع كلية خلال الأربع الأعوام الأولى من الحياة	واحد في ٨ آلاف	AR	متلازمة إتهاب الكلي
قد يحدث قبل الولادة مع استسقاء مؤقت	في فلندا		
الحياة المرتقبة طبيعية بالنسبة لهؤلاء الذين لا يعانون من أمراض قلبية حادة. تخلف عقلي معتدل في ثلث الحالات تقريبا. ويتم تشخيص معظم الحالات قبل الولادة. وتشمل الاكتشافات قبل الولادة التي تتم عن طريق الموجات الصوتية استسقاء الجلد واستسقاء الصدر وزيادة النمط والقصور القلبي مثل ضيق الشريان لرئوي واعتلال قلبي عضلي ضخم إلا أن هذه الأعراض قد تظهر فقط في الأشهر الثلاثة الأخير من الحمل.	واحد بين ألفين	AD	متلازمة نوونان

<p>خلل في تكون الهيكل العظمي مفضي إلى الموت . وهناك أربعة أنواع.</p> <p>النوع الأول(سالدنو-نوونان) طرف قسبة العظم.</p> <p>النوع الثاني: (مادجوكسي) الشق الوجهي عظم الساق قصير غير متناسق.</p> <p>النوع الثالث (نيوموف) طرف قسبة العظم ونتوء عظمي</p> <p>النوع الرابع (بيمر - لانجن) ويتسم بشق وجهي معتدل وضلع قصيرة للغير والبطق القذالية مع فتق سري وتشمل اكتشافات ما قبل الولادة عن طريق الموجات الصوتية على قصر الأطراف وضيق الصدر وتعدد الأصابع.</p>	<p>واحد بين ٦٠ ألف</p>	<p>AR</p>	<p>* تكون العظم الناقص النوع الثاني</p>
<p>معدل وفاة مرتفع قبل الولادة بشهرين أو بعدها بشهرين وفي فترة الطفولة المبكرة وتخلف عقلي حاد وتشتمل اكتشافات ما قبل الولادة عن طريق الموجات الصوتية على تعدد الأصابع والقصور القلبي وجهاز تناسلي مبهم أو ذكري خارجيا فقط بالنسبة للإناث</p>	<p>واحد بين ٢٠ ألف</p>	<p>AR</p>	<p>* متلازمة سيمث - ليملي- أوبتز</p>
<p>- ضعف عضلي مستقل يؤدي إلى الوفاة قبل مرور عامين على الحياة بسبب فشل في الجهاز التنفسي.</p> <p>- وكثيرا ما يحدث قلة في حركة الجنين وعادة ما تبدأ الأعراض منذ الولادة أو حتى سن ستة أشهر.</p>	<p>وحد بين ٧ آلاف</p>	<p>AR</p>	<p>* ضمور عضلي بالعمود الفقري النوع الأول</p>

متلازمة سنكلر	AD	وحد بين ١٠ آلاف	قصر البصر المستقل يبدأ في العقد الأول من الحياة يتسبب في انفصال الشبكية والعمر وفقد الإحساس العصبي MARFANOID HABITUS مع الطول الطبيعي. وتغيرات انتكاسية قبل الأوان في مفاصل متنوعة قد لا يكون هناك دلالات قبل الولادة عن طريق الموجات الصوتية إلا أنه قد يكون هناك شق وحي أو صغر الفك السفلي في بعض الحالات.
* فقر الدم البحري (٩)	AR	منتشر بين الشعوب البحر المتوسط والآسيوية	تحدد مكان ألفا سلسلة كثير الهضمية - (سلسلة A) والتي توجد في هييموجلايين الناضجين (A2/B2) وهييموجلايين الجنين (A2/A2) ولهييموجلايين المعضفي (A2/A2) وعادة يكون هناك أربع نسخ من جينات ألف عدم وجود كل الجينات الأربعة (A) يسفر عن تماثل فقر الدم البحري (A) والذي يظهر مع استسقاء الجنين وعادة ما يكون ذلك في الفصل الثاني من الحمل.
* خلل التنسج	غير واسع الإنتشار	وحد بين ١٠ آلاف	خلل في تكوين الهيكل العظمي . قصر حاد في الأطراف - صدر ضيق رأس كبير بجهة بارزة
متلازمة تريشر كولينز	AD	واحد بين ٥٠ ألف	توقع حياة طبيعية صغر الفك السفلي تشوهات بالأذن
متلازمة تلف الرأس (سي)	AR	واحد بين ١٥ ألف	يموت تقريبا نصف المصابين بهذا المرض خلال الطفولة المبكرة بينما يعاني من يبقوا على قيد الحياة من اعاقة عقلية حادة مع صغر الرأس المتقل تثالث الرأس - أنف قصيرة فك علوي بارز
Vacter association	غير واسع الإنتشار	وحدا يسن ٦ آلاف	اختصار عيوب فقرية انسداد خلقي شرطي عيوب قلبية.

ناصر مريئ رغامي مع الفتق الحجابي و عيوب كلوية و عيوب بالكعبرة يعتمد التوقعات على المجموعة المحددة العيوب المتواجدة ، وعادة ما تكون الوظائف العقلية طبيعية		AR	
	نادر	AR	الكساح المقاوم فيتامين دي
تحدث الوفاة في أول عامين من الحياة وعادة ما تحدث نتيجة لعدوى صدرية وفشل كبدي. وتشمل دلالات ما قبل الولادة على فرط عرض المفارق و عيوب قلبية ومخية وضخامة الكبد وتوقف النمو.	وحد في ٢٥ ألف	AR	* متلازمة زويلويجر
المتلازمات الجينية التي يمكن تشخيصها قبل الولادة عن طريق تحليل الـ (DNA) إن إيه			*

فسيولوجيا الأمراض للشفافية القفوية الزائدة

إن اختلاف الحالات الذي يرتبط بالشفافية القفوية المتزايدة يوحي بأنه قد لا يكون هناك آلية واحدة مطبقة لتجميع السوائل تحد جلد رقبة الجنين. وتشمل الآليات الممكنة على عسر الوظائف القلبية واحتقان وريدي في الرأس والرقبة والتركيب المتغير للرحم خارج الخلية وفشل في التصريف الليمفاوي وفقر الدم لدي الجنين أو قلة بروتينات الدم والعدوى الخلقية.

فسيولوجيا الأمراض بالنسبة للشفافية القفوية الزائدة

- عسر الوظائف القلبية.
- احتقان وريدي في الرأس والرقبة.
- التركيب المتغير للرحم خارج الخلية.
- فشل في التصريف الليمفاوي.
- فقر الدم لدي الجنين.
- قلة بروتينات الدم لدي الجنين.
- عدوى جنينية.

عسر الوظائف القلبية

يتوافق الافتراض القائل بأن قصور القلب يساهم في وجود الشفافية القفوية الزائدة مع الملاحظة القائلة بوجود ارتباطا كبيرا بين الشفافية القفوية الزائدة وعيوب القلب والشرائني الكبيرة وذلك سواء بالنسبة للأجنة التي تعاني خالاً صبغياً أو تلك التي لا تعاني أي خلل صبغياً. وبالإضافة لذلك فقد اشارت دراسة دوبلو تدفقا غير طبيعي في الوريد القنوي في الأجنة التي تعاني من خللاً صبغياً أو عيوب قلبية كبيرة وشفافية قفوية زائدة أو كلاهما (Matias et al 1999)

الاحتقان الوريدي في الرأس والرقبة

قد ينتج الاحتقان الوريدي في الرأس والرقبة عن اختناق في جسم الجنين عندما يصطدم بالغشاء المبطن للمشيمية وانضغاط حيزومي علوي يوجد في الفتق الحجابي أو ضيق الصدر مع نقص التكوني الهيكلية "وبالرغم من ذلك" ففي بعض حالات نقص التكوين الهيكلية على الأقل مثل تكوين العظم الناقص قد تكون الآلية الإضافية أو المغايرة للكشف عن الشفافية القفوية الزائدة هي التركيب المغاير للرحم خارج الخلية.

التركيب المتغير للرحم خارج الخلية:

يوجد العديد من البروتينات المكونة للرحم خارج الخلية في الجنين ٢١ و ١٨ و ١٣ وأظهرت دراسات صناعة كمياء الأنسجة التي تناولت جلد الأجنة التي تعاني من خلل صبغياً

بالفحص قد أظهرت تغيرات محددة للرحم داخل الخية والتي قد ترجع إلى تأثيرات الجرعات الجينية (Von Kaisenberg et al 1998) .

وقد يكون التكوين المتغير للرحم داخل الخلية هو الآلية المستخدمة في الشفافية القفوية الزائدة لدي الجنين في عدد كبير من المتلازمة الجينية والتي تربط بتغيرات في مولد الأبيض (مثل النوع الثاني ومتلازمة نابس سوييني وتكون العظم الناقص النوع الثاني) وعيوب في نمو الخلايا الليفية (مثل نقص التغظم الغضروفي للجنين) أو عمليات الأيض المتقطعة بسبب النشو الأحيائي (مثل متلازمة فرويلوجر)

فشل في التصريف الليمفاوي

يعتبر اتساع الأكياس الليمفاوية الودجية آلية ممكنة للشفافية القفوية الزائدة بسبب تأخر النمو بالإرتباط بالنظامي الوريدي أو اتساع أو تشعب أولي غير طبيعي في القنوات الليمفاوية لتتدخل في التدفق الطبيعي بين النظام الوريدي والليمفاوي. وأوضحت دراسات صناعية كمياء الأنسجة التي أجريت على نسيج جلدي قفوي للأجنة المصابة بمتلازمة ترنر أو وضحت نقص تكويني الأوعية الليمفاوية في الأدمة المظاهرة (Von Kaisenberg et al 1999) .

وبالنسب للأجنة التي لا تعاني خلا صبغيًا ذات الشفافية القفوية الزائدة وجد تصريف ليمفاوي ضعيف نتيجة لنقص تكون أو عدم تكون الأوعية الليمفاوية مرتبطًا بمتلازمة بوونان والاستسقاء الليمفاوي الخلقي.

وبالنسبة للإضطراب العصبي العضلي الخلقي مثل عدم القدرة على الحركة لدي الجنين وسوء التغذية للتوتر العضلي والصخور العضلي الشوكي فقد تكون الشفافية القفوية الزائد نتيجة للتصريف الليمفاوي الضعيف بسبب حركات الجنين القليلة.

أنيميا الجنين

ترتيب فقد الدم لدي الجنين بالدورة الدموية النشيطة ويتطور استسقاء الجنين عندما يكون الهيموجلايين أكثر 7g/DL (Nicolaidis et al 1998)

وينطبق ذلك على الاستسقاء الجيني المنيع وغير المنيع وبالرغم من ذلك فلا تحدث الأنيميا الحادة للجنين في تساوي التمنيع لكرات الدم الحمراء قبل ١٦ أسبوع من الحمل وقد يكون ذلك لأن النظام الشبكي الباطني غير ناضج بدرجة لا تسمح له بتدمير الأجسام المضادة للخلايا الحمراء وتبعًا لذلك فإن تساوي تمنيع كرات الدم الحمراء لا يوجد في حالة الشفافية القفوية الزائدة لدي الجنين وعلى العكس فإن الأسباب الجينية لإصابة الجنين بالأنيميا (أنيميا فقر الدم البحري (A) وبلاك فإن ديمنز أنيما و إريثروبويتك بورفيريا و وأنيميا فانكوني) وقد تحدث أنيميا العدوي خلقية مع الشفافية القفوية الزائدة لدي الجنين.

نقص بروتين الدم في الجنين

نقص البروتين في الدم يعد من أسباب حدوث الاستسقاء الجنيني المنيع وغير المنيع (Nicolaidis et al 1995) في الفصل الأول من الحمل يتسبب نقص البروتين في الدم نتيجة فقدانه في البول في زيادة الشفافية القفوية في حالات Congenital nephrotic syndrome من النوع الفنلندي وحالات diffuse mesangial sclerosis

العدوى الجينية

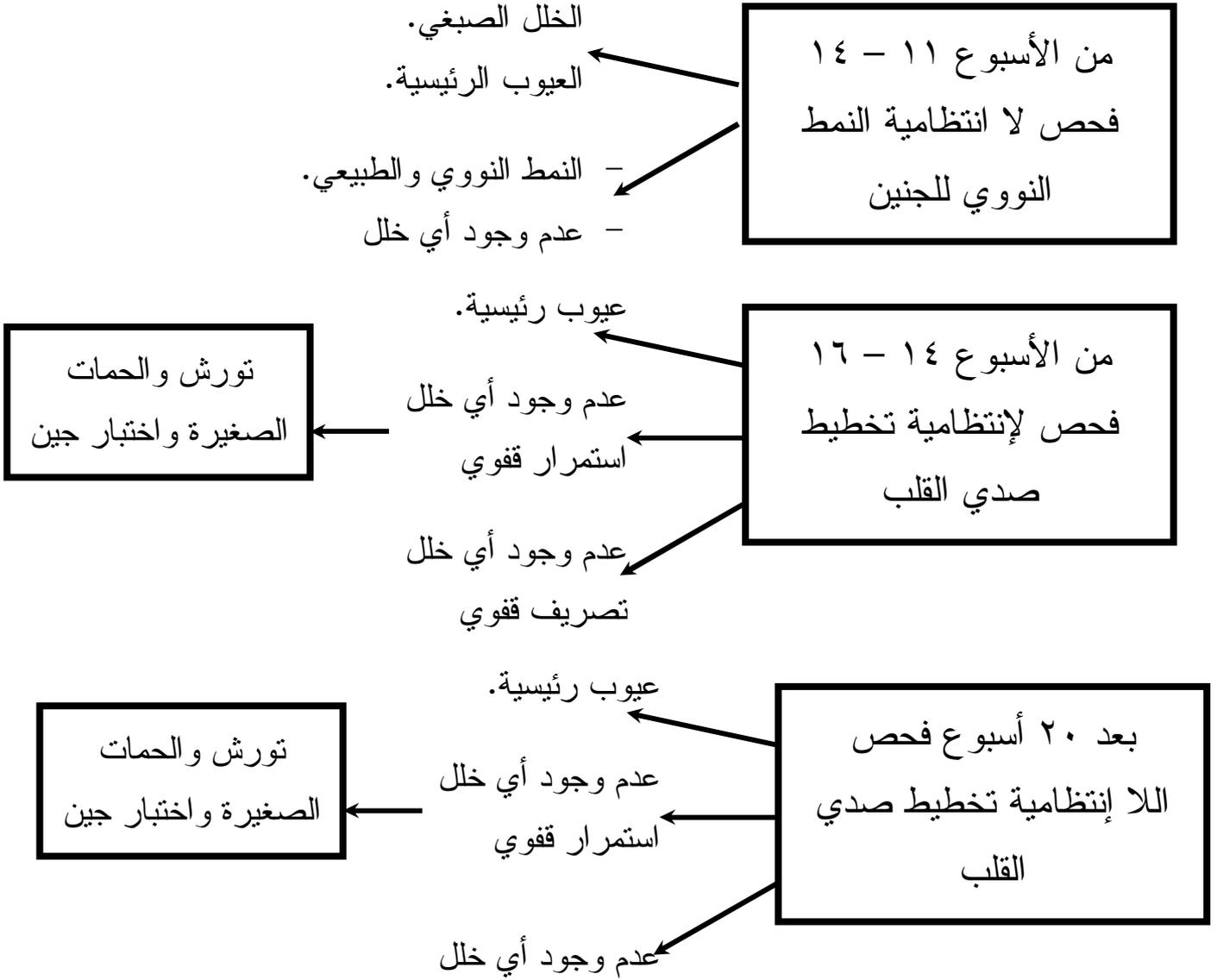
في حوالي ١٠% من الحالات الاستسقاء غير واضح السبب في الفصل الثاني والأخيرة من الحمل هناك دلالة على عدوى الأم القريبة ولذا يصاب الجنين أيضا بالعدوى في تلك الحالات. وفي الحمل ذو جنين ذو شفافية قفوية زائدة ونمط نوري طبيعي يكون هناك دلالة على إصابة ١,٥% من الأمهات بعدوى قريبة ونادرا ما يصاب الأجنة بهذه العدوى (Sebire 1997) وتوضح هذه الاكتشافات أنه في حالات الحمل بأجنة ذات شفافية قفوية زائد يكون عدد حالات حدوث كعدوى الأم بمجموعة تورش (TORCH group) ليست أعلى من النسبية العامة.

وبالإضافة لذلك ففي حالات إصابة الأم لا يشير وجود جنين ذا شفافية قفوية زائدة إلى إصابة الجنين بعدوى بهذا الكائن ولذا فلا تتطلب حالات الشفافية القفوية الزائدة في الأجنة التي لا يقامي خلا صبغيا إلى تصعيد البحث حول إصابة الأم بعدوى إلا إذا تحولت الشفافية في الفصل الأول والثاني من الحمل إلى استسقاء قفوي أو استسقاء في الجسم كل.

التعامل مع الحمل بالأجنة ذات الشفافية القفوية الزائدة

يستعرض جدول (١) تلخيصا للعلاقة بين سمك الشفافية القفوية والخلل الصبغي والإجهاض أو موت الجنين وحدوث عيوب رئيسية بالجنين وبناء على هذه المعلومات فمن الممكن أن نقدر بالنسبة لكل مجموعة من الشفافية القفوية فرص البقاء على قي الحياة داخل الرحم وولادة طفل يتمتع بصحة جيدة بدون عيوب رئيسية . وتعد هذه المعلومات ذات أهمية كبيرة في استئثار أباء وأمهات الأجنة ذات الشفافية القفوية الزائدة وللتخطيط للمتابعة المناسبة (شكل ١)

العدو بفيروس B19 هي العدو الوحيدة التي وجد علاقة بينها وبين زيادة الشفافية القفوية وتفسير ذلك هو اختلال وظائف القلب ، الانيميا الناتجة عن توقف تكوين الخلايا الدموية



الشكل رقم (١) إكمال الحمل بالأجنة ذات الشفافية القفوية الزائدة

الشفافية القفوية الأقل من السنتيل التاسع والتسعين لدي الجنين

يعتم قرار الأباء والأمهات بالنسبة للحمل بأجنة ذات شفافية قفوية أقل من السنتيل التاسع والتسعين ٣,٥ مم سواء أكان هذا القرار مؤيدا للمنط النووي للجنين وكان ضده على الخطورة التي يتعرض لها المريض بسبب الخلل الصبغي والذي ينتج عن سن الأم والدلالات التي يتم اكتشافها عن طريق الموجات الصوتية وخلو الم من β -hCG الحر و PAPP-A في

الأسبوع ١١ - ١٣^{٦+}

ومن الممكن بث الطمأنينة في نفوس الأبوين عن طريق القول بان فرص ولادة طفل لا يعاني من أي خلل رئيسي تبلغ ٩٧% بالنسبة للشفافية بالنسبة للشفافية القفوية التي تتراوح بين السننيل الخامس والتسعين والتاسع والتسعين.

وبالإضافة لذلك فيمكن تشخيص أو حتى توقع الكثير من العيوب الرئيسية لي الجنين خلال الوقت الذي يتم فيه الفحص في الأسبوع ١١ - ١٣^{٦+} وفي غضون الاكتمال اللاحق للحمل فسيكون من الأفضل أن نقوم بإجراء فحص مفصل على الجنين عند ٢٠ أسبوع لتقدير نسبة نمو الجنين ولتشخيص أو استبعاد أنواع الخلل الرئيسية التي قد لا يمكن الكشف عنها في الفحص الذي يجري في الأسبوع ١١ - ١٣^{٦+}

وبالنسبة للأجنة ذات الشفافية القفوية بين السننيل الخامس والتسعين والتاسع والتسعين والتي يبلغ عددها ٤% من لابد من إيداء عناية خاصة لعدة أسباب، أولاً للتأكد من عدم زيادة السمك القفوي وثانياً لفحص لا تماثل الجنين وخاصة بعد أن نعرف أن عدد حالات أنواع الخلل الرئيسي يبلغ ٢,٥% تقريباً بينما يبلغ ١,٦% بالنسبة لتلك الأجنة ذات الشفافية القفوية الأقل من السننيل الخامس والتسعين وثالثاً لفحص قلب الجنين ومن الأفضل أن نجري تخطيط لصدي القلب المتخصص للجنين إلا أن احتمالية هذا سوف تعتمد بشكل أساسي على تيسر وجود هذه الخدمة.

الشفافية القفوية الأعلى من السننيل التاسع والتسعين لدي الجنين

توجد الشفافية القفوية للجنين التي تزيد عن ٣,٥ مم في حوالي ١% من الحمل. وتعتبر نسبة الخلل الصبغي مرتفعة جداً وتزيد من حوالي ٢٠% بالنسبة للشفافية القفوية التي تبلغ ٥,٠ مم و ٦٥% بالنسبة للشفافية القفوية التي تبلغ ٦,٥ مم أو أكثر.

وتبعاً لذلك فإن أول كخط لإكتمال مثل هذا الحمل هو عرض النمط النووي للجنين عن طريق عينات الخمل المشيني .

ويمكن أيضاً استخدام نموذج عينات الخمل المشيني لتشخيص هذه المتلازمات أو استبعادها بالنسبة للمرضي الذين لديهم تاريخ للمتلازمات الجينية بالأسرة والتي ترتبط بالشفافية القفوية الزائدة كما يمكن الكشف عنها عن طريق التشخيص بتحليل الـ دي . إن . إيه (DNA) قبل الولادة.

وبالإضافة لذلك فيمكن إجراء فحصاً شاملاً في الأسبوع ١١ - ١٣^{٦+} للبحث عن أنواع الخلل الرئيسية الكثيرة التي تصل بالشفافية القفوية الزائدة (جدول ٣).

تحسن الشفافية القفوية الزائدة

بالنسبة للمجموعات التي لا تعاني خلا صبغيًا، يجب إجراء فحصًا شاملاً يشمل تخطيط صدي القلب للجنين في الأسبوع ١٤ - ١٦ لتحديد تطور الشفافية القفوية ولتشخيص العديد من أنواع الخلل لدي الجنين أو لاستبعادها. وإذا ما أظهر هذا الفحص وجود الشفافية القفوية وعدم وجود أي خلل رئيسي ولذا فيمكن طمئنة الأبوين أن التكهنات بالنسبة للحمل جيدة وفرص ولادة طفل غير مصاب بأي خلل رئيسي تبلغ أكثر من ٩٥%.

إن التحقيق الإضافي الضروري والوحيد هو الفحص الشامل في الأسبوع ٢٠ - ٢٢ لإستبعاد أو تشخيص كلا من أنواع الخلل الرئيسية والعيوب الأكثر حدة المرتبطة بالمتلازمات الجينية موضحة في جدول رقم (٣) وإذا لم يوجد أي من هذه العيوب فسيتم إعلام الأبوين أن خطورة ولادة طفل يعاني من خلل خطير وتأخر في النمو القصي قد لا تكون أعلى من المستوى العادي بين الناس عامة.

التطور نحو الاستسقاء القفوي

إن استمرار وجود الشفافية القفوية الزائدة غير واضحة الأسباب في الفحص الذي يتم في الأسبوع ١٤ - ١٦ أو التطور نحو الاستسقاء القفوي أو استسقاء جسم الجنين في الأسبوع ٢٠ - ٢٢ يرفع من احتمالية حدوث عدوي خلقية أو متلازمة جينية . لذلك يجب خضوع الأم لاختبارات اء المقوسات وحممة مضخمة الخلايا و الحمات الصغيرة بي ١٩ . يجب إجراء فحوصات للمتابعة للتعرف على تطور الاستسقاء وذلك كل أربعة أسابيع وبالإضافة إلى ذلك يجب الإهتمام بإجراء اختبار دي إن إيه (DNA) لحالات جينية معينة مثل الضمور العضلي الشوكي حتى إذا لم يكن هناك تاريخ مرضي للأسرة بالنسبة لهذه الحالات.

وبالنسبة للحمل المصاب باستسقاء قفوي غير واضح الأسباب عند الفحص الذي يجري في الأسبوع ٢٠ - ٢٢ يجب إعلام الأبوين أن نسبة خطورة تطور الحالة إلى استسقاء الوفاة قبل الولادة أو الحياة مع الإصابة بمتلازمة جينية مثل متلازمة نونان تبلغ ١٠% إن خطورة تأخر النمو العصبي تبلغ من ٣ إلى ٥%.

- يعد سمك الشفافية القفوية الزائدة لدي الجنين في الأسبوع ١١ - ١٣ + ٦ تعبيراً شائعاً عن وجود خلل صبغي ومعدل كبير من التشوه الجنين ومتلازمات جينية.
- تزيد حالات حدوث العيوب الجينية والنتائج المعاكسة للحمل مع سمك الشفافية القفوية.
- وبالرغم من ذلك فيمكن طمأنة الأبوين أن فرص ولادة طفل لا يعاني من عيوب رئيسية تبلغ أكثر من ٩٠% إذا كانت الشفافية القفوية للجنين بين السننيل الخامس والتسعين والتاسع والتسعين وتبلغ ٧٠% تقريباً إذا كان الشفافية القفوية تبلغ ٣,٥ إلى ٤,٤ مم وتبلغ ٥٠% بالنسبة للشفافية القفوية التي تبلغ ٥.6 مم أو أكثر. يمكن تشخيص أغلبية العيوب لدي الجنين المرتبطة بالشفافية القفوية الزائدة عن طريق سلسلة من التحقيقات التي يمكن الانتهاء منها بحلول الأسبوع الـ ١٤ من الحمل.

References

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fet al nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. J Med Genet 1998;35:222-4.

Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. Am J Med Genet 1997;69:207-16.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fet al nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. BMJ 1999;318:81-5.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:338-41.

Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1330-5.

Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaidis KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307-10.

Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102-5.

Nicolaidis KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fet al plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:341-4.

Nicolaidis KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fet al haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073-5.

Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaidis KH. Fet al nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943–7.

Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaidis KH. Increased fet al nuchal translucency thickness at 10–14 weeks: is screening for maternal-fet al infection necessary? *BJOG* 1997;104:212–5.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaidis KH. Fet al exomphalos at 11-14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569-74.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaidis KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fet al nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaidis KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2004; in press

Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaidis KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased

nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17.

von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaidis KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105–24.

von Kaisenberg CS, Nicolaidis KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823–6.

الفصل الرابع الحمل متعدد الأجنة

ينتج الحمل متعدد الأجنة عن تبويض ثم إخصاب أكثر من خلية بيضة. وفي هذه الحالة تكون الأجنة مختلفة جينياً (متعدد اللاقحة أو غير متطابق). وقد ينتج الحمل متعدد الأجنة عن انقسام الكتلة الجينية لتكون جنين أو أكثر متطابقين جينياً. (أحادي اللاقحة) وفي كل حالات الحمل متعدد الأجنة ومتعدد اللاقحة يكون لكل زيجوت أميون ، غشاء خميل خارجي ومشيمة خاصة به . وفي حالات الحمل الأحادي اللاقحة، قد يشترك الجنينان في نفس المشيمة (نوي مشيمة واحدة) ، أو الكيس الأمنيوسي (أحادي الكيس الأمنيوسي) أو حتى بعض الأعضاء (تويمان سياميان أو متصلان).



شكل رقم (1)

في حالة التوائم أحادية اللاقحة ، ينتج عن الانقسام الجنيني خلال الأيام الأولى للإخصاب وجود مشيمتان وكيسان سليان ، والانقسام فيما بين الثلاث و التسع أيام الأولى ينتج عنه وجود مشيمة واحدة وكيسان سليان ، أما حدوث الانقسام فيما بين التسع والإثنا عشر يوماً ينتج عنه حمل بمشيمة واحدة وكيس سلي واحد وحدث الانقسام بعد اثنا عشر يوماً ينتج عنه توأم متصله.

عندما تنقسم الكتلة الجينية إلي اثنتين من خلال الثلاث أيام الأولى للإخصاب ، الأمر الذي يحدث في حوالي ثلث حالات التوائم أحادية اللاقحة ، يكون لكل جنين كيس سلي ومشيمة خاصة به (ثنائي المشيمة وثنائي الكيس السلي). شكل رقم (1) . وعندما يحدث الانقسام الجنيني في اليوم الثالث للإخصاب ،تكون هناك إتصالات

وعائية بين المشيمتين. (أحادي المشيمة). وينتج عن الانقسام الجيني بعد اليوم التاسع بالإخصاب وجود توعمان بمشيمة واحدة وكيس سلي واحد أما حدوث الانقسام بعد اثني عشر يوما ينتج عنه توعمان متصلان.

معدل الحدوث

تشكل التوأم حوالي ١% من حالات الحمل وتكون ثلثي هذه النسبة حالات حمل ثنائية اللاقحة وثلثها أحادية اللاقحة . وانتشار التوأم يختلف حسب الأصل العرقي (يصل إلي نسبة أعلى بخمس مرات في مناطق معينة من أفريقيا وإلي نصف تلك النسبة في بعض مناطق آسيا) ، وعمر الأم (بنسبة ٢% عند سن ٣٥ عاماً) ، عدد مرات الحمل (٢% بعد الحمل لرابع مرة) ووسيلة الحمل (٢٠% في حالات تنشيط التبويض) .

يتساوي معدل حدوث الحمل أحادي اللاقحة في جميع الأجناس ولا يختلف باختلاف سن الأم أو عدد مرات الولادة ولكن قد يكون أعلى بمرتين أو ثلاث مرات بعد إجراء عمليات التلقيح الصناعي وقد يرجع ذلك إلي أن شكل المنطقة المحيطة بالمشيمة نتيجة لهذه الأساليب ولكن طريقة التحول لا تزال غير أكيدة .

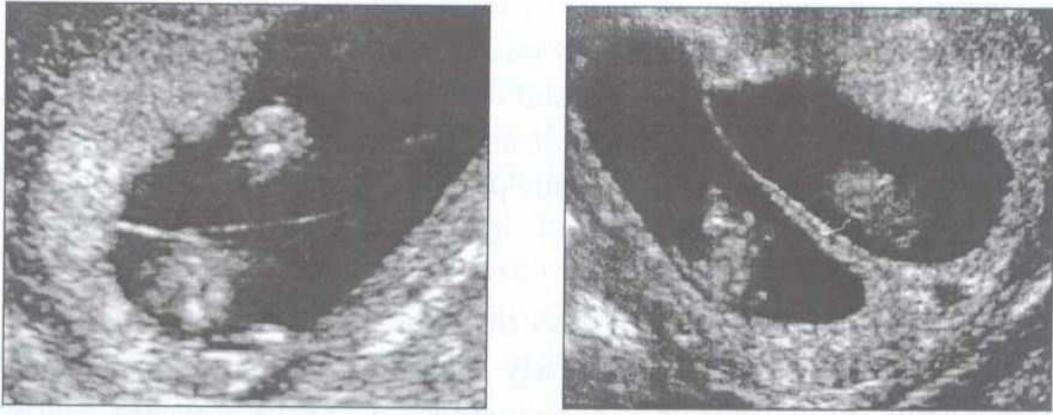
وقد زاد معدل حمل التوائم في العشرين سنة الأخيرة و تعد هذه الزيادة ملحوظة جداً في حالات الحمل الثنائي اللاقحة . و من المقدر أن حوالي ثلث الزيادة في حالات الحمل متعدد الأجنة تأتي نتيجة للإنجاب في سن متأخر ولكن غالباً ما يكون السبب في هذه الظاهرة هو استخدام الوسائل المساعدة على حوث الحمل .

تحديد الزيجوتية و نوع المشيمة

يمكن تحديد نوع الزيجوتية من خلال بصمة الحمض النووي فقط ، والتي تتطلب سحب عينة من السائل السلي ، سحب عينة من الخمل المشيمي ، أو سحب عينة من الحبل السري . وتحديد نوع المشيمة يمكن القيام به عن طريق الأشعة فوق الصوتية ويعتمد علي تقدير جنس الجنين، عدد المشيمات ، وخصائص الغشاء الواقع بين الكيسين السليين .

وتكون التوائم مختلفة الجنس توأم ثنائية اللاقحة وبالتالي تكون ثنائية المشيمة ولكن في حوالي ثلثي من حالات الحمل في توأم يكون الأجنة من جنس واحد وفي هذه الحالة قد تكون هذه التوائم أما أحادية اللاقحة أوثنائية اللاقحة. وبنفس الطريقة ، إذا كانت هناك مشيمتان منفصلتان فإن الحمل يكون ثنائي المشيمة ولكن في أغلبية الحالات تكون المشيمتان متجاورتان ويصعب التفريق بين حالات الحمل ذات المشيمتان المندمجتان وحالات الحمل ذات المشيمة الواحدة .

في حالة التوئم ذو المشيمتان يتكون الغشاء الرابط بين المشيمتين من طبقة مركزية من النسيج المشيمي واقعة بين طبقتين من الأمينون ، بينما في حالة التوئم ذو المشيمة الواحدة لا توجد هناك طبقة مشيمية. وتعد الطريقة المثلى لتحديد نوع المشيمة هي إجراء الأشعة فوق الصوتية في الفترة ما بين ٦ - ٩ أسابيع للحمل. والتوائم ثنائي المشيمة يمكن تمييزه بسهولة من خلال وجود فاصل سميك بين المشيمتان وهذا الفاصل يزداد سمكه رفقاً ليكون المكون المشيمي للغشاء الرابط ولكنه يظل أكثر سمكاً وأسهل في التعرف عليه عند قاعدة الغشاء حيث يظهر كامتداد نسيجي علي شكل مثلث أو العلامة اللامية.



شكل رقم (٢)

شكل الحمل ثنائي المشيمة (يميناً) وأحادي المشيمة (شمالاً) بالموجات فوق الصوتية عند الأسبوع الثاني عشر للحمل. لاحظ أنه في الحالتين تبدو هناك كتلة مشيمية واحدة ولكن في حالة الحمل ثنائي المشيمة يظهر إمتداد للنسيج المشيمي إلي قاعدة الغشاء الرابط مكونة علامة لامية.

إن المسح فوق الصوتي للغشاء الرابط بين المشيمتين عند الأسابيع ١١-١٣⁺ من الحمل للتعرف علي وجود العلامة اللامية من عدمه يعد وسيلة يعتمد عليها للفرقة ما بين الحمل أحادي المشيمة والحمل ثنائي المشيمة . وبتقدم فترة الحمل يحدث تراجع للمساء وتصبح العلاقة اللامية أكثر صعوبة في التعرف عليها. وبحلول الأسبوع العشرين ، ٨٥% فقط من حالات الحمل ثنائي المشيمة تظهر فيها العلامة اللامية.

وبالتالي عدم ظهور العلامة اللامية في الأسبوع العشرين، وفي الفترات التالية علي الأرجح، لا يعد دليلاً علي أن الحمل أحادي المشيمة ولا يستبعد احتمال ذلك ، نظراً لأن

حالات الحمل التي تصنف من خلال المسح في الأسابيع ١١-١٣⁺ علي أنها أحادية المشيمة لا يمكن أن تكون فيما بعد العلامة اللامية فإن ظهور تلك العلامة في أي من مراحل الحمل يعد دليلاً علي أن الحمل ثنائي المشيمة.

نوع المشيمة ومضاعفات الحمل / الإجهاض

في حالات الحمل ذو الجنين الواحد والتي يظهر فيها الجنين حياً في المسح خلال أسابيع ١١-١٣⁺ ، تكون نسبة حدوث الإجهاض أو وفات الجنين بعد ٢٤ أسبوع حوالي ١%. ويعد معدل فقدان الجنين في حالات الحمل ثنائي المشيمة حوالي ٢% وفي الحمل أحادي المشيمة حوالي ١٠%، وهذه النسبة العالية المقصورة علي الحمل أحادي المشيمة ترجع إلي ظهور حالة الإصفاق بين الجنينين التوأمين بصورة مبكرة جداً. إن خفض حالات فقدان الجنين في الحمل ثنائي الأجنة ، مقارنة بالحمل أحادي الجنين ، يمكن تحقيقه فقط من خلال التشخيص المبكر لحالات الحمل أحادية المشيمة من خلال المسح الصوتي في الأسابيع ١١-١٣⁺ و الحصر الدقيق بالإضافة إلي العلاج المناسب من خلال إجراء تجلط للأوعية المشيمية الرابطة باستخدام منظار ليزر.

الوفاة في فترة حوالي الولادة

إن معدل الوفاة حوالي الولادة في التوائم يعد أعلى بخمس مرات من معدل وفاة في تلك الفترة في الحمل أحادي الجنين. ويرجع ذلك إلي أن نسبة حدوث المضاعفات المتعلقة بعدم اكتمال النمو أعلى في حالات حمل التوأم أحادي المشيمة (٥%) عنها في حمل التوأم ثنائي المشيمة (٢%) وفي حالات التوائم ذات المشيمة الواحدة ، هناك مضاعفات أخرى غير عدم اكتمال النمو تتمثل في الإصابة بمتلازمة الإصفاق بين الجنينين التوأمين (TTTS).

الولادة المبكرة

إن أكثر المضاعفات أهمية في أي حمل هي الولادة المبكرة وهي خاصة تلك التي تحدث قبل ٣٢ أسبوع. إن حوالي جميع الأطفال المولودون قبل ٢٤ أسبوع يموتون بينما حوالي كل الأطفال المولودون بعد ٣٢ أسبوع يعيشون. وتقترن الولادة في الفترة ما بين ٢٤ - ٣٢ أسبوع باحتمال عالي لوفاة الطفل حديث الولادة أو إصابة الأطفال الناجين بإعاقه. إن احتمال حدوث الولادة التلقائية فيما بين ٢٤ - ٣٢ أسبوعاً هي ١% في حالات الحمل أحادي الجنين ، و ٥% في الحمل التوأمي ثنائي المشيمة و ١٠% في الحمل التوأمي أحادي المشيمة.

قصور النمو

إن نسبة ولادة أطفال يقل وزنهم عن السننيل الخامس في الحمل أحادي الجنين هي ٥% ،
بما النسبة في حالة التوأم ثنائي المشيمة إلي ٣٠%. وبالإضافة إلي ذلك فإن احتمال حدوث
قصور في النمو لكلا التوأمين في حالات التوائم أحادية المشيمة تصل إلي ٨% بينما تعد
النسبة ٢% في حالة التوائم ثنائية المشيمة.

وفي حالة الحمل أحادي الجنين ، تعد العوامل الأساسية التي تحدد نمو الطفل هي الاستعداد
الجبني ووظيفة المشيمة. وفي حالات التوائم أحادية المشيمة ، فإن الاستعداد الجبني والعوامل
التي تتحكم في دخول الطبقة الأرومية الغذائية يجب أن تكون متساوية لكلا الجنينين. وبالتالي
فإن عيوب النمو في كلا الجنينين غالباً ما تعكس درجة عدم حدوث الانقسام بصورة متساوية
للكتلة الجنينية الأصلية أو حجم الاضطراب وعدم التساوي في السيولة ثنائية الاتجاه للدم
الواصل للأجنة من خلال الأوعية المشيمية الرابطة بين الدورتان. وعلي عكس ذلك ، بما أن
حوالي ٩٠% من حالات الحمل ثنائي المشيمة تكون ثنائية اللاقحة فإن العيوب المشتركة
للأجنة في الحجم تكون نتيجة لاختلاف التكوين الجبني للأجنة وللمشيمة التابعة لكل جنين.

مقدمة الإرتعاج

أن نسبة حدوث مقدمة الإرتعاج تزيد بأربع مرات في حمل التوائم عن الحمل أحادي الجنين
ولكنها لا تختلف بصورة كبيرة في حالات التوائم أحادية المشيمة والتوائم ثنائية المشيمة.

موت أحد الأجنة

قد يتسبب موت جنين واحد من الأجنة التوأم داخل الرحم في مصير سيئ للجنينين معاً
ولكن نوع ودرجة الخطورة تعتمد علي نوع المشيمة في هذه الحالة. وفي حالات الحمل
أحادية الجنين ، قد يتعلق موت أو استمرار الجنين على قيد الحياة بالتجلط الوعائي عند الأم.
أما في حالات الحمل ثنائي الأجنة، حيث يموت جنين واحد فقط، يكون حدوث هذا النوع من
مضاعفات عند الأم نادراً.

إن وفاة أحد الأجنة في الحمل ثنائي المشيمة يشكل خطورة علي الجنين الأخر المتبقي وذلك
بسبب الولادة المبكرة بصفة أساسية والتي تحدث نتيجة لإفراز السيوتوكينات و
البروستوجلاندينات بواسطة المشيمة الميتة وفي حالة التوأم ثنائي المشيمة ، تكون نسبة
التعرض للوفاة أو الإعاقة في هذه الحالة حوالي ٥-١٠% بينما في الحمل أحادي المشيمة
تصل نسبة التعرض للموت أو الإعاقة العصبية إلي ٣٠% وذلك نتيجة لفترات انخفاض

ضغط الدم التي يمر بها الجنين بالإضافة إلي خطورة الولادة المبكرة. وتحدث نوبة انخفاض ضغط الدم الحاد نتيجة لنزيف الجنين الحي الذي يتخلل وحدة المشيمة الخاصة بالجنين المتوفى. وقد يساعد إجراء نقل دم عبر الرحم في خلال ٢٤ ساعة من موت الجنين الأول في إنقاذ حياة الجنين الثاني.

عيوب البنية

يمكن تصنيف عيوب البنية للجنين في حالات الحمل التوأمي إلي العيوب التي تحدث في الحمل أحادي الجنين أيضاً والعيوب المتعلقة بوجود جنينين ، وتقتصر العيوب الأخيرة علي حالات التوائم أحادية اللاقحة. وفي حدوث أى حالة عيب ، فإن العيب قد يحدث في جنين واحد أو في كلا الجنينين وقد يختلفا او يتقفا في نوع العيب و درجته.

إن نسبة ظهور عيوب البنية لكل جنين في حالات الحمل ثنائي اللاقحة مساوية لتلك التي في الحمل أحادي الجنين ، بينما يزداد المعدل في حالات التوائم ذوي اللاقحة الواحدة بمرتين أو ثلاثة. إن تماثل العيوب (إصابة كلا التوأمين بنفس العيب) غير شائع ، حيث يحدث بنسبة ١٠% في حالات الحمل ثنائية المشيمة و ٢٠% في حالات الحمل أحادية المشيمة.

إن حالات الحمل متعددة الأجنة والتي لا تتساوى فيها عيوب الأجنة يمكن معالجتها من خلال اختيار التخلص من الجنين الغير طبيعي. وفي الحالات التي يكون فيها العيب غير قاتل ولكن قد ينتج عنه إعاقة خطيرة يجب أن يقرر الوالدان ما إذا كان حجم الإعاقة المحتملة كاف للتخلص من الجنين المصاب وبالتالي التعرض لخطر احتمال فقدان الجنين الطبيعي بسبب المضاعفات الناتجة عن التخلص من الجنين ذو العيوب. وفي الحالات التي تكون فيها العيوب قاتلة ، قد يكون الأفضل تجنب تعريض الجنين الطبيعي لهذه المخاطرة إلا إذا كانت الحالة نفسها تهدد حياة الجنين الطبيعي. وفي حالات الحمل ثنائي المشيمة ، يمكن التخلص من الجنين ذو العيوب من خلال الأسلوب التقليدي وهو حقن كلوريد البوتاسيوم عبر القلب ، بينما في حالات الحمل أحادي المشيمة يتعين القيام بسد أوعية الحبل السري.

متلازمة الإصفاق بين الجنينين التوأمين (TTTS)

في حالات الحمل التوأمي أحادي المشيمة ، تكون هناك مفاعمات وعائية مشيمية تمكن من الاتصال بين الدورتين المشيمتين للجنين.

وقد تكون هذه المفاعمات شريانية ، وريدية أو شريانية وريدية. وأظهرت الدراسات التشريحية أن المفاعمات الشريانية الوريدية تكون عميقة في المشيمة ولكنها غالباً ما تمتد من خلال الشعيرات الفلقية. وفي حوالي ٣٠% من حالات حمل التوائم ذوي المشيمتين ، يؤدي

اضطراب تدفق الدم عبر الروابط الشريانية الوريدية المشيمية من الجنين المعطي إلي الجنين المستقبل ، إلي حدوث متلازمة الإصفاق بين الجنينين التوأمن وتكون الحالة حادة الخطورة في نصف الحالات المصابة.

ويظهر المرض بصورة حادة بالإضافة إلي حدوث زيادة النخط عند الأسابيع ١٦-٢٤ من الحمل. أما دلالات أعراض حالات الـ (TTTS) والتي تظهر في المسح فوق الصوتي تتمثل في وجود مئانة كبيرة عند الجنين المستقبل كثير البول في الكيس كثر النخط و"غياب" المئانة عند المعطي منقطع البول والذي يكون "عالقاً" وغير متحرك عند طرف المشيمة وجدار الرحم حيث تكون مثبتة بالأغشية الواقعة من الكيس الخالي من السائل الأمنيوسي.



شكل رقم ٣

حالة حادة لمتلازمة الإصفاق بين الجنينين عند عشرين أسبوع من الحمل. ويكون هناك زيادة نخط لدي الجنين المتلقي كثير البول بينما الجنين المعطي عديم البول يكون مثبت في المشيمة من خلال الأغشية المنهارة للكيس عديم السائل الأمنيوسي.

التوقع المبكر لمتلازمة الإصفاق بين الجنينين التوأمن

قد تظهر مظاهر التغيرات الهيموديناميكية في حالات الإصفاق بين الجنينين_التوأمن الـ(TTTS) الحادة من خلال المسح للأشعة فوق الصوتية في الأسابيع ١١-١٣⁺ من الحمل ، وتعد نسبة حدوث زيادة في الشفافية القفوية في واحد علي الأقل بين الأجنة التي تصاب بعد ذلك بـ (TTTS) هي حوالي ٣٠% وبالمقارنة بـ ١٠% في الأجنة التي لا تصاب بعد ذلك بـ (TTTS).

وهناك علامة أخرى للـ (TTTS) تظهر من خلال المسح فوق الصوتي المبكر وهي الانسياب غير الطبيعي لموجات الدوبلر في القناة لدي الجنين المتلقي .
ولا تعد العيوب المشتركة في الطول الرأسي العجزي دليلاً علي الإصابة بالـ (TTTS) لاحقاً.



شكل رقم ٤

حالة حمل توأمي بمشيمة واحدة في الأسبوع السادس عشر للحمل وهي مصابة بمتلازمة الإصفاق بين الجنينين التوأمين التي تظهر فيها أثناء الغشاء المشترك بين الجنينين والذي يشير إلي الكيس الأمنيوسي المتلقي والتفاعل المتزايد للسائل الأمنيوسي في الكيس المعطي (على الشمال) مع ال أشعة وأثناء الغشاء المشترك بين الجنينين حول طرف الجنين المعطي (علي اليمين). وبعد انثناء الغشاء الواقع بين الجنينين (شكل رقم ٤) العلاقة المبكرة لعدم تساوي حجم السائل الأمنيوسي نتيجة لمتلازمة الإصفاق بين الجنينين التوأمين (TTTS).

وفي حوالي ٣٠% لحالات الحمل التوأم ذو المشيمة الواحدة يحدث طي للغشاء عند الأسابيع ١٧-١٥ وفي حوالي نصف هذه الحالات تتطور الحالة إلي سلسلة من زيادة السائل الأمنيوسي وإنعدامه وفي النصف الآخر من الحالات يكون هناك حالة متوسطة من الـ (TTTS) تصاحبها إختلافات كبيرة في حجم السائل الأمنيوسي وحجم الجنين ويستمر ذلك طوال فترة الحمل. وفي حوالي ثلثي حالات الحمل التوأمي أحادي المشيمة لا يحدث طي للغشاء وفي هذه الحالات لا يكون هناك خطر التعرض للإجهاد أو الموت في فترة حوالي الولادة نتيجة للإصابة بالـ (TTTS).

إن أكثر العلامات وضوحاً لمتلازمة الإصفاق بين الجنينين ، والتي تظهر في حوالي ١% من حالات الحمل التوأمي أحادي اللاقحة ، هي وجود أحد الأجنة بدون قلب وقد سبب هذا النوع من الإضطراب بالتخلل الشرياني المعكوس لأن الآلية المتسببة في ذلك يعتقد أنها إضطرابات للتخلل الوعائي الطبيعي وتطور

الجنين المتلقي نتيجة لحدوث مفاعمت شريانية سرية عند الجنين الآخر المانح أو الذي يضخ الدم. ويتوفي حوالي ٥٠% من الأجنة المانحة نتيجة لفشل القلب الإحتقاني أو الولادة المبكرة ، ويحدث ذلك نتيجة لزيادة السائل الأمنيوسي. ويتوفي جميع الأجنة المشتركة في مصدر دموي واحد نتيجة لإصابتهم بالعديد من التشوهات المشتركة . و يتمثل العلاج في فترة ما قبل الولادة في سد تدفق الدم الواصل إلي الجنين الذي ليس لديه قلب عن طريق كي الحبل السري بمساعدة الموجات فوق الصوتية أو إستخدام اليزر لتجلط أوعية الحبل السري داخل بطن الجنين الذي يعاني من عدم وجود قلب وتجري تلك العملية في الأسبوع ١٦ من الحمل.

أهمية تحديد نوع المشيمة أثناء الحمل:

- إن نوع المشيمة , أكثر من نوع اللاقحة ، هو العامل المحدد لنتيجة الحمل.
- تزيد معدلات الإجهاض ، الوفاة في فترة حوالي الولادة ، الولادة المبكرة, القصور في نمو الجنين والتشوهات الحلقية لدي الجنين في حالات التوأم ذوي المشيمة الواحدة عنها في حالات التوأم ذوي المشيمتان.
- وفاة أحد الأجنة في حالة الجنينين ذوي المشيمة الواحدة يصاحبة فرصة عالية للموت المفاجئ أو حدوث إعاقة عصبية شديدة لدي الجنين الآخر.

العيوب الكروموسومية في الحمل متعدد الأجنة

يعتبر تشخيص عيوب الكروموسومات أثناء الحمل في حالات الحمل المتعدد أصعب منه في حالات الحمل أحادي الجنين ويرجع ذلك إلي سببين .
أولاً:- قد تؤدي طرق الإختبار إلي نتائج غير دقيقة أو قد تصاحبها خطورة التعرض للإجهاض .
ثانياً:- قد يكون الجنينان لا يعانيان من نفس الإضطراب وفي هذه الحالة يكون التخلص من أحد الجنينين هو الحل .
وقد نتج عن التخلص من أحد الأجنة حدوث إجهاض تلقائي أو ولادة مبكرة جداً وقد يحدث ذلك بعد شهور من القيام بعملية للتخلص من الجنين. ويرتبط خطر التعرض لهذه المضاعفات بعمر الحمل وقت القيام بعملية التخلص من الجنين المعيب.

ويشكل القيام بعملية التخلص من الجنين المعيب بعد ١٦ أسبوع من الحمل ثلاثة أضعاف نسبة الخطورة التي يتعرض لها الحمل عند القيام بتلك العملية قبل إتمام ١٦ أسبوع من الحمل ، و من الجنين المعيب وعمر الحمل عند الولادة.

ويعد القيام بسحب عينة من السائل السلي للجنين وسيلة يعتمد عليها للحصول علي النوع النووي للجنين ونسبة فقد الأجنة أثناء هذه العملية هي ٢%، وفي حالة أخذ عينة من الحمل المشيمي تعد نسبة فقد الجنين ١% ولكن في حوالي ١% من الحالات قد يحدث خطأ في التشخيص إما نتيجة سحب العينة من نفس المشيمة مرتان أو نتيجة حدوث خلط بين العينات . وتعد الميزة الأساسية للقيام بسحب عينة من الحمل المشيمي هي أنها تعطي نتائج مبكرة تسمح باتخاذ قرار أكثر صحة بشأن التخلص من أحد الأجنة.

القيام بالمسح وفقا لعمر الأم

في حالة الحمل ثنائي اللاقحة ، يعد مظهر التعرض للعيوب الكروموسومية المتعلقة بسن الأم لدي كلا الجنين التوأمن مساوي لخطر التعرض لتلك العيوب في حالات الحمل أحادية الجنين وبالتالي فإن فرصة تعرض جنين واحد من الأجنة في الحمل الثنائي ضعف تلك الفرصة في حالات الحمل أحادي الجنين. وبالإضافة إلي ذلك ، بما أن معدل حدوث حمل توأمي ثنائي اللاقحة يزيد بزيادة عمر الأم فإن نسبة وجود عيوب كروموسومية في الحمل التوأمي أعلى منه في حالات الحمل أحادي الجنين. وفي حالات الحمل ذو الجنين أحادي اللاقحة فإن نسبة تعرض لتلك العيوب تكون مساوية لتلك التي في الحمل أحادي الجنين. ويصاب الجنينان في الأغلبية العظمي من الحالات. إن نسبة وجود الأجنة ثنائية اللاقحة بالمقارنة بالأجنة أحادية اللاقحة في الشعوب القوقازية وهي حوالي ٢:١ وبالتالي فإن نسبة وقوع عيوب كروموسومية لدي واحد علي الأقل من الأجنة في الحمل ثنائي الأجنة يكون حوالي أكثر بـ ١,٦ في حالات الحمل أحادية الجنين.

وعند القيام بنصح الوالدين فمن الممكن إعطائها تقديرات أكثر دقة حول إصابة واحد أو كلا الجنين بتلك العيوب وفقاً لنوع المشيمة. ففي حالات التوائم ذوي المشيمة الواحدة، من الممكن أن ينصح الوالدين بأن الجنينان سوف يتأثران وأن نسبة الخطورة تساوي تلك الموجودة في حالات الحمل أحادية الجنين. أما في حالات الحمل ثنائي المشيمة ، فمن الممكن نصح الوالدين بأن نسبة التعرض لعيوب الكروموسومات بصورة غير متساوية بين الجنينين هي ضعف نسبة التعرض لتلك العيوب في حالات الحمل أحادي الجنين بينما يمكن الحصول علي نسبة إمكانية تعرض للجنين لتلك العيوب يمكن حسابها عن طريق مضاعفة نسبة

الخطورة الموجودة في حالات الحمل أحادية الجنين فمثلاً، ففي سيدة عمرها ٤٠ عاماً بإحتمال تعرض لتثلث الصبغيات ٢١ تقدر بـ ١% وفقاً لعمر الأم ، فإن نسبة تعرض أحد الجنينين في حالة الحمل ثنائي اللاقحة تعد واحد في الخمسين (واحد في المائة بالإضافة إلي واحد في المائة) بينما نسبة خطورة تعرض كلا الجنينين هي واحد في ١٠٠٠٠ (١ في الـ ١٠٠ × ١ في الـ ١٠٠٠) . وهذه النسبة تعد في الحقيقة تبسيط زائد لأنه علي عكس حالات الحمل أحادية المشيمة والتي دائماً ما تكون أحادية اللاقحة ، فإن حوالي ٩٠% فقط من حالات الحمل ثنائية المشيمة تكون ثنائية اللاقحة .

المسح من طرق الإستدلال ببيوكيميائية مصل الأم في الفصل الثاني من الحمل.

في حالات الحمل أحادية الجنين ، يمكن للمسح من أجل تشخيص تثلث الصبغيات ٢١ من خلال سن الأم وبيوكيميائية مصل الأم في الفصل الثاني للحمل ، تشخيص حوالي ٥٠ - ٧٠% في حالات تثلث الصبغيات ٢١ بنسبة خطأ ٥% فقط. أما في حالات الحمل ثنائية الجنين فإن متوسط قيمة دلالات مصل الأم ، مثل AFP ، hCG,β.hCG الحر والإنهيبين (أ) تعد ضعف الموجود في حالات الحمل أحادي الجنين. وعند أخذ ذلك في الاعتبار عند القيام بوضع النموذج الحسابي لتقدير نسبة الخطورة وجد أن القيام بمسح المصل الدموي للأم في حالات الحمل التوأمي من الممكن أن يسمح بالتعرف علي ٤٥% من حالات الإصابة وبنسبة ايجابية خاطئة تقدر بـ ٥%. إلا انه علي الرغم من أن الدراسات التوقعية قد تظهر أن المسح عن طريق المصل الدموي للأم يكون فعالاً في حالات الحمل التوأمي ، لا تزال هناك قضايا يجب محاولة حلها: (أ) معدل إكتشاف بنسبة خطأ قليلة خاصة وأن الفحص المتعمق في حالات الحمل متعدد الأجنة يعد أصعب منه في الحالات الأخرى (ب) في حالة ما إذا كانت نتيجة المسح ايجابية ، لا يوجد هناك أي علاقة دالة علي تحديد أي الجنينين مصاب بالمرض (ج) إذا كان الجنينان غير متساويان في العيوب الكروموسومية فإن معالجة الوضع عن طريق التخلص من أحد الأجنة الأكثر إصابة تحمل في طياتها مخاطرة متزايدة في الفصل الثاني من الحمل عنها في الفصل الأول.

المسح عن طريق قياس الشفافية القفوية للجنين

في حالات الحمل التوأمي ذو المشيمتين المنفصلتين ، فإن معدل إكتشاف التثلث الصبغي (٧٥% . ٨٠%) ونسبة نتيجة ايجابية خاطئة (٥% للجنين و ١٠% لكل حمل) مساوي للمعدل في حالات الحمل أحادي الجنين . وتحسب إمكانية الإصابة بمرض التثلث الصبغي

الخاصة بكل مريض عن طريق عمر الأم وقياس الشفافية القفوية. ويمكن القيام بمسح فعال وتشخيص سليم للعيوب الكروموسومية الرئيسية في الفصل الأول من الحمل إما يسمح بالقيام المبكر، وبالتالي الأكثر أماناً، بعملية التخلص من أحد الأجنة المصابة. ويعد من أهم مميزات المسح عن طريق الشفافية القفوية في حالات التوائم ذوي المشيمتين المنفصلتين، إنه عندما يكون هناك عدم تساوي في العيوب الكروموسومية لدى الجنين فإن تلك الطريقة تظهر دلالات في المسح بالموجات الصوتية يتضح من خلالها الجنين الغير طبيعي مما يساعد الوالدين علي القيام بالتخلص من الجنين المصاب.

وفي حالات الحمل التوأمي ذو المشيمة الواحدة، تعد نسبة الخطأ في نتيجة المسح بالشفافية القفوية (٨% لكل جنين و ١٤% لكل حمل) أعلى منها في حالات الحمل أحادي الجنين، لأن زيادة الشفافية القفوية تعد علامة مبكرة علي حدوث الـ TTS. وإن عدد الحالات التي تم فحصها يعد أقل بكثير من العدد الذي يسمح بإستنتاج محدد حول ما إذا كان القياس الأعلى أم الأدنى للشفافية القفوية (أم متوسط القياسين) هو الذي يجب إستخدامه في حساب نسبة التعرض لخطر الإصابة بنتائج الصبغيات ٢١.

المسح عن طريق قياس الشفافية القفوية للجنين وبيوكيميائية مصل الأم

في حالات الحمل التوأمي الطبيعي، بالمقارنة بالحمل أحادي الجنين، فإن متوسط الـ β -hCG و PAPP-A مصلى الدم للأم. والمعدل حسب وزن الأم - حوالي ٢٠٥ MOM. وفي حالات الحمل التوأمي المصابة بالتثلث الصبغي ٢١، فإن متوسط مستوي β -hCG الحر يعد أعلى بصورة كبيرة من الطبيعي ومتوسط الـ PAPP-A يعد أدنى من الطبيعي. ويمكن للمسح عن طريق الشفافية القفوية وبيوكيميائية مصلى الدم الخاص بالأم التعرف علي ٨٥-٩٠% من حالات التثلث الصبغي بنسبة نتيجة ايجابية خاطئة ١٠% فقط (بالمقارنة بنسبة نتيجة ايجابية خاطئة ٥% في حالات الحمل أحادي الجنين). ولا يرتبط نوع المشيمة بالإختلافات الهامة في قيم الـ hCG أو الـ PAPP-A الموجودة في دم الأم في الفصل الأول للحمل.

كيفية التعامل مع حالات الحمل التوأمي المصابة بعيوب كروموسومية

عندما يكون كلا الجنين غير طبيعيين فإن الوالدين يختاران إنهاء الحمل. أما في حالات الحمل التي يكون فيها أحد الأجنة فقط هو المصاب فهناك خياران: إما التخلص من الجنين المصاب أو الإحتفاظ بالحمل كما هو علي أن يتم التعامل مع الحالة المرضية بعد الولادة. وفي هذه الحالات يعتمد القرار بصورة رئيسية علي مقارنة الخطر المتعلق بعملية التضحية بأحد الجنين، والتي قد تتسبب في حدوث إجهاض وبالتالي وفاة الجنين الآخر الطبيعي أيضاً، بإحتمال تحمل عبء طفل معاق والعناية به.

وترتبط عملية التخلص من أحد الحنينين بعد ١٦ أسبوع من الحمل بتضاعف خطر الإجهاض التلقائي بثلاث مرات عنه في القيام بهذه العملية قبل الأسبوع الـ ١٦ من الحمل ، وهناك علاقة عكسية بين عمر الحمل عند عملية الإجهاض وعمر الحمل عند الولادة الطبيعية (Evans et al 1994) ومن الممكن أن تتسبب المشيمة الميتة للجنين التخلص منه في حدوث التهاب داخل الرحم والتي تتناسب مع حجم النسيج الميت وبالتالي عمر الحمل عند التخلص من ذلك الجنين . وقد يتسبب هذا الالتهاب في إفراز سيتوكينات وبروستوجلاندينات والتي قد تقوم بدورها بحدوث حركة الرحم لينقبض مما ينتج عنه حدوث إجهاض أو ولادة مبكرة.

وفي حالات الحمل التي لا تتساوى بها إصابه كلا الجنين بالتثلث الصبغي ٢١، فإن القرار عادة ما يكون التخلص من الجنين المصاب ، لان هذه الاجنة تعيش بعد الولادة عند التعامل معها بصورة صحيحة. وفي حالات الاصابة بعيوب اكثر خطورة ،مثل التثلث الصبغي ١٨ ،يموت حوالي ٨٥% من الاجنة المصابة داخل الرحم وهؤلاء الذين يولدون أحياء يموتون في خلال عام واحد من الولادة .وفي هذه الحالة الاخيرة ،يكون الاحتفاظ بالحمل والتعامل مع الجنين بعد الولادة هو القرار السليم الذي يجنب الحمل مخاطر التعرض لعملية التخلص من احد الاجنة .وهناك رأى آخر يرى أن حجم النسيج المشيمي الميت (وبالتالي خطر التعرض للإجهاض أو الولادة المبكرة) يقل إذا قمنا بالتخلص من الجنين المصاب عند الأسبوع الـ ١٢ ويعد أفضل من موت الجنين المصاب بالتثلث الصبغي ١٨ في مرحلة لاحقة من مراحل الحمل .

References

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In Pathology of Multiple Pregnancy. In Baldwin VJ (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp169-97.

Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. *N Eng J Med* 1973;288:1276-84.

Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. *Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy*. New York: Alan R. Liss, 1981, pp183-7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. *Ciba Found Symp* 1991;162:282-96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. *J Med Screen* 1998;5:3-4.

Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:90-4.

Fusi L, MacOharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. *Obstet Gynecol* 1991;78:517-22.

Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11-14 weeks? *Twin Res* 2000;3:65-70.

Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:824-9.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. *J Reprod Med* 2000;45:476-80.

Savvidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:228-31.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *BJOG* 1996a;103:999–1003.

Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. *BJOG* 1996b;103:887-90.

Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. *BJOG* 1997b;104:216-9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a;104:1203-7.

Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c;104:220-2.

Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a;91:82-5.

Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:324-27.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008-10.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421-3.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439-41.

Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276-80.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983;7:285-93.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:224-7.