

## تست‌های تشخیص پیش از تولد بیماری‌های ژنتیکی: مقاله مروری

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۶/۲۳ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۶/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۱/۲۰ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۱/۳۰

هدف تشخیص پیش از تولد شامل شناسایی اختلالات دوره جنینی، ایجاد محدوده‌ای از انتخاب‌های آگاهانه و همچنین ایجاد آمادگی برای زوج‌هایی است که در معرض خطر به‌دنیا آوردن کودکی با نوعی اختلال هستند. هدف این مقاله، بررسی تمامی آزمون‌ها در جهت تعیین بهترین تستی است که کمترین خطر و بالاترین حساسیت را داشته باشد. تست‌های غربالگری (آزمایش خون مادر و سونوگرافی سه ماهه اول و دوم بارداری) شامل تست افراد بیمار بدون نشانه‌ای است که میزان ابتلای پایینی دارند. این تست‌ها در طی مراحل اولیه بارداری انجام شده و احتمال ابتلا به بیماری‌های ژنتیکی تخمین زده می‌شود. تست‌های تشخیصی، تست‌های تهاجمی شامل آمنیوسنتز (جهت کاریوتایپ)، نمونه‌گیری از پرزهای کوریونی، کوردوستز، تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی، روش تکثیر پروب وابسته به الحاق چندتایی، تکنیک دورگه‌سازی ژنومی مقایسه‌ای، توالی‌یابی نسل اول، دو رگ‌گیری فلونورسانس درجا و واکنش زنجیره‌ای پلیمرز فلورسانس کمی و همچنین تست‌های غیرتهاجمی شامل اولتراسوند، سونوگرافی پیش از تولد، بررسی DNA آزاد جنینی، غربالگری سه‌تایی و چهارتایی را در بر می‌گیرد. این تست‌ها مشمول بیمارانی می‌شود که دارای علائم ظاهری بوده و جواب تست‌های مرحله اول آن‌ها مثبت بوده است. تست‌های غیرتهاجمی، هر دو ویژگی‌های تست‌های غربالگری و تشخیصی را در برمی‌گیرد، ولی در حال حاضر، تست‌های غربالگری بیشتر مورد توجه هستند. تست‌های تهاجمی دارای حساسیت و درجه اختصاصی بودن بالایی برای مشخص کردن تمامی ناهنجاری‌های ساختاری کروموزومی و شمارشی از جمله تریزومی، ۱۳، ۱۸ و ۲۱ و همچنین تست‌های DNA در زنان گروه خطر است.

**کلمات کلیدی:** تست‌های تشخیصی، بیماری‌های ژنتیکی، تشخیص پیش از تولد، تست‌های غربالگری.

زهرا آریان<sup>۱\*</sup>

عاتکه بهادری<sup>۲</sup>

داریوش فرهود<sup>۳</sup>

۱- گروه ژنتیک پزشکی، کلینیک ژنتیک، تهران، ایران.

۲- گروه فیزیولوژی، پردیس علوم، دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات زیست فناوری کاربردی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۴- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، میدان ولیعصر، ضلع جنوب غربی بلوار کشاورز، شماره ۲۲.

تلفن: ۸۹۰۹۷۸۴-۰۲۱

E-mail: zahra.aryan@alumni.ut.ac.ir

معرض خطر نوعی اختلال تک‌زنی است که ضایعه ژنتیکی آن ناشناخته می‌باشد، سونوگرافی ممکن است گاهی تنها شیوه مقدر تشخیص پیش از تولد باشد. به‌عنوان نمونه، سندرم Meckel-Gruber در حال حاضر تنها با سونوگرافی قابل تشخیص است. در برخی موارد که تست DNA امکان‌پذیر است، اما نمونه خونی یا بافتی برای مطالعات DNA یا پروتیین در دسترس نیست، سونوگرافی تشخیصی می‌تواند مناسب باشد.<sup>۴</sup> پیشرفت‌هایی در فناوری‌های ژنومی، بحث استفاده از DNA آزاد موجود در گردش خون مادری، با منشأ جنینی از سال ۱۹۹۷ مطرح کرده است. منشأ DNA آزاد در پلاسمای مادری از سلول‌های

تکامل سریع روش‌های سیتوژنتیک و پیشرفت و توسعه ژنتیک مولکولی کمک شایانی به کاهش تولدهای همراه با نقص ژنتیکی کرد.<sup>۱</sup> مادران می‌بایست برای اطمینان بیشتر و انجام تست‌های تکمیلی، در هفته‌های ۱۰ تا ۱۲ بارداری برای نمونه‌گیری از جنین و تشخیص پیش از تولد اقدام نمایند.<sup>۲</sup> 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 پیشگیری‌کننده درازمدت، نتوانسته‌اند مدرکی دال بر مضر بودن سونوگرافی، برای جنین یا مادر ارائه دهند.<sup>۳</sup> وقتی جنین در

با آنانسفالی باشد، مقدار استریول کاهش می‌یابد.<sup>۹</sup> اینهمین، توسط جفت و جسم زرد، ترشح می‌شود. اینهمین A در سرم مادری قابل اندازه‌گیری است و افزایش آن در ارتباط با تریزومی‌های ۱۳، ۱۸ و ۲۱ مورد استفاده است.<sup>۱۰</sup> آمنیوستز یک روش تهاجمی است که در اتاق عمل جراحی‌های کوچک سرپایی، در فضایی استریل، یک سرنگ از فضای پایینی شکم مادر به داخل حفره رحم برده می‌شود. بهترین زمان انجام آمنیوستز، بین هفته‌های ۲۰-۱۵ بارداری است. البته همیشه انجام یک سونوگرافی همراه با آمنیوستز، 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.<sup>۱۱</sup> در روش نمونه‌گیری از پرزهای کوریونی، سوند از روی شکم به داخل رحم و سپس به جفت در حال رشد، همراه با هدایت اولتراسوند، برده می‌شود. نوک سوند، سلول‌ها را از پرزهای جفت بر می‌دارد که در آزمایشگاه پس از جداسازی، مورد آزمایش قرار می‌گیرند که دو تا سه هفته به طول خواهد انجامید. متداول‌ترین کاربرد سلول‌های به‌دست‌آمده از پرزهای کوریونی، آنالیز کروموزومی به منظور تعیین کاروتایپ جنین است. همچنین این سلول‌ها می‌توانند برای آنالیز بیوشیمیایی و مولکولی، در محیط کشت رشد داده شوند. این روش بین هفته‌های ۱۰ تا ۲۰ بارداری (بهترین زمان هفته ۱۱)، قابل انجام است. نمونه‌گیری پرزهای کوریونی به‌عنوان یک روش تهاجمی، میزان سقط جنین در آن ۱-۰/۵٪ بیشتر از روش آمنیوستز است. احتمال ایجاد حساسیت Rh برای مادر وجود دارد. امکان برداشت اشتباه سلول‌های مادری در پرزهای کوریونی به‌جای سلول‌های جنینی و در نتیجه اختلال در انجام آنالیز کروموزومی نیز وجود دارد که بسیار نادر است.<sup>۱۲</sup> کوردوستز روشی است که برای به‌دست آوردن مستقیم نمونه خون جنینی از بند ناف که با هدایت سونوگرافی به‌کار می‌رود. نمونه خون جنینی صرفاً به چند روز کشت نیاز دارد تا سلول‌های مناسب برای تجزیه و تحلیل کروموزومی یا مطالعات خونی فراهم شوند. کوردوستز در مواردی به‌کار می‌رود که کشت سلول‌های مایع آمنیوتیک ناموفق بوده یا تشخیص DNA برای اختلالی که با تست‌های بیوشیمیایی سلول‌های پلاسمای جنین امکان‌پذیر نیست. کوردوستز در هفته‌های ۲۱-۱۹ بارداری انجام می‌شود و میزان سقط در این روش به‌نسبت بالا و حدود ۳-۲٪ و شاید

تروفوبلاست جفت بوده و به‌دنبال پوسته‌ریزی این سلول‌ها وارد گردش خون مادر شده و ۳ تا ۱۳٪ کل DNA آزاد موجود در گردش خون مادر را تشکیل می‌دهد.<sup>۹</sup> این تکنیک به‌منظور استفاده از سلول‌های جنینی است که از طریق پرزهای جفت، وارد گردش خون مادر شده‌اند. در این روش، به‌طور 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. توالی‌یابی DNA سلولی آزاد پلاسمای مادری می‌تواند آنیوپلویدی اتوزومال جنینی را مشخص کند و خطرات بالقوه‌ای که روش‌های تهاجمی دارند در این روش دیده نمی‌شود.<sup>۹</sup> ارزیابی ترکیب سرم مادری، ممکن است به افزایش حساسیت و دقت در تعیین ناهنجاری‌های جنینی کمک کند. تست کلاسیک سرندگری سه‌تایی، شامل آلفا-فیتوپروتئین، Beta-human chorionic gonadotrophin (βhCG) و استریول کنژوگه نشده است که اگر به این مجموعه اینهمین A نیز افزوده شود، سرندگری از نوع چهارتایی خواهد بود<sup>۱</sup> اندازه‌گیری آلفا-فیتوپروتئین از سرم مادری، حساسیت بالایی بین هفته‌های ۱۶ تا ۱۸ بارداری دارد، ولی بین هفته‌های ۱۰ تا ۲۲ بارداری هم می‌تواند انجام شود. ترکیب روش‌های سرندگری آلفا-فیتوپروتئین و اولتراسونوگرافی، کمابیش برای تشخیص همه موارد آنانسفالی و موارد زیادی از اسپینابیفیدا به‌کار می‌رود. همچنین اندازه‌گیری کاهش آلفا-فیتوپروتئین در غربالگری سه ماهه اول و دوم، برای تشخیص سندرم داون و تریزومی‌های دیگر بسیار کارگشا است.<sup>۶</sup> پس از بارداری، در اواسط دوره سه ماهگی دوم، βhCG همراه با آلفا-فیتوپروتئین به‌منظور سرندگیری ناهنجاری‌های ژنتیکی، به‌ویژه سندرم داون مورد استفاده قرار می‌گیرد. به‌عنوان نمونه افزایش مقدار βhCG همراه با کاهش آلفا-فیتوپروتئین بیانگر سندرم داون است. مقدار بالای HCG (بارداری مولار) بیماری‌های تروفوبلاستیک را نشان می‌دهد. عدم وجود جنین در اولتراسونوگرافی با وجود مقدار بالای HCG، نشان‌دهنده مول هیداتیدفرم است.<sup>۸</sup> مقدار استریول در سرم مادری، بستگی به قابلیت زنده ماندن جنین، عملکرد صحیح جفت و سلامت مادر دارد. ماده پیش‌ساز استریول، دهیدرواپی آندروسترون است که به‌وسیله غده‌های آدرنال جنین، ساخته می‌شود. این ماده در جفت به استریول متابولیزه می‌شود. سطوح استریول، در سه ماهه سوم، شاخص سلامت عمومی جنین خواهد بود. زمانی که جنین مبتلا به سندرم داون و یا هیپوپلازی همراه

باشند مانند تعیین ژنوتیپ، اندازه‌گیری 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.<sup>۱۵</sup> تکنولوژی‌های غربالگری کل کروموزوم‌ها، شامل تکنیک‌های دورگه‌سازی ژنومی مقایسه‌ای، چندشکلی نوکلئوتیدی Microarray و qPCR که ابداع آن در پیشبرد تکنیک‌های سیتوژنتیک، دستاوردهای بسیار مهمی به دنبال داشت. از جمله دست‌یابی به داده‌هایی که از طریق دورگه‌گیری فلورسانس درجا امکان‌پذیر نبود، را ممکن کرده است. این روش امکان شناسایی شباهت‌ها و ناشناخته‌های مربوط به بیماری‌های ژنتیکی جنین، مانند آنومالی کروموزومی و آنیوپلویدی در تشخیص پیش از تولد و انتخاب جنین کامل برای این تکنیک را فراهم می‌کند. روش توالی‌یابی اتومات شده سانگر (همان روش تجزیه شیمیایی) را امروزه به‌عنوان تکنولوژی توالی‌یابی نسل اول می‌شناسند و روش‌های پیشرفته‌تر را توالی‌یابی نسل جدید می‌نامند که به‌طور معمول به دو گروه نسل دوم و نسل سوم تقسیم می‌شوند. روش‌های توالی‌یابی نسل چهارم هم که هنوز در اول راه هستند، از تکنولوژی نانو و توالی‌یابی به‌کمک اگزونوکلازها بهره برده و هنوز کارایی آن‌ها ارزیابی نشده است. از کاربردهای پیشرفته این تکنولوژی در سطح ژنوم توالی‌یابی از نو، توالی‌یابی دوباره کل ژنوم، بررسی جامع تمام چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی‌ها، تغییرات ساختاری و تغییر در تعداد نسخه ژن‌ها، شناسایی چندشکلی‌ها و جهش‌های نقطه‌ای در سطح ترنسکرپتوم (بررسی بیان ژن‌ها، شناسایی جهش‌های سوماتیک و شناسایی پردازش جایگزین، تعیین پروفایل بیان RNA کوچک)، در سطح اپی‌ژنوم، تعیین فاکتورهای رونویسی و جایگاه RNAهای هدف مستقیم آن‌ها، پروفایل ژنومی اصلاحات مربوط به هیستون‌ها، الگوهای متیلاسیون DNA و پروفایل موقعیت فرارگیری نوکلئوزوم‌ها و در سطح متاژنوم (بررسی اثرات محیط و پاتوژن‌ها) را بر ژنوم انسان می‌توان نام برد.<sup>۱۶</sup> روش تکثیر پروب وابسته به الحاق چندتایی، روشی با کارایی بالا است برای مشخص کردن تعداد نسخه‌های ۴۰ تا ۵۰ توالی DNA ژنومی در یک واکنش که بر مبنای واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی 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 بازاری‌های کوچک درون‌ژنی را شناسایی کند. آزمون تکثیر پروب وابسته به الحاق چندتایی

بیشتر است.<sup>۱۳</sup> تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی تخمک لقاح‌یافته، در داخل رحم، روشی ترکیبی از فناوری لقاح خارج از رحم و تشخیص ژنتیکی است. در این روش، نمونه تخم با اسپرم، در شرایط آزمایشگاهی مجاور می‌شوند. پس از سه روز که رویان در مرحله مورولا (هشت سلولی) قرار گرفت، یک سلول از مجموع هشت سلولی توسط فرد متخصص، با کمک دستگاه‌های بسیار دقیق، بیوپسی شده (بلاستوم) و برای انجام تست ژنتیکی در اختیار آزمایشگاه ژنتیک قرار داده می‌شود. در نهایت اگر یک یا چند تخمک لقاح‌یافته از نظر تست‌های بررسی شده مطابق با درخواست خانواده بودند، به رحم مادر انتقال داده می‌شوند. تمامی مراحل لقاح خارج از رحم، در کلینیک‌های ناباروری انجام می‌گیرد.<sup>۱</sup> تکنیک دورگه‌سازی فلوسنت درجا برای بررسی جنین از نظر ناهنجاری‌های کروموزومی (آنیوپلویدی) انجام می‌گیرد. در این روش، کروموزوم‌ها از لحاظ تعداد و جنسیت بررسی می‌شوند. در این روش همچنین تشخیص اختلالات شمارشی کروموزوم‌های ۱۳، ۱۸، ۲۱، X و Y امکان‌پذیر است.<sup>۱۴</sup> تکنیک واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی در چند مرحله انجام می‌گیرد. در این روش، جهش‌های بیماری‌زا، اختلالات ساختاری و شمارشی کروموزوم‌ها (تعداد کروموزوم‌های ۱۳، ۱۸، ۲۱، X و Y)، تعیین جنسیت، انگشت‌نگاری DNA و آزمون تعیین ابوت، جهت شناسایی والد بیولوژیکی کودک، بررسی می‌شود. دورگه‌سازی ژنومی مقایسه‌ای تکنیکی با قدرت تفکیک بالا برای بررسی حذف‌ها و یا اضافه‌شدگی‌ها در کل ژنوم و شناسایی عدم تعادل کروموزومی است. این تست را کاربوتیپ مولکولی می‌نامند و به‌ویژه برای شناسایی علت عقب‌ماندگی‌های ذهنی و یا ناهنجاری‌های مادرزادی کاربرد دارد. این آزمون رفته‌رفته به‌عنوان تست روتین در آزمایشگاه‌های سیتوژنتیک جایگزین روش‌های قدیمی مطالعه کروموزومی و تعیین کاربوتیپ می‌شود.<sup>۱۴</sup> چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی یک وارپانت توالی DNA، در یک موقعیت یا جایگاه ویژه، در یک، دو یا سه نوکلئوتید روی کروموزوم‌های متفاوت درون یک جمعیت است. استفاده از نقشه‌های چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی همراه با انجام چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی Microarray می‌تواند در شناسایی بیماری‌های ژنتیکی که دارای صفات فنوتیپی پیچیده‌ای هستند، کمک‌کننده باشد. در واقع چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی‌ها در تشخیص حذف‌ها و اضافه‌شدگی‌ها در ژنوم، استفاده می‌شوند. این مطالعات در زمینه‌های مختلفی می‌توانند موثر

اگرچه تست‌های غیرتهاجمی نسبت به سایر تست‌های غربالگری دارای نتایج مثبت کاذب و منفی کاذب کمتری می‌باشد اما تست‌های تهاجمی دارای حساسیت و درجه‌ی اختصاصی بودن بالایی نسبت به تست‌های غیرتهاجمی هستند و برای تشخیص ناهنجاری‌های ژنتیکی پیش از رسیدن به سه ماهه دوم بارداری در افراد با خطر بالا به‌کار می‌رود. همچنین، تست‌های تهاجمی به‌دلیل داشتن ویژگی‌های تست‌های غربالگری و تشخیصی و کم‌هزینه‌تر بودن، بیشتر مورد توجه هستند. تست‌های تهاجمی به‌طور معمول برای مشخص کردن تمامی ناهنجاری‌های ساختاری کروموزومی و شمارشی در افراد پرخطر، کاربرد فراوانی دارد.

در طی چند سال اخیر، به‌طور وسیعی، تکنیک مورد استفاده آزمایشگاه‌های ژنتیکی جهت تشخیص مولکولی چندین بیماری بوده است. در این روش، طی واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی، پروب‌های تکثیر پروب وابسته به الحاق چندتایی مکمل DNA هدف، بدون تکثیر نمونه DNA هدف، تکثیر می‌شوند. تشخیص پیش از تولد در این تکنیک، براساس استخراج و کشت پرزهای کوریونی یا نمونه مایع آمنیونی طی بارداری به‌دنبال بررسی کروموزومی، به‌طور وسیعی برای شناسایی تغییرات ژنتیکی جنین مورد استفاده قرار می‌گیرد. دو محدودیت اصلی این روش، یکی خطر سقط جنین مربوط به روند ستنز پرزها یا آمنیوستنز و دیگری زمان انتظار مورد نیاز برای آنالیز و کشت نمونه‌ها است.<sup>۱۶</sup>

## References

1. Woo J. A Short History of Amniocentesis, Fetoscopy and Chorionic Villus Sampling. *History Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2017.
2. Kanavakis E, Treager-Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis in clinical practice. *J Med Genet* 2002;39(1):6-11.
3. Mills P, Bomick PW, Morales WJ, Allen M, Gilbert-Barness E, Johnson PK, et al. Ultrasound prenatal diagnosis of fetus in fetu. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(1):69-71.
4. Bender RM, Hwang J. Sonographic prenatal diagnosis of congenital Marfan syndrome. *U Iowa Proc Obstet Gynecol* 2012;2(4):40.
5. Liao GJ, Gronowski AM, Zhao Z. Non-invasive prenatal testing using cell-free fetal DNA in maternal circulation. *Clin Chim Acta* 2014;428:44-50.
6. Seyyed Kavosi E, Younessi S, Farhud DD. Screening of Fetal Chromosome Aneuploidies in the First and Second Trimester of 125,170 Iranian Pregnant Women. *Iran J Public Health* 2015;44(6):791-6.
7. Layde PM, von Allmen SD, Oakley GP Jr. Maternal serum alpha-fetoprotein screening: a cost-benefit analysis. *Am J Public Health* 1979;69(6):566-73.
8. Spencer K, Ong CY, Liao AW, Papademetriou D, Nicolaides KH. The influence of fetal sex in screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20(8):673-5.
9. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998;338(14):955-61.
10. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(5):622-6.
11. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16-year experience. *Obstet Gynecol* 2008;111(3):589-95.
12. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, et al. 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* 1992;327(9):594-8.
13. Budau Gh, Anastasiu D, Muresan C, Ardelean C. Cordocentesis in prenatal diagnosis-case report. *Exp Med Surg Res* 2008;100-4.
14. Dreesen J, Destouni A, Kourilaba G, Degn B, Mette WC, Carvalho F, et al. Evaluation of PCR-based preimplantation genetic diagnosis applied to monogenic diseases: a collaborative ESHRE PGD consortium study. *Eur J Hum Genet* 2014;22(8):1012-8.
15. Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, et al. Technical update: preimplantation genetic diagnosis and screening. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(5):451-63.
16. Stuppia L, Antonucci I, Palka G, Gatta V. Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases. *Int J Mol Sci* 2012;13(3):3245-76.

## Prenatal diagnostic tests of genetic disorders: review article

Zahra Aryan M.Sc.<sup>1,2\*</sup>  
Atekeh Bahadori M.Sc.<sup>1,3</sup>  
Dariush Farhud M.D., Ph.D.<sup>1,4</sup>

1- Department of Medical Genetic,  
Genetics Clinic, Tehran, Iran.

2- Department of Physiology,  
School of Biology, College of  
Science, University of Tehran,  
Tehran, Iran.

3- Applied Biotechnology Research  
Center, Tehran Medical Sciences,  
Islamic Azad University, Tehran,  
Iran.

4- Department of Medical Genetic,  
School of Public Health, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

\* Corresponding author: No. 22,  
Southwest of Keshavarz Blvd., Vali-e-  
Asr Sq., Tehran, Iran.  
Tel: +98 21 88909784  
E-mail: zahra.aryan@alumni.ut.ac.ir

### Abstract

Received: 14 Sep. 2018 Revised: 21 Sep. 2018 Accepted: 09 Apr. 2019 Available online: 19 Apr. 2019

The purpose of prenatal diagnosis tests is insisting of diagnosis of neonatal disorders, preparing a range of informed choices and making couples at risk to be ready for having children with genetic disorders as well. The aim of this article is to investigate all of the tests in order to determine the best one which has the lowest risk and the highest sensitivity. Screening tests (maternal blood test and ultrasonography for first and second trimester) are testing patients without symptoms who are at low risk. These tests are carried out in the early stages of pregnancy, and the risk of genetic diseases would be estimated. They are safe and also might be helpful in determining whether invasive prenatal genetic tests including chorionic villus sampling, amniocentesis, and percutaneous umbilical blood sampling are needed. Diagnostic test is insisting of invasive tests: amniocentesis, chorionic villus sampling (CVS), cordocentesis, and preimplantation genetic diagnosis (PGD), which is a genetic test on cells removed from embryos to help select the best ones to avoid some of genetic diseases, fluorescence in situ hybridization (FISH), QF-PCR, multiplex ligation probe amplification (MLPA), next generation sequencing (NGS), comparative genomic hybridization (CGH), and non-invasive tests: ultrasound, prenatal sonography, cell free fetal DNA, triple and quadruple screen: alpha fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG), unconjugated estriol (uE3), inhibin-A). These tests are intended for patients who have apparent symptoms and the results of their early stages of pregnancy have been positive. Non-invasive prenatal tests (NIPT), sometimes called noninvasive prenatal screening (NIPS), have features of both screening and diagnostic tests, but, now screening test is more considerable. Small fragments of DNA would be analyzed by this testing in which they are circulating in a pregnant woman's blood. While most DNA is found inside a cell's nucleus, these fragments are free-floating and not within cells, at this point, they are called cell-free DNA (cfDNA) which usually contain fewer than 200 DNA building blocks (base pairs). Non-invasive prenatal tests is more sensitive with the high degree of specify to determine trisomy 13, 18 and 21 in women who are at increased risk of having offspring with genetic disorders.

**Keywords:** diagnostic tests, genetic diseases, prenatal diagnosis, screening tests.