# شیوه‌های تشخیص پیش از تولد

● **دکتر داریوش فرهود**
**متخصص ژنتیک، کلینیک ژنتیک، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه علوم پایه/ اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی ایران**

● **هانیه پورکلهر**
**کارشناسی ارشد ژنتیک، کلینیک ژنتیک**



## ❑ چکیده

تشخیص قبل از تولد (Diagnosis Prenatal) مطمئن‌ترین راه پیشگیری از بیماری‌های ژنتیک است که در بسیاری از کشورها مطرح بوده و طی چند سال گذشته با انجام به موقع این کار، از تولد نوزادان با بیماری‌های مختلف ارثی، مادرزادی و ژنتیک جلوگیری شده است. تشخیص قبل از تولد در واقع به کارگیری روش‌های تشخیصی مختلف جهت بررسی وضعیت جنین در دوران بارداری است، چرا که بیماری‌های ژنتیک پس از تولد عموماً قابل درمان نیستند. در واقع بسیاری از بیماری‌ها و سندرم‌های ژنتیک که هنگام تولد در جنین دیده می‌شوند (مادرزادی) مانند سندرم داون یا پس از تولد بروز پیدا می‌کنند. همچنین تالاسمی و هموفیلی به راحتی قبل از تولد قابل تشخیص می‌باشند.

امروزه با پیشرفت‌های به عمل آمده در ژنتیک مولکولی به طور بالقوه امکان تشخیص قبل از تولد تمامی بیماری‌های ژنتیک که ژن بیماری زا در آن‌ها شناسایی شده، فراهم آمده است. تشخیص قبل از تولد، امکان داشتن فرزند سالم را برای زوجینی که ناقل ژن‌های بیماری زا هستند، فراهم می‌کند.

به طور کلی به کمک روش‌های غیرتهاجمی همچون اولتراسونوگرافی (سه یا چهار بعدی)، بررسی سلول‌ها و DNA جنینی و همین طور بررسی خون مادر و ... بسیاری از موارد مشکوک تشخیص داده می‌شوند.

اما روش‌های تهاجمی تشخیص قبل از تولد، مستلزم دسترسی به نمونه جنینی است که از جمله این روش‌ها می‌توان به آمنیوسنتز، نمونه گیری از پرزهای جفتی (CVS) و بررسی روی جنین قبل از کاشت (PGD) در حاملگی‌های انجام شده با IVF اشاره کرد.



**کلمات کلیدی:** تشخیص پیش از تولد، سونوگرافی، آمنیوسنتز، cvs، غربالگری


## ❑ مقدمه

با پیشرفت قابل ملاحظه در زمینه تشخیص بیماری‌های ژنتیک، تغییر نگرش اجتماعی در تشکیل خانواده و تمایل به داشتن تعداد محدود فرزند، موجب شد تا طرز تفکری نو در احساس مسئولیت والدین در برابر سلامت جسمانی و ذهنی فرزندان ایجاد شود. در ابتدا، چون اکثر بیماری‌های ارثی درمان پذیر نبودند، پزشکان بر آن شدند تا از بروز این بیماری‌ها و معلولیت‌های ناشی از آن، تا حد زیادی




[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03 ]

جلوگیری کنند.

از آنجایی که بیماری‌های ژنتیکی شامل اختلالات کروموزومی، نقایص ژنی و آسیب رویان قابل درمان اساسی نیستند، لذا روش‌های پیشگیری از اهمیت خاصی برخوردارند. جمع آوری و تعیین فراوانی بیماری‌های کروموزومی و ژنی در ایران برای اولین بار در سال ۱۹۸۶ (۱۳۶۵ شمسی) انجام شد (فرهود و همکاران آزمایشگاه‌نیلو).

در سال ۱۹۳۴، تشخیص بالینی زود هنگام بسیاری از این بیماری‌ها امکان پذیر شد. اولین تشخیص پیش از تولد (آمنیوسنتز) توسط Fuchs و Riis در سال ۱۹۵۶ در مجله Nature گزارش شد. کشف آلفافیتوپروتئین (AFP) در سرم جنین، برای اولین بار توسط Bergstrand و Czar در سال ۱۹۵۶ ثبت شد. همچنین، Mohr در سال ۱۹۶۸ در حوزه اسکاندیناوی، مفهوم تشخیص ژنتیکی پیش از تولد را با استفاده از نمونه پرزهای بند ناف (CVS) معرفی کرد. نرخ موفقیت دستیابی به ماده کوریونی از نمونه بایوپسی ۹۶ درصد بود. تکامل سریع روش‌های سیتوژنتیک و پیشرفت و توسعه ژنتیک مولکولی کمک شایانی به کاهش تولدهای همراه با نقص ژنتیکی کرد (۱).

## ❑ لزوم انجام آزمایش‌های کامل پیش از بارداری

مادران می‌بایست برای اطمینان بیشتر و انجام تست‌های تکمیلی، در هفته‌های ۱۲-۱۰ بارداری برای نمونه برداری از جنین (cvs) و تشخیص پیش از تولد (PND) اقدام نمایند (۲).

هدف از تشخیص پیش از تولد، صرفاً شناسایی اختلالات در دوره جنینی و اجازه ختم بارداری در صورت یافتن نقصی در جنین نیست. بلکه تشخیص پیش از تولد محدوده‌ای از انتخاب‌های آگاهانه برای زوج‌های در معرض خطر به دنیا آوردن کودکی با نوعی اختلال را فراهم می‌کند.

## ❑ روش‌های تشخیص پیش از تولد

شیوه‌هایی که در حال حاضر برای تشخیص پیش از تولد به کار می‌روند شامل روش‌های غیرتهاجمی و نیز روش‌های تهاجمی می‌باشد.

شیوه‌های غیرتهاجمی شامل سرندگری سه ماهه اول و دوم بارداری، با استفاده از سرم مادر، سونوگرافی و جدا کردن سلول‌های جنینی از گردش خون مادر می‌باشد. شیوه‌های تهاجمی شامل آمنیوسنتز، نمونه برداری از پرزهای کوریونی، کوردوسنتز و همچنین تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی (PGD) هستند.

## ❑ روش‌های غیرتهاجمی

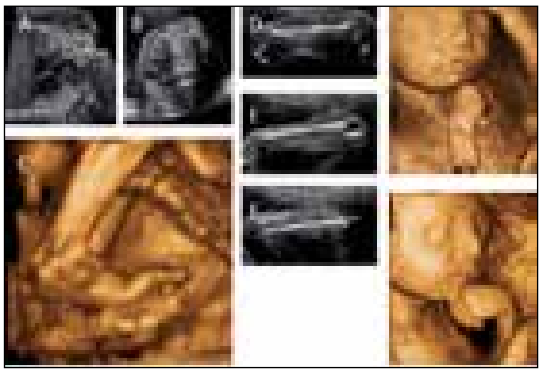
### ۱- اولترا ساوند

روش غیرتهاجمی، هیچ گونه زیانی برای مادر و جنین در بر ندارد. امواج رادیویی فرکانس بالا، برای تولید تصاویر قابل مشاهده، حاصل از الگوی بازتابی ایجاد شده به وسیله بافت و اندام‌های مختلف جنین درون رحم، مورد استفاده قرار می‌گیرد. جنین در حال تکامل، برای اولین بار در هفته ششم بارداری قابل مشاهده است. تشخیص اندام‌های داخلی اصلی، به منظور تعیین بسیاری از ناهنجاری طی هفته‌های ۲۰-۱۶ بارداری امکان پذیر است.

اگرچه بررسی اولتراسوند می‌تواند برای تعیین اندازه و موقعیت جنین کاملاً مفید باشد، ولی دارای محدودیت‌هایی در اندازه و موقعیت جفت، مقدار مایع آمنیونی و شکل ظاهری جنین می‌باشد. ناهنجاری‌های جزیی ممکن است حتی تا پس از تولد مشخص نشود.

سونوگرافی، اهمیت روز افزونی در تشخیص پیش از تولد، برای ارزیابی جنین و شناسایی ناهنجاری‌های ظاهری دارد. این روش تعیین دقیق سن جنین را مقدور می‌سازد، بارداری‌های چند قلویی را شناسایی می‌کند و قابلیت زنده بودن جنین را تأیید می‌نماید. حتی می‌توان از آن در سه ماهه دوم، برای تشخیص جنسیت جنین با دقت زیاد، استفاده کرد. سونوگرافی از روی شکم که شیوه مرسوم می‌باشد، امروزه با سونوگرافی از راه واژن، تکمیل می‌شود تا قابلیت حیات جنین و نیز سن بارداری ارزیابی شود. بررسی‌های پیشگیری کننده دراز مدت، نتوانسته‌اند مدرکی دال بر مضر بودن سونوگرافی، برای جنین یا مادر ارائه دهند (۳). (فرهود و همکاران آزمایشگاه نیلو).

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03 ]



**Sonographic prenatal diagnosis of Congenital Marfan Syndrome. 24w4d Ultrasound (4)**
**A: Left Ventricular Outflow Tract: no abnormalities of valvular roots noted at 24w4d, but appeared on following ultrasound at 28w4d. B: RV Outflow Tract. C: Arachnodactyly D: Right Femoral Length >95% E: Right Radial Length >95% F: Right Ulnar Length >95%. G/H: Fist clenching with thumb extending laterally.**

### ❑ ۲- سونوگرافی پیش از تولد؛ برای اختلالات تک ژنی

وقتی جنین در معرض خطر نوعی اختلال تک ژنی است که آزمایش ژنتیکی آن ممکن نیست یا غیر قابل دسترسی است، سونوگرافی ممکن است تنها شیوه مقدور تشخیص پیش از تولد باشد. به عنوان مثال، سندرم مکل-گرابر (Meckel-Gruber Syndrome) در حال حاضر صرفاً با سونوگرافی قابل تشخیص است. در برخی موارد که آزمایش DNA امکان پذیر است، اما نمونه خونی یا بافتی برای مطالعات DNA یا پروتئین در دسترس نیست، سونوگرافی تشخیصی می‌تواند مناسب باشد (۳).

### ❑ ۳- نمونه گیری خون مادری، برای بررسی DNA جنینی

پیشرفت‌هایی در فناوری‌های ژنومی، بحث استفاده از DNA آزاد موجود در گردش خون مادری، با منشأ جنینی از سال ۱۹۹۷ را مطرح کرده است. منشأ Cell Free Fetal DNA از سلول‌های تروفوبلاست جفت بوده و به دنبال پوسته ریزی، این سلول‌ها وارد گردش خون مادر شده و ۱۳-۳ درصد کل DNA آزاد موجود در گردش خون مادر را تشکیل می‌دهد (۵).

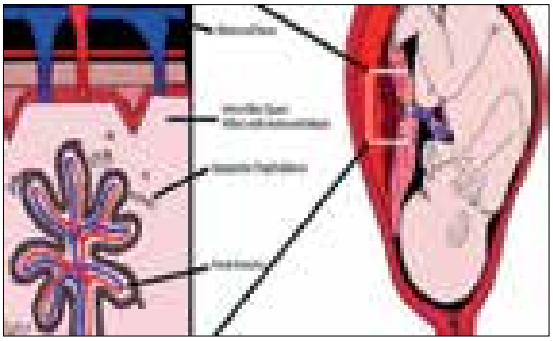
این تکنیک به منظور استفاده از سلول‌های جنینی است که از طریق پرزهای جفت، وارد گردش خون مادر شده‌اند. در این روش، به طور معمول تعداد بسیار کمی از سلول‌های جنینی، یا DNA آزاد سلولی جنین، وارد گردش خون مادری می‌شوند که برای انجام تست مثبت Kleihauer-Betke برای خونریزی جنینی- مادری کافی نیست. توالی یابی DNA سلولی، پلاسمای مادری (CFDNA: Cell Free DNA) می‌تواند آنیوپلوییدی اتوزومال جنینی را مشخص کند و خطرات بالقوه ای که روش‌های تهاجمی دارند در این روش دیده نمی‌شود (۵).

دورگه گیری فلورسنس درجا (FISH) تکنیک دیگری است که می‌تواند برای تشخیص کروموزومی در موارد خاص از سلول‌های جنینی، حاصل از خون مادر و تشخیص موارد آنیوپلوییدی، مانند تریزومی و منوزومی کروموزومی X به کار گرفته شود.

**اشکالات این روش عبارت‌اند از:** ۱- گرفتن مقدار کافی DNA جنینی، کار مشکلی است و ممکن است مقدار DNA گرفته شده برای تعیین آنومالی‌های کاریوتایپ جنینی یا ارزیابی ناهنجاری‌های دیگر کافی نباشد (۵). ۲- در بارداری‌های ۳ قلویی و یا سقط فراموش شده و از دست رفتن یکی از این قل ها، این تست توصیه نمی‌شود. ۳- امکان انجام تست، برای بارداری‌های دوقلو وجود دارد ولی امکان تعیین جنسیت برای دوقلوها همیشه ممکن نیست. ۴- این تست، آنومالی کروموزومی مثل آنیوپلوییدی بقیه کروموزوم‌ها، موزائیسم کروموزوم‌های ۱۳، ۱۸، ۲۱، تریپلوئیدی و آنومالی مادرزادی NTD و آنومالی‌های مولکولی را نمی‌تواند نشان دهد. ۵- این تست یک آزمایش تشخیصی نیست و در زمره آزمایش‌های غربالگری طبقه بندی می‌شود و برای تأیید آن در موارد

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03 ]

مثبت، حتماً می‌بایست آمنیوسنتز و یا CVS انجام شود.



### ❑ ۴- غربالگری سه تایی یا چهارتایی (Triple or Quadruple Screening)

ارزیابی ترکیب سرم مادری، ممکن است به افزایش حساسیت و دقت در تعیین ناهنجاری‌های جنینی کمک کند. تست کلاسیک سرندگری سه تایی، شامل آلفافیتوپروتئین (AFP) HCG-β و استریول (uE3) است که اگر به این مجموعه اینهیبین-A نیز افزوده شود، سرندگری از نوع چهارتایی خواهد بود (۶) (جدول ۱).

باید توجه داشت که سطوح ترکیبات فوق، به طور قابل ملاحظه‌ای در طی دوران بارداری، تغییر می‌کنند. بنابراین تفسیر مقادیر و اندازه گیری‌ها منوط به دانستن سن بارداری (یا سونوگرافی) صحیح می‌باشد در غیر این صورت ممکن است نتایج به اشتباه تفسیر شوند.

**جدول ۱. تغییرات شاخص‌های مورد بررسی در سرندگری چهارتایی در رابطه با ناهنجاری‌های جنینی**

| آسیب | AFP | βHCG | uE3 | Inhibin-A |
|---|---|---|---|---|
| نقص لوله عصبی | بالا | طبیعی | پایین | طبیعی |
| نقص تریزومی ۲۱ | پایین | بالا | پایین | بالا |
| نقص تریزومی ۱۸ | پایین | پایین | پایین | بالا |
| نقص تریزومی ۱۳ | پایین | پایین | پایین | بالا |
| نقص چندقلویی | بالا | بالا | طبیعی | طبیعی |
| نقص جنین مرده | بالا | پایین | پایین | پایین |
| نقص مول | پایین | خیلی بالا | پایین | طبیعی |

### ❑ آلفا- فیتوپروتئین سرم مادری (AFP)

جنین در حال تکامل، دو پروتئین خونی عمده دارد شامل: آلبومین و آلفافیتوپروتئین (AFP). چون بزرگسالان تنها آلبومین در خون خود دارند، تست AFP در سرم مادری، می‌تواند برای تعیین سطوح AFP جنین، به کار گرفته شود. در حالت طبیعی تنها مقدار ناچیزی از AFP از مایع آمنیونی به دست می‌آید که از جفت وارد خون مادر می‌شود. زمانی که نقص لوله عصبی در جنین وجود داشته باشد، مقدار بیشتری AFP وارد مایع آمنیونی و نیز سرم مادری می‌شود. نواقص لوله عصبی، شامل آنانسفالی و اسپینابیفیدا است. همچنین اگر جنین دارای نقص آمفالوسل و یا گاستروشز باشد، مقدار AFP جنینی بیشتری در خون مادر یافت می‌شود.

اندازه گیری AFP از سرم مادری، حساسیت بالایی بین

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03 ]

هفته‌های ۱۶ تا ۱۸ بـــارداری دارد، ولی بین هفته‌های ۱۰ تـــا ۲۲ بارداری هم می‌تواند انجام شـــود. ترکیب روش‌های ســـرندگری AFP و اولتراسونوگرافی، تقریباً برای تشخیص همه موارد آنانســـفالی و موارد زیادی از اسپینا بیفیدا به کار می‌رود. همچنیـــن اندازه گیری کاهش AFP در غربالگری ســـه ماهـــه اول و دوم، بـــرای تشـــخیص ســـندرم داون و تریزومی‌های دیگر بسیار کار گشا است (۷).

### ❑ β-HCG (Human Chorionic Gonadotropin) سرم مادری

از این آزمون، معمولاً برای تشـــخیص بارداری اســـتفاده می‌شود. در ابتدای بارداری (حدود یک هفته پس از لقاح و لانه گزینی جنین در رحم) تروفوبلاست، با تولید مقدار قابل توجهی بتا-HCG، تشـــخیص بـــارداری را ممکن می‌کند. بنابراین، با گذشـــت اولین دوره عـــادت ماهیانه، β-HCG در واقع به حدی افزایش می‌یابد که تســـت بارداری مثبت می‌شود، در حالی که مقدار β-HCG سرم مادری در موارد سقط جنین، یا بارداری خارج از رحم، کمتر خواهد بود.

پس از بـــارداری، در اواســـط دوره ســـه ماهگـــی دوم، بتا-HCG توأم با AFP به منظور سرندگیری ناهنجاری‌های ژنتیکی، به ویژه ســـندرم داون مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای مثال افزایش مقدار بتا-HCG همراه با کاهش AFP بیان گر سندرم داون اســـت. مقدار بالای HCG (بارداری مولار) بیماری‌های تروفوبلاســـتیک را نشـــان می‌دهد. عدم وجود جنیـــن در اولتراســـونوگرافی با وجـــود مقدار بالای HCG، نشان دهنده مول هیداتیفرم است (۸).

### ❑ استریول کنژوگه نشده (uE3) سرم مادری

مقدار اســـتریول در سرم مادری، بســـتگی به قابلیت زنده ماندن جنین، عملکرد صحیح جفت و سلامت مادر دارد. ماده پیش ساز استریول دهیدرواپی آندروسترون (DHEA) است که به وسیله غده‌های آدرنال جنین، ساخته می‌شود. این ماده در جفت به استریول متابولیزه می‌شود. سطوح استریول، در ســـه ماهه دوم، شاخص ســـلامت عمومی جنین خواهد بود. زمانی که جنین مبتلا به سندرم داون و یا هیپوپلازی توأم با آنانسفالی باشد، مقدار استریول کاهش می‌یابد (۹).

### ❑ Inhibin-A سرم مادری

اینهیبین، توســـط جفت و جســـم زرد، ترشح می‌شود. اینهیبیـــن A در ســـرم مادری، قابل اندازه گیری اســـت و افزایش آن در ارتباط بـــا تریزومی های ۱۸،۱۳ و ۲۱ مورد استفاده است (۱۰).

### ❑ روش‌های تهاجمی

ضرورت‌های تشـــخیص پیـــش از تولد بـــا آزمایش‌های تهاجمی:

- سن مادران از ۳۵ ســـالگی به بالا، خطر وجود اختلال کروموزومی در جنین را افزایش می‌دهد.
- فرزند قبلی دچار نوعی اختلال کروموزومی باشـــد که والدین ایـــن اختلال را ندارند و احتمـــال ظهور اختلال در فرزندان بعدی را افزایش می‌دهد.
- وجود اختلال ساختاری کروموزومی در یکی از والدین، که می‌تواند ناقل محسوب شود.
- ســـابقه خانوادگی یک اختلال ژنتیکـــی که با تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی یا DNA ممکن است تشخیص داده و یا رد شود. اکثر اختلالات این گروه ناشی از نقایص تک ژنی بوده و خطر عود آن‌ها ۲۵ یا ۵۰ درصد است.
- ســـابقه خانوادگی نوعی اختلال وابسته به جنس که هیچ آزمایش تشـــخیص اختصاصی پیش از تولـــد، برای آن وجود نداشته باشد.
- خطـــر نقص لوله عصبی، در این مـــوارد انجام آزمایش آمنیوسنتز، الزامی است.
- بـــرای پیشـــگیری از خطر احتمالی ســـقط جنین در روش‌هـــای تهاجمـــی (درCVS 2-1%، در آمنیوســـنتز 1-0/5%)، توصیه‌هـــای یاد شـــده در جدول ۲ بســـیار ضروری و کارآمد هستند.

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03 ]

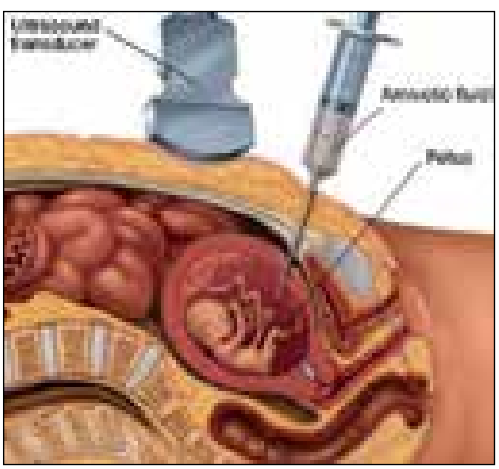
**جدول ۲: توصیه‌ها جهت جلوگیری از سقط (کلینیک ژنتیک فرهود)**

| |
|---|
| ۱- استراحت مطلق حداقل به مدت ۳ روز |
| ۲- داشتن یک همراه (مادر، خواهر، فرزند بزرگ یا همسر) در زمان استراحت مطلق |
| ۳- استفاده از داروی آنتی بیوتیک تجویز شده توسط پزشک به مدت ۳ روز |
| ۴- استفاده از قرص یا شیاف تجویز شده جهت جلوگیری از انقباضات رحمی و درد |
| ۵- برای مادران با گروه‌های خونی Rh منفی در صورت مثبت بودن گروه خونی همسر، تزریق آمپول روگام در ۲۴ ساعت اول پس از نمونه گیری |
| ۶- ادامه استفاده از داروهای تجویز شده توسط پزشک زنان (مانند ویتامین‌ها) |
| ۷- انجام استحمام در روز چهارم پس از نمونه گیری (دوش کوتاه ده دقیقه ای) |
| ۸- ادای نماز واجب در حالت خوابیده یا نشسته |
| ۹- خوردن غذای کم حجم و مقوی به مدت یک هفته پس از نمونه گیری |
| ۱۰- خوردن روزانه یک کاسه سوپ یا آش (بدون حبوبات) و روزانه دو لیوان شیر |
| ۱۱- انجام سونوگرافی سه/چهار بعدی در پایان هفته هجدهم برای بررسی آنومالی‌های احتمالی جنین |
| ۱۲- مرخصی استعلاجی به مدت پنج روز کاری پس از نمونه برداری |

## ❑ ۱-آمنیوسنتز

آمنیوسنتز یک روش تهاجمی است که در اتاق عمل جراحی‌های کوچک سرپایی، در فضایی کاملاً استریل، با کنترل سونوگرافی، یک سرنگ از فضای پایینی شکم مادر به داخل حفره رحم برده می‌شود. بهترین زمان انجام آمنیوسنتز، بین هفته‌های ۲۰-۱۵ بارداری است. البته همیشه انجام یک سونوگرافی همراه با آمنیوسنتز، به منظور تعیین سن بارداری، موقعیت جنین و جفت و تعیین مقدار مایع آمنیون ضروری است. در مایع آمنیون سلول‌های جنینی (که بیشتر حاصل ریزش پوست جنین است) وجود دارند که می‌توان آن‌ها را به منظور آنالیز کروموزومی، آنالیز بیوشیمیایی و حتی مولکولی، مورد استفاده قرار داد (۱۱).

میزان خطر در این روش بسیار پایین است، اما ممکن است موجب حساسیت Rh مادر شود. افزایش خطر سقط جنین، به دنبال آمنیوسنتز حدود ۰/۵ درصد بوده که به طور طبیعی مورد انتظار است. همچنین خطر سقط جنین برای مادران دارای Rh منفی (اگر پدر دارای Rh مثبت باشد) را می‌توان با تزریق آمپول روگام، برطرف کرد.



## ❑ موارد ضرورت انجام آمنیوسنتز

**سونوگرافی مشکوک به اختلالات مرتبط با بیماری‌های کروموزومی:** مانند افزایش ضخامت پشت گردن (NT) و کاهش برآمدگی استخوان بینی (NB)

- **آزمایش سرندگری مشکوک، با استفاده از بیومارکرها (دابل/ تریپل/ کوادرا)**
- **بارداری در سنین بالای ۳۵ سال:** زیرا با افزایش سن زوجین، خصوصاً سن مادر، احتمال ابتلای جنین به

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03 ]

معلولیت‌های جسمی و ذهنی از جمله سندرم داون، سندرم ترنر، کلاین فلتر و انواع دیگر اختلالات شمارشی کروموزومی، افزایش می‌یابد.

● **سابقه بیماری‌های کروموزومی در بارداری قبل (داشتن فرزند با سندرم داون، کلاین فلتر یا ترنر)**: در صورتی که زوجین دارای یک فرزند با اختلال کروموزومی شناخته شده و یا شناخته نشده و مادرزادی باشند، احتمال تکرار بروز بیماری در بارداری بعدی چند برابر می‌شود. از این رو در این موارد، توصیه می‌گردد زوجین پیش از اقدام به بارداری مجدد، جهت مشاوره ژنتیک مراجعه نموده و از چگونگی به ارث رسیدن بیماری و احتمال تکرار بروز آن در بارداری بعدی، آگاه شوند.

● **وجود اختلال کروموزومی در والدین**: در بسیاری از موارد وجود نقص کروموزومی مانند ترانسلوکاسیون متعادل، در والدین منجر به عارضه مشخصی در ایشان نمی‌شود، ولی خطر ابتلا در جنین وجود دارد. در این صورت لازم است وضعیت کروموزومی جنین مشخص شود.

● **سابقه سقط جنین یا مرده زایی در بارداری‌های پیشین**: مشخص شده که یکی از علل مهم سقط جنین، وجود اختلالات ژنتیکی و کروموزومی در جنین می‌باشد، به طوری که حدود ۳۰-۲۰ درصد از جنین‌های مبتلا به سندرم داون در مراحل اولیه بارداری (زیر سه ماه) سقط می‌شوند.

## ❑ مدت زمان انجام آزمایش

معمولاً ۲ تا ۳ هفته از زمان تحویل نمونه، مایع آمنیوتیک به آزمایشگاه است. با انجام تست سریع QF-PCR در مدت ۲-۱ روز کاری، وضعیت کروموزومی مشخص می‌گردد ولی نیازمند تأیید نهایی از طریق کاریوتایپ است. در صورت بارداری پیشرفته (هفته ۱۸) و نبودن فرصت انتظار برای دریافت تأیید نهایی آمنیوسنتز (۳ هفته)، انجام آزمایش MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) یا تکثیر پروب وابسته به الحاق چندتایی برای تأیید و انجام سقط شرعی (پیش از ۱۹ هفتگی) ضروری است.

## ❑ ۲- نمونه گیری از پرزهای کوریونی (CVS)

در این روش، سوند از روی شکم به داخل رحم و سپس به جفت در حال رشد، همراه با هدایت سونوگرافی، برده می‌شود. نوک سوند، سلول‌ها را از پرزهای جفت بر می‌دارد که در آزمایشگاه پس از جداسازی، مورد آزمایش قرار می‌گیرند که ۳-۲ هفته به طول خواهد انجامید.

متداول‌ترین کاربرد سلول‌های به دست آمده از پرزهای کوریونی، آنالیز کروموزومی به منظور تعیین کاریوتایپ جنین است. همچنین این سلول‌ها می‌توانند برای آنالیز بیوشیمیایی و مولکولی، در محیط کشت رشد داده شوند. این روش بین هفته‌های ۲۰-۱۰ بارداری (بهترین زمان هفته ۱۱)، قابل انجام است.

CVS به عنوان یک روش تهاجمی، میزان سقط جنین در آن ۰/۵ تا ۱ درصد بیشتر از روش آمنیوسنتز است. احتمال ایجاد حساسیت Rh برای مادر وجود دارد. امکان برداشت اشتباه سلول‌های مادری در پرزهای کوریونی به جای سلول‌های جنینی و در نتیجه اختلال در انجام آنالیز کروموزومی نیز وجود دارد که بسیار نادر است (۱۲). همچنین نمونه‌های CVS برای تشخیص بسیاری از بیماری‌های مولکولی تک ژنی تشخیص داده شده در والدین (ناقل بیماری) از جمله تالاسمی، دیستروفی عضلانی دوشن، آتروفی عضلانی- نخاعی یا SMA، ایکس شکننده و ... کاربرد دارد.

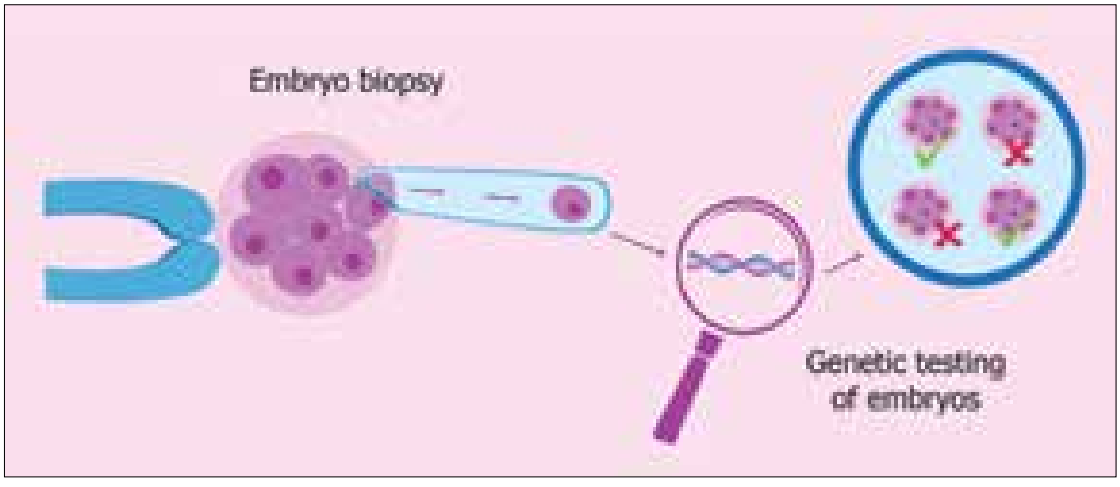
## ❑ ۳-کوردوسنتز (Cordocentesis)

کوردوسنتز، روشی است که برای به دست آوردن مستقیم نمونه خون جنینی از بند ناف که با هدایت سونوگرافی به کار می‌رود. نمونه خون جنینی صرفاً به چند روز کشت نیاز دارد تا سلول‌های مناسب برای تجزیه و تحلیل کروموزومی یا مطالعات خونی فراهم شوند. کوردوسنتز در مواردی به کار می‌رود که کشت سلول‌های مایع آمنیوتیک ناموفق بوده یا تشخیص DNA برای اختلالی که با آزمایش‌های بیوشیمیایی سلول‌های پلاسمای جنین امکان پذیر نیست. کوردوسنتز در هفته‌های ۲۱-۱۹ بارداری انجام می‌شود و میزان سقط در این روش نسبتاً بالا و حدود ۳-۲ درصد و شاید بیشتر است (۱۳).

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03 ]

### ❑ ۴- تشـــخیص ژنتیکی پیـــش از لانه گزینی (PGD)

PGD(Preimplantation Genetic Diagnosis) یا تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی تخمک لقاح یافته، در داخـــل رحم، روشـــی ترکیبی از فنـــاوری لقاح خارج از رحـــم (IVF: In Vitro Fertilization) و تشـــخیص ژنتیکی است. در این روش، نمونه تخم با اسپرم، در شرایط آزمایشـــگاهی مجاور می‌شوند. ســـه روز پس که رویان در مرحله مورولا (۸ سلولی) قرار گرفت، یک سلول از مجموعه ۸ سلولی توسط فرد متخصص، با کمک دستگاه‌های بسیار دقیق، بیوپسی شده (بلاستومر) و برای انجام تست ژنتیکی در اختیار آزمایشگاه ژنتیک قرار داده می‌شود. در نهایت اگر یک یا چند تخمک لقاح یافته از نظر تست‌های بررسی شده مطابق با درخواست خانواده بودند، به رحم مادر انتقال داده می‌شوند. کلیه مراحل IVF، در کلینیک‌های ناباروری انجام می‌گیرد (۱).




### ❑ انواع روش‌های PGD به قرار زیر می‌باشند:

**۱- (Fluorescence In Situ Hybridization) FISH:** ایـــن تکنیـــک بـــرای بررســـی جنیـــن از نظر ناهنجاری‌های کروموزومی (آنیوپلوئیدی) انجام می‌گیرد. در ایـــن روش، کروموزوم‌هـــا از لحاظ تعداد و جنســـیت بررســـی می‌شـــوند. در این روش همچنین تشـــخیص اختلالات شمارشی کروموزوم‌های ۱۳، ۱۸، ۲۱، X و Y امکان پذیر است (۱۴).

**۲-PCR (Polymerase Chain Reaction):** این روش براســـاس تکنیـــک واکنش زنجیـــره ای پلیمرازی (PCR) چنـــد مرحله ای انجـــام می‌گیرد. در این روش، جهش‌های بیماری زا، اختلالات ســـاختاری و شمارشی کروموزوم‌ها (تعداد کروموزوم‌های ۱۳، ۱۸، ۲۱، X و Y)، تعیین جنسیت، انگشـــت نگاری (Finger Printing) DNA و آزمـــون تعیین ابوت، جهت شناســـایی والد بیولوژیکی کودک، بررسی می‌شود (۱۴).

**۳-CGH (ComparativeGenomicHybridization):** تکنیک دورگه سازی ژنومی مقایسه ای، تکنیکی با قدرت تفکیک بالا برای بررسی حذف‌ها و یا اضافه شدگی‌ها در کل ژنوم و شناســـایی عدم تعادل کروموزومی است. این آزمایش را کاریوتیپ مولکولـــی می‌نامند و به ویژه برای شناسایی علت عقب ماندگی‌های ذهنی و یا ناهنجاری‌های مادرزادی کاربـــرد دارد. این آزمایش رفته رفته به عنوان آزمایش روتین در آزمایشـــگاه‌های سیتوژنتیک جایگزین روش‌هـــای قدیمی مطالعه کروموزمی و تعیین کاریوتیپ می‌شود (۱۴).



[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03 ]

**۴-SNP microarrays (Single Nucleotide Polymorphism)**: یک واریانت توالی DNA، در یک موقعیت یا جایگاه ویژه، در یک، دو یا سه نوکلئوتید روی کروموزوم‌های متفاوت درون یک جمعیت است. استفاده از نقشه‌های SNP همراه با انجام array SNP می‌تواند در شناسایی بیماری‌های ژنتیکی که دارای صفات فنوتیپی پیچیده‌ای هستند، کمک کننده باشد. در واقع SNP ها در تشخیص حذف‌ها و اضافه شدگی‌ها در ژنوم، استفاده می‌شوند. این مطالعات در زمینه‌های مختلفی می‌توانند مؤثر باشند مانند: تعیین ژنوتیپ، اندازه گیری احتمال ابتلا به برخی از بیماری‌ها، تخمین جهش در سلول‌های زایا و جهش‌های سوماتیک در سرطان‌ها، آنالیزهای پیوستگی ژنتیکی، تعیین کاهش چند تخمی بودن و بسیاری از موارد دیگر (۱۵).

**۵-CCS (Comprehensive Chromosome Screening):**
تکنولوژی‌های CCS یا غربالگری کل کروموزوم‌ها، شامل تکنیک‌های CGH, SNP microarray and qPCR که ابداع آن در پیشبرد تکنیک‌های سیتوژنتیک، دستاوردهای بسیار مهمی به دنبال داشت. از جمله دست‌یابی به اطلاعاتی که از طریق FISH امکان پذیر نبود را ممکن کرده است. این روش امکان شناسایی شباهت‌ها و ناشناخته‌های مربوط به بیماری‌های ژنتیکی جنین، مانند آنومالی کروموزومی و آنیوپلوئیدی در PGD و انتخاب جنین کامل برای تکنیک PGD را فراهم می‌کند (۱۵).

**۶-NGS (Next Generation Sequencing):**
روش توالی یابی اتومات شده سانگر (همان روش تجزیه شیمیایی) را امروزه به عنوان تکنولوژی توالی یابی نسل اول می‌شناسند و روش‌های پیشرفته تر را توالی یابی نسل جدید NGS می‌نامند که معمولاً به دو گروه نسل دوم و نسل سوم تقسیم می‌شوند. روش‌های توالی یابی نسل چهارم هم که هنوز در اول راه هستند، از تکنولوژی نانو و توالی یابی به کمک اگزونوکلئازها بهره برده و هنوز کارایی آن‌ها ارزیابی نشده است. از کاربردهای پیشرفته این تکنولوژی در سطح ژنوم توالی یابی denovo, توالی یابی مجدد کل ژنوم، بررسی جامع تمام SNPها، تغییرات ساختاری و تغییر در تعداد نسخه ژن‌ها، شناسایی چند شکلی‌ها و جهش‌های نقطه ای در سطح ترنسکریپتوم (بررسی بیان ژن‌ها، شناسایی جهش‌های سماتیک و شناسایی پردازش جایگزین، تعیین پروفایل بیان small RNA)، در سطح اپی ژنوم، تعیین فاکتورهای رونویسی و جایگاه RNAهای هدف مستقیم آن‌ها، پروفایل ژنومی اصلاحات مربوط به هیستون ها، الگوهای متیلاسیون DNA و پروفایل موقعیت قرارگیری نوکلئوزوم ها و در سطح متاژنوم (بررسی اثرات محیط و پاتوژن ها) را بر ژنوم انسان می‌توان نام برد (۱۵).

**۷-MLPA(Multiplex Ligation Probe Amplification):**
روش MLPA، روشی با کارایی بالا است برای مشخص کردن تعداد نسخه‌های ۴۰ تا ۵۰ توالی DNA ژنومی در یک واکنش که بر مبنای PCR چندتایی بوده و تا ۵۰ پروب را استفاده می‌کند. این تکنیک قادر است که در یک واکنش تا ۵۰ توالی DNA را آنالیز کرده و تنوع تعداد کپی‌های ژن‌های ویژه، شامل باز آرایی‌های کوچک درون ژنی را شناسایی کند. آزمون MLPA در طی چند سال اخیر، به طور وسیعی، تکنیک مورد استفاده آزمایشگاه‌های ژنتیکی جهت تشخیص مولکولی چندین بیماری بوده است. در این روش طی PCR، پروب های MLPA مکمل DNA هدف، بدون تکثیر نمونه DNA هدف، تکثیر می‌شوند. تشخیص پیش از تولد در این تکنیک، براساس استخراج و کشت پرزهای کوریونی (CV) یا نمونه مایع آمنیونی (AF) طی بارداری به دنبال بررسی کروموزومی، به طور وسیعی برای شناسایی تغییرات ژنتیکی جنین، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۶). بررسی del/dup در ژنوم، جهش‌های نقطه ای و پلی مورفیسم های (SNP's) شناخته شد. بررسی کمی mRNA، وضعیت متیلاسیون مناطق پروموتری و یا imprinted و بررسی DNA استخراج شده از بافت (paraffin imbedded یا formalin treated) از موارد کاربرد این تکنیک است (جدول ۲).

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03 ]

**جدول ۳. مقایسه بین آرایه MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification) و دیگر روش‌ها برای تشخیص حذف و اضافه‌ها (۱۶)**

| روش | نکات مثبت | نکات منفی |
|---|---|---|
| MLPA | مشخص کردن بازآرایی‌های کوچک<br>تا ۴۰ هدف<br>بازده بالا<br>کم هزینه | عدم تشخیص از دست رفتگی طبیعی کپی هتروزیگوسیتی<br>داشتن مشکلاتی با موزائیسم، هتروژنیتی تومور یا آلودگی با سلول‌های طبیعی |
| FISH | تشخیص بازآرایی‌های متعادل<br>تشخیص موزائیسم<br>توانایی تعیین هتروژنیتی کپی‌های چندگانه | عدم تشخیص از دست رفتگی طبیعی کپی هتروزیگوسیتی<br>عدم تشخیص بازآرایی‌های کوچک (برای مثال حذف‌های < 100kb یا مضاعف شدگی‌های > 500kb)<br>تعداد محدودی از هدف‌ها و بازده |
| Quantitative/ Sq-PCR | مشخص کردن بازآرایی‌های کوچک و حتی جهش‌های نقطه ای<br>توانایی تعیین کپی‌های چندگانه<br>کم هزینه | نیاز به تست بهینه سازی و کارایی<br>تعداد محدود هدف<br>داشتن مشکلاتی با موزائیسم، هتروژنیتی تومور یا آلودگی با سلول‌های طبیعی |
| Southern blot | مشخص کردن بازآرایی‌های کوچک<br>مشخص کردن موزائیسم | عدم تشخیص از دست رفتگی طبیعی کپی هتروزیگوسیتی<br>غیرکمی<br>پر زحمت و وقت گیر<br>تعداد محدودی از هدف‌ها و بازده |
| CGH array | مشخص کردن بازآرایی‌های خیلی کوچک<br>توانایی بررسی کل ژنوم<br>هزینه کم به ازای هر قطعه داده | عدم تشخیص از دست رفتگی طبیعی کپی هتروزیگوسیتی<br>معرف‌ها و تجهیزات پرهزینه<br>بازدهی کم |
| SNP array | توانایی تعیین هتروژنیتی کپی‌های چندگانه<br>توانایی بررسی کل ژنوم<br>هزینه کم به ازای هر قطعه داده | عدم تشخیص بازآرایی‌های کوچک (برای مثال حذف‌های یا مضاعف شدگی‌های< 100kb)<br>معرف‌ها و تجهیزات پرهزینه<br>بازدهی کم |

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03 ]

## References


1- Woo J. 2017. A Short History of Amniocentesis, Fetoscopy and Chorionic Villus Sampling.

2- Kanavakis E, Treager-Synodinos J. 2002. Preimplantation genetic diagnosis in clinical practice. J Med Genet;39:6-11.

3- Mills P, W.Bornick P, Morales W.J, Allen M, et all. 2001. Ultrasound Prenatal Diagnosis of Fetus in Fetu. Ultrasound Obstet Gynecol; 18:69-71.

4- Bender R, Hwang J. 2012. Sonographic prenatal diagnosis of congenital Marfan syndrome. Preceedings in obstetrics and Genecology 2(4):40.

5- Liao G.J.W, Gronowski AM, Zhao Z. 2014. Non-invasive prenatal testing using cell-free fetal DNA in maternal circulation. Clinica Chimica Acta 428: 44–50.

6- SeyyedKavoosi E, Younessi S, Farhud D.D. 2015. Screening of fetal chromosome aneuploidies in the first and second trimester of 125,170 iranian pregnant women. Iran J Public Health: 791-796.

7- Peter M. Layde MD, Stephen D. Von Allmen MA, Godfrey P, Oakley JR. 1979. Maternal Serum Alpha-Fetoprotein Screening: A Cost-Benefit Analysis. Ajph June; 69.

8- Spencer K, Ong C, Liao A, Papademetriou D, Nicolaides K. 2000. The in uence of fetal sex in screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency, maternal serum freeb-hCG and PAPP-A at 10±14 weeks of gestation. Prenat Diagn; 20: 673±675.

9- Haddow JE et al. 1998. Screeming of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. NEJM 338(14):955-961.

10- Spencer K, Cowans N. J, Nicolids K. H. 2008. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol; 32: 622–626.

11- Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP, 2008. Revisiting the fetal loss rate after second trimester genetic amniocentesis: a single center`s 16-year experience. Obstet Gynecol; 111:589-95.

12- Jackson LG, Zachary LM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, et all. 1992. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic- villus sampling. The U.S National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. N Engl J Med; 327:594-8.

13- Budau Gh, Anastasiu D, Muresan C, Ardelean C. 2008. Cordocentesis in prenatal diagnosis-case report. Experimental Medical & Surgical Research; 100-104.

14- Dreesen J, Destouni A, Kourlaba G, Degn B, Mette WC, Carvalho F, et al., 2013. Evaluation of PCR-based preimplantation genetic diagnosis applied to monogenic diseases: a collaborative ESHRE PGD consortium study. Eur J Hum Genet; 22:1012–8.

15- Dahdouh E, Balayla J, Audibert f. 2015. Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. Obstet Gynaecol Can; 37(5):451–463.

16- Stuppia L, Antonucci I, Palka G, Gata V. (2012). Use of the MLPA Assay in the Molecular Diagnosis of Gene Copy Number Alterations in Human Genetic Diseases. Int. J. Mol. Sci: 3245-3276.


[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03 ]