

بررسی کروموزومی ۱۰۰ کودک و نوجوان معلول ذهنی در استان مرکزی

عبدالرحیم صادقی^{*}، دکتر حمید رضا روضاتی[§] مینو گلستانی^p آزاده مشتاق[‡] مژگان صالحی[£]
زهره ساری^x

چکیده

مسائل ژنتیک یکی از علل مهم عقب ماندگی های ذهنی می باشد. با پیشرفت و توسعه کشورها، معلولیت ناشی از عفونت و سوء تغذیه کاهش یافته و بر سهم علل ژنتیکی افزوده می شود. در این مطالعه پس از تشکیل پرونده برای معلولین، بررسی کروموزومی با روش نوارگذاری G برای آنها انجام شد. از ۱۰۰ معلول، ۶۶ مورد پسر و ۳۴ مورد دختر بودند. ۳۱ درصد از معلولین نوعی اختلال کروموزومی داشتند. از ۲۳ مورد (درصد) معلول مبتلا به سندرم داون، ۲۱ مورد تریزومی آزاد کروموزوم ۲۱، ۱ مورد وضعیت موزائیک کروموزومی و مورد باقیمانده، وضعیت موزائیک کروموزومی همراه جابجایی روبرتسونین ۱۴؛۲۱ داشت.

۸ معلول دیگر نیز یک نوع ناهنجاری کروموزومی شامل واژگونی (۳ معلول)، تریزومی بخشی (۱ معلول)، کروموزوم ۲۲ حلقوی (۱ معلول) و شکست در کروموزومهای مختلف (۳ معلول) داشتند. این پژوهش بخوبی نشان داد که ناهنجاریهای کروموزومی در بین عقب ماندگان ذهنی بسیار شایع است و شایعترین علت کروموزومی در بین عقب ماندگان ذهنی، تریزومی آزاد کروموزوم ۲۱، عامل سندرم داون است. **کل واژگان:** عقب ماندگی ذهنی، معلول، ناهنجاری کروموزومی، کاریوتایپ

مقدمه

ذهنی ناشی از ناهنجاریهای ژنتیکی از کشورهای در حال توسعه و فقیر کمتر می باشد، چراکه توانسته اند با یکسری اقدامات چون تشخیص قبل از تولد و بموقع بیماریهای ژنتیکی و جلوگیری از تولد یا شدت یافتن بیماری از شیوع آنها بکاهند (۱، ۲، ۳، ۶).

با توجه به اینکه یکی از علایم بالینی بسیاری از ناهنجاریهای کروموزومی، عقب ماندگی ذهنی است (۷ و ۸) انتظار می رود که درصد ناهنجاریهای کروموزومی در بین عقب ماندگان ذهنی بیشتر از

حدود ۵-۳ درصد افراد جامعه از نوعی عقب ماندگی ذهنی ملایم تا شدید رنج می برند. علل مختلف و متعددی برای عقب ماندگی ذهنی شناسایی شده است. انواع علل و سهم هر یک در جوامع مختلف متفاوت است و در ارتباط با جنبه های ژنتیکی (خزانه ژنی و وفور ژنهای معیوب)، نوع ازدواجها، سن ازدواج و مسایل بهداشتی، اقتصادی، فرهنگی، اجتماعی و... می باشد (۱، ۲، ۳، ۴). در کشورهای توسعه یافته از سهم معلولیت های ناشی از عفونت ها و سوء تغذیه و... تا حدود زیادی کاسته شده است و بر سهم علل ژنتیکی (ژنی، کروموزومی و ژنومی) معلولیت ذهنی افزوده شده است (۵ و ۶). با این حال شیوع کلی معلولیت های

§ عضو هیأت علمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

‡ کارشناس بخش ژنتیک آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی اراک

از ۱۰۰ معلول، ۶۶ مورد پسر و ۳۴ مورد دختر بودند. ۱۶ پسر و ۱۵ دختر نوعی اختلال کروموزومی داشتند. از ۲۳ معلول با علائم بالینی و وضعیت کروموزومی سندرم داون، ۱۳ مورد پسر و ۱۰ مورد دختر بودند. از هفت معلول با میکروسفالی بارز (در سندرم داون میکروسفالی خفیف است)، ۶ مورد پسر و ۱ مورد دختر و ۲ مورد آنها خواهر و برادر بودند. یک معلول پسر نیز علائم بارز سندرم نونان^(۵) (سندرم ترنر مردانه)^(۶) داشت. تمام هفت معلول میکروسفال و معلول با سندرم نونان کاریوتایپ طبیعی داشتند، ناهنجاریهای کروموزومی معلولین در سه دسته عددی، ساختمانی و ساختمانی قرار گرفتند. از دسته ناهنجاریهای عددی، ۲۲ مورد که تمامی مربوط به معلولین با سندرم داون بود. از این ۲۲ مورد، ۲۱ مورد دارای کروموزوم ۲۱ آزاد اضافی بودند و یک مورد نیز وضعیت کروموزومی موزائیک داشت. از دسته ناهنجاریهای عددی ساختمانی یک مورد با علائم سندرم داون وجود داشت که علاوه بر وضعیت موزائیکی، جابجایی روبرتسونین^(۷) نیز بین کروموزومهای ۱۴ و ۲۱ داشت. بنابراین ۹۱/۳ درصد مبتلایان به سندرم داون، کروموزوم ۲۱ آزاد اضافی داشتند (جدول ۱).

فراوانی آن در کل جامعه باشد. اگرچه اغلب جنین‌های با ناهنجاری کروموزومی (حدود ۹۴٪) در همان دوران جنینی به علت شدت ناهنجاریها از بین می‌روند (برای مثال حدود ۸۰ درصد جنین‌های با سندرم داون) ولی بهر حال حدود ۶ درصد از جنین‌هایی که نوعی اختلال کروموزومی مانند سندرم فریادگره^(۱)، سندرم داون^(۲)، سندرم ترنر^(۳) و... دارند زنده به دنیا می‌آیند. طبق بررسی‌های مختلف از هر ۱۶۰-۱۷۰ تولد زنده یک نوزاد با یک نوع ناهنجاری کروموزومی به دنیا می‌آید که بسیاری از آنها اختلالات ذهنی یا ذهنی جسمی دارند (۲، ۳، ۶).

روش بررسی

در این تحقیق ۱۰۰ کودک و نوجوان معلول ذهنی با بهره‌هوشی ۸۰-۴۰ از سه مرکز نگهداری معلولان ذهنی در شهرستان‌های خمین و اراک مورد بررسی کروموزومی^(۴) قرار گرفتند. پس از تشکیل پرونده برای هر معلول، کشت کروموزومی بمدت ۷۲ ساعت مطابق با روش مرسوم از خون محیطی انجام شد (۹). پس از کشت، سلولها برداشت و مطابق با روش نوآرگذاری G کروموزومها رنگ‌آمیزی شدند. بطور معمول از هر مورد ۱۵ متافاز شمارش و بررسی می‌شود. چنانچه در این ۱۵ متافاز اختلالی مشاهده نشود به همان تعداد بسنده و نتیجه‌گیری نهایی به عمل می‌آید. اگر اختلالی در این ۱۵ متافاز یا برخی متافازها دیده شود ۵۰ متافاز و در صورت نیاز (برای تعیین درصد) ۱۰۰ متافاز مورد بررسی قرار می‌گیرد. آزمایشات در بخش ژنتیک آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شد.

نتایج

جدول ۱- توزیع فراوانی وضعیت اختلال کروموزومی معلولان مبتلا به سندرم داون

ردیف	جنس	وضعیت کروموزومی	تعداد	فرمول کروموزومی
۱	دختر	کروموزوم ۲۱ آزاد اضافی	۹	۴۷,XX,+۲۱
۲	پسر	کروموزوم ۲۱ آزاد اضافی	۱۲	۴۷,XY,+۲۱
۳	پسر	موزائیک	۱	۴۶,XY/۴۷XY,+۲۱
۴	پسر	موزائیک و جابجایی روبرتسونین	۱	۴۶,XY,-۱۴+t _{rob} (۱۴;۲۱)/ ۴۵,XY,۲۱-۱۴+t _{rob} (۱۴;۲۱)

ناهنجاریهای ساختمانی در ۸ معلول شامل ۳ مورد واژگونی (داخل و خارج سانترومری)، ۱۰ مورد تریزومی بخشی، ۱ مورد کروموزوم حلقوی ۲۲ و ۳ مورد

شکستگی در کروموزومهای مختلف غیر جنسی بود (جدول ۲).

جدول ۲- انواع اختلالات کروموزومی در معلول ذهنی غیرداونی

ردیف	جنس	نوع و مشخصات اختلال
۱	دختر	Partial trisomy of large arm of chromosome No.6.
۲	دختر	Parainversion in chromosome No.1. (pter--cen::q23--p44::q23::q44--qter).
۳	دختر	Preinversion in chromosome No.9. (pter--p11::q13--p11::q13--qter)
۴	پسر	Preinversion in chromosome No.9. (pter--p11::q13--p11::q13--qter).
۵	دختر	Ring chromosome No.22.
۶	دختر	Breakage: 25.7 percent at different chromosomes.
۷	*دختر	Breakage: 7-8 percent at different chromosomes.
۸	*پسر	Breakage: 23 percent at different chromosomes.

۱- کروموزومهای این ۸ معلول از نظر عددی اختلالی نداشتند.

۲- برخی معلولین پلی مرفیسم های مربوط به کروموزومهای ۱، ۹، ۱۶، Y و سانتیت های کروموزومهای اکروسانتریک ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱، ۲۲ داشتند که از نظر بالینی اهمیت خاصی برای آن شناسایی نشده است.

۳- این دو معلول، خواهر و برادر هستند و برادر عقب مانده دیگری هم دارند و از لحاظ چهاره ای بسیار شبیه یکدیگرند و احتمال سندرم X شکننده داشتند که با آزمایش مربوطه این سندرم تأیید نشد.

بحث

از ۱۰۰ معلول، ۶۶ مورد پسر و ۳۴ مورد دختر بودند یعنی نسبت ۲ به ۱ برقرار بود. این نسبت با مطالعات دیگر در ایران و کشورهای دیگر هماهنگی دارد (۱۱ و ۴، ۱۰). یک علت مهم معلولیت بیشتر در جنس مذکر ناشی از وجود تنها کروموزوم X است در حالیکه دو کروموزوم X در جنس مؤنث وجود دارد. کروموزوم X بزرگ و بیش از ۲۰ ژن مختلف در آن شناسایی شده است که برای رشد و نمو دوران جنینی و بعد آن ضروری هستند. همپوشانی ژن های معیوب

نهفته کروموزوم X توسط آلل سالم در کروموزوم X دوم در جنس مؤنث وجود دارد بطوریکه معمولاً بیماری بروز نمی یابد. در مواردی هم که ژن غالب کروموزوم X عامل بیماری یا عقب ماندگی ذهنی است به علت پدیده غیرفعال سازی کروموزوم X در افراد هتروزیگوت مؤنث، معمولاً بیماری با شدت کمتری بروز می یابد (۱۲ و ۶، ۲). علت دیگر که بایستی برای این مسئله در نظر گرفت این است که برخی خانواده هایی که دختر معلول ذهنی دارند معلول را بروز نمی دهند یا به مراکز نگهداری نمی سپارند.

۱۳ پسر و ۱۰ دختر معلول مبتلا به سندرم داون بودند که به علت محدودیت تعداد مبتلایان به این سندرم،

مبتلا به سندرم داون بودند.

در پژوهشی که بر روی ۱۳۷ کودک مظنون به اختلال کروموزومی انجام شده است و برخی هم عقب ماندگی ذهنی نداشته‌اند (مانند سندرم ترنر)، ۵۳ مورد یعنی ۳۸/۷ درصد نوعی اختلال کروموزومی داشته‌اند (۱۳). به هر حال، اگرچه ۶۹ درصد معلولین ناهنجاری کروموزومی را نشان ندادند اما درگیری یک نوع اختلال ژنی بویژه از نوع اتوزوم نهفته وجود دارد (مانند ۷ مورد مبتلا به میکروسفالی) چون ۲۳/۴ درصد والدین معلولین غیرداونی که نسبت شان مشخص شد فامیل بودند. تاکنون ۲۴۰ اختلال تک ژنی درگیر در عقب ماندگی ذهنی شناسایی شده است. به هر حال همیشه امکان تشخیص علت یا علت‌های معلولیت ذهنی وجود ندارد (۲). بنابراین ناهنجاریهای ژنتیک (ژنی، کروموزومی و ژنومی) یک علت عمده ناهنجاریهای مادرزادی و از جمله عقب ماندگی‌های ذهنی به حساب می‌آیند (۲). بدنبال پیشرفتهای پزشکی در زمینه کنترل بیماریهای عفونی و بیماریهای ناشی از سوء تغذیه (۵)، بایستی اقدامات اساسی را در زمینه پیشگیری‌های اولیه و ثانویه (تشخیص قبل از تولد و بعد از تولد) و درمان یکسری بیماریهای ژنتیکی انجام داد (۴). امید می‌رود با انجام روش کامپیوتری نیمه خودکار کاربوتایپ (که اجرا کرده‌ایم) کاربوتایپ افراد در معرض خطر را سریع‌تر و دقیق‌تر تعیین نمود تا از این طریق گامی در جهت کنترل معلولیت‌های ناشی از ناهنجاریهای کروموزومی برداشته شود.

نتیجه‌گیری

- ۱- شایعترین عقب‌ماندگی ذهنی ارثی، سندرم داون است.
- ۲- فراوانی ناهنجاریهای کروموزومی در بین عقب ماندگان ذهنی بمراتب بیشتر از فراوانی کلی آن در بین نوزادان است.
- ۳- سن بالای والدین (بویژه مادر) عامل اصلی در افزایش تعداد مبتلایان سندرم داون می‌باشد و ازدواج فامیلی در این مورد نقشی ندارد.

- ۴- معلولان با سندرم داون معمولاً "آخرین فرزند خانواده هستند.
- ۵- تعداد فرزند در خانواده‌های معلول‌دار بیشتر است.
- ۶- عامل معلولیت ذهنی برخی معلولان ناهنجاری کروموزومی است که از والدین به ارث رسیده است.
- ۷- در مورد معلولان غیرداونی، عدم رعایت مراقبت‌های لازم دوران قبل، حین و بعد از تولد، خورشاندی والدین و... از عوامل اصلی معلولیت ذهنی هستند.
- ۸- سن والدین معلولان غیرداونی در حد طبیعی است.
- ۹- اغلب والدین کودکان عقب مانده ذهنی از سطح سواد پایینی برخوردار هستند.
- ۱۰- نسبت معلولان ذهنی پسر دو برابر معلولان ذهنی دختر است.

پیشنهادهات

- ۱- آموزش و مراقبت‌های دوران قبل، حین و بعد از بارداری (پیشگیری اولیه و ثانویه).
- ۲- آگاهی‌دادن در مورد ازدواج‌ها و بارداری‌های خطرناک.
- ۳- پیشگیری قانونی از باردارهای بالای سن ۳۵ سال و در صورت بارداری تحت مراقبت شدید قرار گیرند.
- ۴- مشاوره ژنتیک بویژه در مورد افراد در معرض خطر و ازدواج‌های فامیلی.
- ۵- جلوگیری از بچه‌دار شدن افراد معلول ذهنی.
- ۶- قانونی شدن سقط درمانی، چون امکان درمان‌های جنینی را نداریم.
- ۷- تعیین کاربوتایپ افراد در معرض خطر (افرادی که معلولی در خانواده خود یا خویشان دارند).
- ۸- توسعه مراکز مشاوره ژنتیک و آزمایشگاههای ژنتیک با کادر متخصص.
- ۹- غربالگری نوزادان برای مواردی چون هیپوتیروئیدیسم، فنیل کتونوریا و... که در بعضی کشورها انجام می‌شود.
- ۱۰- آموزش تنظیم خانواده با تأکید بر شعار «فرزند کمتر معلولیت کمتر» باشد چرا که بسیاری از معلولان فرزندان آخر خانواده‌ها هستند.

References:

- 1- Banga A.K. and Banga U. Child development and developmental diagnosis, Dehli, Jaypee Brothers Medical publishers, 1991, pp:192-202.
- 2- Connor M. and Ferguson M.A. Essential medical genetics, 5th ed, London, Blackwell Publication, 1997.
- 3- Emery A.E.H. and Rimion O.L. Practice and principle medical genetics, Mental retardation, London, Charchill Livingston Publication, 1991, Vol.1, PP: 495-511.
- 4- Hamamy H., Alwan A. Genetic disorders and congenital abnormalities: Strategies for reducing the burden in the Region, Eastern Mediterranean Health Journal, 1997, Val.3, No.1, PP:123-132.
- ۵- نیلفروشان م.ع. پزشک و مشاوره ژنتیک، مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران، زمستان ۱۳۷۳، سال اول، شماره ۲، صص ۱۱۷-۱۲۴.
- 6- Thompson.M.W., et al. Thompson & thompson genetics in medicine, 5th ed, Philadelphia, W.B.Sunders Publication, 2001.
- 7- Baraifser M. and Winter R. A colour atlas of clinical genetic, London, Wolf Medical Publication Ltd, 1983.
- 8- Grouchy J.D., et al. Clinical atlas of human chromosomes, 2th ed, New York, A Wiely Medical Publication, 1984.
- 9- Spowart G. Mitotic metaphase chromosome preparation from peripheral blood for high resolution, Gosden. J.R., Chromosome analysis protocols, Humanapress, 1994, 29:1-11.
- ۱۰- سعادت م.، مهدیپور پ. سندرم داون در ایران: یافته‌های بالینی و جمعیت‌شناسی، مجله دانشگاه علوم پزشکی یزد، پاییز ۱۳۷۶، سال پنجم، شماره سوم، صص ۱۷-۲۳.
- ۱۱- کریمی نژاد م. ح. و همکاران. بررسی سیتوژنتیک و اپیدمیولوژی ۴۴۰ مورد سندرم داون، مجله دارو و درمان، مهر ۱۳۶۹، سال هفتم، صص ۱۵-۲۰.
- 12- Muller.R.F. and Emery A.E.H. Elements of medical genetics, Edinburgh Churchill Livingston Puplication, 1992.
- 13- Mokhtar M.M. Chromosomal aberration in children with suspected genetic disorders, Eastern Mediterranean Health Journal, 1997, (3)1, PP:114-122.

