

ژنها، بیماریهای ارثی و طرز انتقال آنها

خلاصه‌ای از روشهای تشخیصی زودرس داخل رحمی بیماریهای ژنتیک

دکتر فرهاد گرجی * دکتر رضا سلطانی نسب **

ژنها :

ژنها عواملی هستند که وراثت را از نسلی به نسل دیگر منتقل مینمایند .

یک ژن دارای اطلاعاتی است که با آن اطلاعات ساختن پروتئین خاصی دیکته میشود؛ ژنها روی کروموزومها قرار دارند؛ یک کروموزوم معمولا "پایدار دارای قدرت همانند سازی است، تغییر بخشی از کروموزوم را که باعث تغییر ژن یا ژنهای بخصوصی روی آن میشود اصطلاحا "جهش Mutation گویند . جهش ، عوض شدن اطلاعات موجود در ژن (یا ملکول D.N.A) را به همراه دارد که در نتیجه آن خصوصیات جدید از آن به بعد در فرزندان پیدا خواهد شد .

اکثر موتاسیونها در جهت منفی هستند . لازم بتوضیح است که ژنها اکثرا "پایدارند و جهشها اصولا "وقایع نادری هستند که فرکانس آنها در هر نسل حدود 10^{-5} تا 10^{-6} میباشد . همانطور که ذکر شد جهشها غالبا "بد فرجام هستند . علل موتاسیونها عبارتند از : اشعه ، مواد شیمیائی ، عفونتهای ویروسی و عوامل ناشناخته . موتاسیون یک ژن در یک گامت میتواند محرک موتاسیونهاى جدید ژنی در آن گامت باشد . در اوائل پیدایش علم ژنتیک و در قوانین مندل (کشیش اطریشی پایه‌گذار قوانین مندل در علم ژنتیک ، قرن نوزدهم) ژن عامل مستقلی تصور شده است : بدینصورت که هر ژن بطور مستقل منتقل میشود ولی بعدا " ثابت شد که ژن های

موجود در روی کروموزوم گروه پیوسته ای هستند که در موقع انتقال باهم هستند ولی ژنهای کروموزمهای گوناگون بطور جدا و مستقل از هم انتقال مینابند .

در موجودات عالی هر سلول سوماتیک حاوی یک دسته کروموزوم پدری و بهمان مقدار کروموزوم مشابه مادری است . به این سلولها دیپلوئید Diploid یا سلولهای $2n$ کروموزومی میگویند (n در افراد یک گونه همواره عدد ثابتی است ولی تعداد آن در گونه های مختلف متغیر است) . سلولهای جنسی یا گامت دارای نیمی از کروموزمهای سلولهای بدنی هستند که با آنها هاپلوئید haploid یا سلولهای n کروموزومی گویند . ژنوم عبارتست از مجموعه ژنهای موجود در یک سلول n کروموزومی .

در جنس نر یک جفت کروموزوم غیر مشابه X و Y وجود دارد . عوامل موجود در روی کروموزوم Y باعث میشود که جنس نر بوجود آید .

در جنس ماده یک جفت کروموزوم مشابه X وجود دارد . در تقسیم میتوز ، که مخصوص سلولهای سوماتیک است ، یک سلول مادر $2n$ کروموزومی ، دو سلول دختر $2n$ کروموزومی خواهد ساخت که از نظر ژنتیکی کاملا " مشابه هستند . در تقسیم میوز ، که مخصوص تولید گامت هاست ، یک سلول $2n$ کروموزومی مادر طی دو تقسیم متوالی ۴ سلول n کروموزومی دختر میسازد که از نظر ژنتیکی با یکدیگر و با سلولهای اصلی

کاملاً " متفاوت هستند .

توضیح اینکه در مرحله انتر فاز یا استراحت سلولی در هر نوع تقسیم (میتوز و میوز) هر کروموزوم ، مشابه خود را میسازد که بآنها کروماتیدهای خواهری گویند و به این مجموعه چهار کروماتیدی در مرحله تقسیم ، تتراد گفته میشود . در شروع میوز بین این مجموعه عمل تقاطع و تبادل و جابجائی ژنها یا Crossing Over اتفاق میافتد که همراه با جابجائی اطلاعات ژنتیکی است و لذا ۴ سلول ایجاد شده در دو مرحله میوز اطلاعات ژنتیکی کاملاً " متفاوتی بایکدیگر و یا سلول مادر دارند (بنابراین غیر از دوقلوهای حقیقی یا منوزیگوت هرگز نمیتوان دوفرد کاملاً " مشابه انسانی یافت) .

ژنوتیپ عبارتست از مجموعه ژنهای یک موجود در یک فرد . فتوتیپ عبارتست از مجموعه صفات کمی و کیفی یک موجود زنده که ممکن است ظاهری بوده و با چشم دیده شود و یا با روشهای آزمایشگاهی مشخص گردد (مثل گروه خون) . فتوتیپ غیر از اینکه تحت تاثیر ژنها میباشد عوامل محیطی هم میتوانند سبب تغییراتی در آن گردد .

ژن ممکن است غالب باشد یعنی بصورت هتروزیگوت هم میتواند خود را در فنوتیپ نشان دهد ، یا ممکن است مغلوب باشد یعنی فقط بصورت هموزیگوت قادر به نشان دادن خود در فنوتیپ باشد و یا ممکن است در بعضی موارد ژنها غالب ناقص باشند و در مجاور ژن دیگری با قدرت یکسان خود را ظاهر نمایند ، مثل فنوتیپ در گروه خونی AB . بنابراین قدرت نفوذ و اثرات یک ژن متغیر است و در عین حال ممکن است یک ژن غالب در افرادی که حامل آن هستند فنوتیپ های گوناگونی را نشان بدهد ، یا بعلمت قدرت نفوذ کم Low Penetrance در بعضی از نسلها اصولاً " خود را در فنوتیپ ظاهر نکند (علیرغم اینکه خصوصیات یک ژن غالب را داشته و شجره نامه آنرا نشان میدهد و همین ژن در نسل دیگری بطور کامل خود را در فنوتیپ ظاهر مینماید) . اینچنین ژنها را با قدرت نفوذ کمتر از صد در صد مینامند ، مثل پولی داکتیلی که در عین غالب بودن در بعضی از نسلها ژن در فنوتیپ منعکس نمیشود . این مسئله ، یعنی کم شدن قدرت نفوذ ژن تحت تاثیر عوامل محیطی ، فیزیولوژیک بوده در مواردی ناشناخته میباشد .

ارث سیتوپلاسمی :

غیر از ارث کروموزومی صفات دیگری از راه ساختمانهای دیگر سیتوپلاسمی از والدین ، بویژه مادر ، قابل انتقال

است که این مسئله اولین بار در نباتات به اثبات رسیده است .

ابتدا گمان میرفت D.N.A خارج هسته وجود ندارد . در سال ۱۹۶۵ ثابت شد که ساختمانهای سیتوپلاسمی و بویژه میتوکندریها ملکولهای D.N.A مجزائی دارند . با این کشف ارث مستقل میتوکندری مسجل شد و در حقیقت میشود گفت میتوکندری دارای ژن ویژه خود است . اهمیت ارث سیتوپلاسمی در انسان هنوز کاملاً " مشخص نیست ولی در این نوع انتقال ارثی نقش اساسی با اوول است و صفات فرزندان شبیه مادر میشود . باید گفت برخی تغییرات ناشناخته آدمی مربوط به ارث سیتوپلاسمی است .

مشاوره ژنتیکی و روشهای تشخیصی پیش از تولد

الف : مشاوره ژنتیکی

۱۵٪ مرگهای نئوناتال مربوط به ناهنجاریهای مادرزادی است و ۶٪ بچه های یکساله ناهنجاری مادرزادی دارند . مشاوره ژنتیکی در کاهش تولد بچه هایی که ناهنجاریهای عمده دارند نقش مهمی بعهده خواهد داشت و نقش آن با تشخیص ناهنجاریها پیش از تولد ، بوسیله روشهایی که ذکر خواهد شد محرز میگردد .

باید در نظر داشت که پیش بینی های ژنتیکی بر روی اصول حساب احتمالات پایه گذاری شده است ؛ بویژه وقتی تعداد فرزندان کم باشد ، نتایج تجربی با نتایج پیش بینی شده بندرت مطابقت دارند لذا روشهای تشخیص قبل از تولد ، مکمل مشاوره خواهد بود .

بهر حال کار مثبت در بیماریهای ژنتیکی ، بیشتر پیشگیری است تا درمان (قسمت اعظم بیماریهای ژنتیکی غیر قابل درمان هستند) .

بیماریهای وراثتی اصولاً " به سه گروه عمده تقسیم میشوند :
۱ - بیماریهای کروموزومی : که شامل ازدیاد ، کمبود ، خوردگی کروموزمهای جنسی یا غیر جنسی میباشد و در کشت کروموزومی مشخص میشود ؟

۲ - بیماریهایی که بعلمت ژن معیوب (بیماریهای ژنتیک خالص) ایجاد میشود ؛

۳ - بیماریهای وراثتی چند عاملی که در آن مجموعه ای از عوامل مختلف ژنی و محیطی تاثیر دارند (توضیح اینکه اگر به سه عامل فوق ، عامل چهارمی هم اضافه شود بصورت

مادران بالای ۳۵ سال یا بدون بچه توصیه میشود ().
 بچه‌ای که جابجائی کروموزومی دارد و کاریوتیپ والدین
 اوطبیعی است احتمال تکرار مثل تری زومی با والدین سالم
 است .

غیر از سندروم داون Down در مورد تری زومی ۱۸
 (سندروم Edward) و تری زومی ۱۳ (سندروم
 Patau) و انواع شایع دیگر اختلالات کروموزومی
 نیز - با توجه به نتایج بدست آمده تجربی و کاریوتیپ
 والدین - مشاوره ژنتیکی میتواند موثر باشد .
 مشاوره ژنتیکی در مورد گروه Single Gene
 Defeat یا (ژنوزومپاتی ها) اختلالات تک ژنی
 بصورت زیر خواهد بود :

- A - ژنهایی که از قوانین مندل تبعیت میکند ؛
 B - ژنهایی که از قوانین مندل تبعیت نمیکند .
 گروه A اغلب شامل یکی از حالات زیر است : آنزیموپاتیها،
 هموگلوبینوپاتیها ، اختلالات سیستم ایمنی . ژنهایی که از
 قوانین مندل پیروی میکنند ممکن است بصورت غالب یا مغلوب
 اتوزومی و یا مربوط به کروموزومهای جنسی باشند که خصوصیات
 انتقال هریک از آنها به اختصار ذکر میشود .

انتقال بصورت ژن مغلوب غیر وابسته به جنس (Autosomal Recessive)

در این دسته احتیاج به دوفرده حامل ژن داریم و وراثت
 بصورت افقی است ؛ یعنی ، پدر و مادر سالم ناقل ژن معیوب
 باید باشند تا با توجه به شکل شماره (۱) ۲۵٪ فرزندان
 مبتلا شود (۵۰٪ ناقل ، ۲۵٪ سالم ، صرفنظر از جنسیت) .

علل اکتسابی ناهنجاریهای مادرزادی مانند سرخچه ، سیفلیس ،
 توکسوپلاسموز ، اشته ، داروها و مواد شیمیائی ، در حقیقت
 تمام علل اختلالات مادرزادی بیان شده است () .

مهمترین مشاوره ژنتیک در مورد بیماریهای کروموزومی
 مربوط به منگولیسیم است که احتمال تکرار در فرزندان بعدی
 زیاد نیست (بویژه در نوع تری زومی (۲)) . اما در مورد
 Translocation (جابجائی کروموزومی)
 احتمال تکرار هست ، لذا در برخورد با هر بچه منگول
 کاریوتیپ وی و کاریوتیپ پدر و مادر سالم باید مشخص شود.
 اگر یکی از والدین مبتلا به جابجائی کروموزومی
 باشد احتمال تکرار (13-15)D/G (21-22)

در بچه بعدی ۳۰٪ میباشد .

اما اگر جابجائی کروموزومی والدین بصورت
 (21-22) G/G (21-22) باشد بچه بعدی ۱۰۰٪

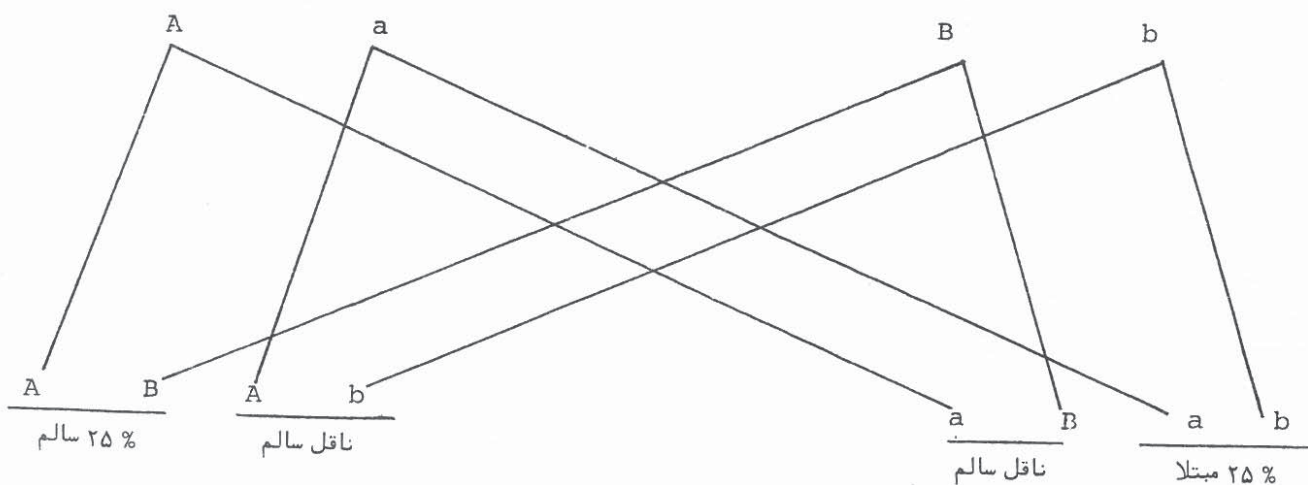
مبتلا خواهد بود .

در مادر جوان اگر بچه مبتلا به تری زومی ۲۱ باشد و
 کاریوتیپ پدر و مادر طبیعی باشد احتمال ابتلاء در بچه
 بعدی بسیار کم و مشابه پدر و مادری است که دارای کاریوتیپ
 طبیعی بوده بچه سالم دارند .

در مورد سن مادر با افزایش سن ، ریسک منگولیسیم نوع
 تری زومی افزایش میابد (بخصوص باوجود یک بچه مبتلا
 به تری زومی) .

ارتباط سن مادر با منگولیسیم نوع تری زومی عبارتست از :

$\frac{1}{2100}$	برای مادر زیر ۲۵ سال ؛
$\frac{1}{50}$	برای مادر ۳۵ تا ۳۹ سال ؛
$\frac{1}{20}$	برای مادر بالای ۴۰ سال (لذا آمنیوسنتز در تمام



شکل شماره (۱)

انتقال بصورت ژن غالب غیر وابسته به جنس

(Autosomal Dominant)

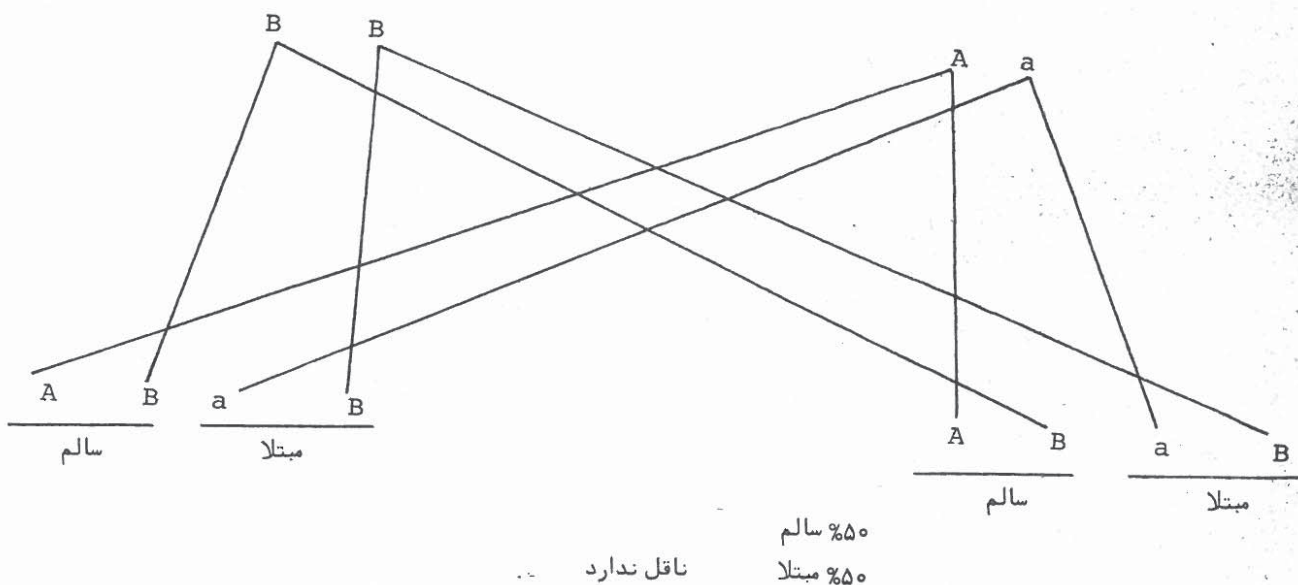
برای انتقال این دسته از بیماریها وجود پدر یا مادر مبتلا لازم است. این دسته بیماریها معمولاً "شدت کمتری از نوع اتوزومال مغلوب دارند و اکثر بیماران غیر طبیعی دارند؛ وراثت بصورت عمودی است. در این نوع ژن گاهی ابتلاء والدین خفیف است و یا ممکن است اصولاً، بعلت نفوذ کم ژن در یک نسل، والدین از نظر فنوتیپ کاملاً سالم بنظر برسند ولی ژن را به فرزندان خود منتقل نمایند و بیماری بصورت کامل در فرزندان دیده شود؛ لذا، در این دسته ژنها دقت بسیاری جهت معاینه فرد حامل لازم است تا موارد خفیف در والدین تشخیص داده شود (باید توجه داشت که ژن غالب ناقل ندارد و اگر فنوتیپ طبیعی باشد بعلت نفوذ کم ژن است). بعنوان مثال در بیماری استخوان سازی ناقص سه علامت اصلی وجود دارد شکستگی خود بخود، اسکلرای آبی و کری. ممکن است در والد فقط اسکلرای آبی وجود داشته باشد در حالیکه در فرزند او هر سه علامت یا دوتای آنها دیده شود. بسیاری از ژنهای غالب در اثر موتاسیون بوجود میآیند و بدون اینکه سابقه ای در فامیل باشد بیماری تظاهر میکند و این ژن غالب و بیماری مربوطه از این بعد در نسلها ادامه خواهد یافت.

در ژنهای غالب، نوع انتقال با یک والد مبتلا مطابق شکل شماره (۲) خواهد بود.

بیشتر از ۱۵۰ بیماری به اینصورت منتقل میشود که اکثراً "پیش آگهی های بدی دارند. در این دسته ازدواجهای فامیلی نقش مهمی را ایفاء میکند. (چون قرابت ژنتیکی در فامیلها بیشتر است پس احتمال داشتن ژن معیوب بالا میرود).

اهم بیماریهایی که باین صورت منتقل میشوند عبارتند از: آلبنیسم، دیسپلازی کندرواکتودرمال، آفیرینوژنمی مادرزادی، فیبروکیستیک پانکراس، کرتنیسم آندمیک، Endemic Goitrous Cretinism، نوع شدید اپیدرمولیزبولوز، یرقان غیر همولیتیک فامیلی همراه کرن ایکترس، گالاکتوزومی، بیماری گوشه، گلیکوژنزا، سندروم هورلر، ایکتیوز مادرزادی، بیماری شربت افرا، Maple syrup Urine Disease، میکروسفالی، سندروم مورکیو، بیماری نیمان پیک، فنیل کتونوری، آنمی سیکل سل، تالاسمی ماژور، بیماری ویلسون، هیپرپلازی کورتکس سورنال همراه ویریلیزاسیون Virilization Adrenal hyperplasia و دیابت شیرین. در این دسته بیماریها فرد ناقل هتروزیگوت - بر حسب قدرت نفوذ ژن - ممکن است نشانگان ناقص و خفیفی از بیماری را نشان دهد؛ مانند تالاسمی مینور.

ژن معیوب غالب = a



(شکل شماره ۲)

فرم‌های راشی تیسیم که به ویتامین D مقاوم می‌باشند ؛
۲- مرد ناقل ژن بیماری را بطور کامل نشان می‌دهد،
که دختران او ۵۰٪ احتمال ابتلاء دارند اما تمام پسرانش
سالمند ؛

۳- زن ناقل ژن بصورت هموزیگوت نوع شدید و کامل
بیماری را نشان می‌دهد و بصورت هتروزیگوت فرم متوسط
بیماری را نشان خواهد داد ؛

۴- در مورد زن هموزیگوت - صرفنظر از جنس -
۱۰۰٪ فرزندان مبتلا خواهند بود و در مورد زن هتروزیگوت
- بازهم صرفنظر از جنس - ۵۰٪ فرزندان مبتلا میشوند .

ب- ژن بسته به X مغلوب دارای ویژگیهای زیر است :

۱- مبتلایان تقریباً همیشه مرد هستند (استثناء
عبارتست از ازدواج مرد مبتلا با زن ناقلی که در آن صورت
ممکن است دختران هم مبتلا باشند) ؛

۲- مادر معمولاً ناقل است و بیماری را به نیمی از
پسران خود منتقل خواهد کرد و ۱- دختران ناقل خواهند
بود . مادر ناقل - برحسب قدرت نفوذ ژن مغلوب - ممکن
است گاهی نشانگان خفیفی از بیماری را نشان دهد ؛

۳- تمام دختران پدر مبتلا ناقل خواهند بود ؛

۴- بیماری‌هایی که به این صورت انتقال می‌یابند
عبارتند از :

کوری رنگ (دالتونیزم) ، کمبود G.6.P.D ، هموفیلی
A و B ، سندروم لشنیهان ، سندروم لو (Lowe's
Oculocereborenal Syndrome)

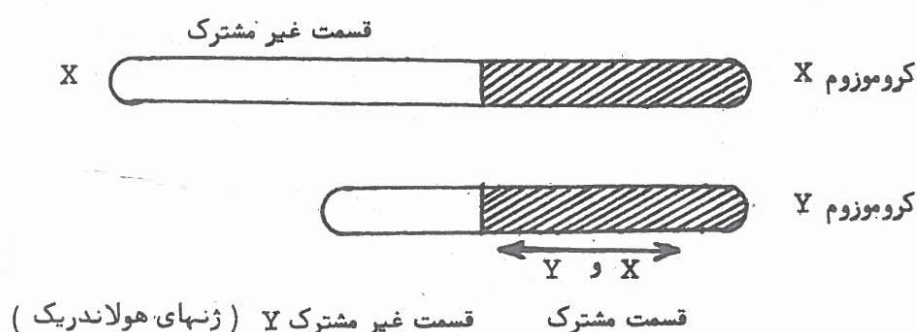
مهمترین بیماری‌هایی که بصورت غالب انتقال می‌یابند
عبارتند از :

پولی داکتیلی ، سندروم اهلردانلوس ، نوع خفیف
Epidermolysis Bullosa ، سندروم
گاردنر ، اسفروسیتوز مادرزادی ، کره هانتینگتون ، پولیپوز
روده ای ، سندروم مارفان ، نوروفیبروماتوز ، استئوژنز
ناکامل ، کلیه پولی کیستیک نوع بالغین ، پورفیبری نوع کبدی ،
رتینوبلاستوم و توبروز اسکلروز .

انتقال بصورت ژن وابسته به جنس Sex Linked

کروموزم‌های جنسی X و Y دارای اندازه و شکل متفاوتی
هستند که اکثراً " میتوان آنها را ، بهمین علت ، بسادگی
از هم تشخیص داد .

باید توجه داشت که روی کروموزم‌های Y و X ژنهای
مشابهی وجود دارد که در هنگام تقسیم میوزاین قطعات باهم
جفت و جور میشوند . ژنهایی که در این قسمت قرار دارند
بطور ناقص به جنس بسته هستند ؛ زیرا انتقال آنها از قوانین
و روشهای اتوزومها پیروی میکند . افتراق این ژنها از ژنهای
اتوزومها بسیار مشکل است و احتیاج به روشهای خیلی دقیقی
دارد ؛ لذا ، مثالهای زیادی در این باره وجود ندارد .
برعکس ژنهایی که روی قسمت‌های غیرمشابه کروموزم‌های جنسی
Y و X وجود دارند بنام ژنهای بسته به جنس کامل نامیده
میشوند که شناسائی آنها مشکل نیست . ژنهای بسته به جنس
کروموزوم X ممکن است بدو صورت غالب و مغلوب وجود
داشته باشند (شکل شماره ۳) .



شکل شماره (۳)

الف - ژن بسته به X غالب دارای این خواص است :

میکروسفالی ، دیستروفی عضلانی نوع دوشن ، آگامگلوبولینمی ،
سندروم منکی (Kinky Hair Sy.or, Menkes sy) ،
عقب ماندگی عقلی وابسته به و دیابتی مزه کلیوی .

۱- تعداد بیماری‌های مربوطه بسیار اندک است ؛ که
اینها عبارتند از بعضی شکلهای هماتوری فامیلی ، بغضی

ژنهای بسته به Y:

تاکنون دو ژن بیماریزا که روی قسمت غیر مشترک قرار دارند شناخته شده اند که با آنها ژنهای هولاندریک (Holandric) گویند (بطور کلی به ژنهایی که روی قسمت غیر مشترک Y هستند Holandric میگویند) .
خواص این ژنها عبارتست از :

- ۱ - پدر مبتلا بیماری را به تمام پسران خود انتقال خواهد داد و دختران او همگی سالم میمانند ؛
- ۲ - دوبیماری شناخته شده عبارتند از : پرموئی گوش خارجی ، بصورت گوش میمونی ؛ و پوست ضخیم بدن ، بصورت پوست درخت همراه موهای سوزنی و پوست اندازی مکرر یا بیماری لامبرت (این بیماری اولین بار در قرن ۱۸ در یک خانواده انگلیسی با اسم لامبرت دیده شد که نامبرده و تمام پسرانش به آن مبتلا بودند و این عارضه حتی تا ۶ نسل بعد آنان ادامه داشت که به آنان Porcupine یعنی خارپشت میگفتند) .

در اینجا این نکته را باید تذکر داد که بعضی صفات - صرف نظر از اینکه ژن آنها روی کروموزوم جنسی یا غیر جنسی باشد - تحت اثر جنسیت قرار دارند ؛ یعنی ، هورمونهای بدن و شرایط فیزیولوژیک اثر زن را در فنوتیپ تغییر میدهد ، یا اثرات شدید کرده و یا کاهش میدهد ، مانند ژن طاسی که در مردان بصورت غالب اثر میکند و در زنان بصورت مغلوب (زن فقط وقتی هموزیگوت باشد موی وی کم پشت خواهد بود) ، پس ژنوتیپ یکسان در زن و مرد ممکن است فنوتیپ گوناگون ایجاد کند .

نکته دیگر اینکه بعضی بیماریها یا فنوتیپها ممکن است جایگاه ژنی متعدد داشته باشند و در عین تبعیت از قوانین مندل به دویاسه فرم مختلف منتقل شوند - که چون جایگاه ژنی متعدد دارند در آنها میتوان با آزمونهای دقیق بعضی اختلافات - مانند میکروسفالی (وابسته به جنس مغلوب ، وابسته به اتوزومال مغلوب) یا رتینیت پیگمانتر (غالب ، وابسته به جنس مغلوب) را پیدا کرد .

گروه B یا ژنهایی که از قوانین مندل تبعیت نمیکنند :

این گروه ، بیماریهایی هستند که در بعضی فامیلهای بیشتر دیده میشوند و جنبه فامیلیال و ژنتیک آنها مسلم است

(ممکن است بعضی از اینها در اثر مواد تراتوژن بصورت پراکنده و غیر فامیلی هم دیده شوند) ولی در هیچکدام از طبقه بندی های ذکر شده نمیگنجد : مانند شکاف لوله عصبی ، آنسفال و منگو میلو سل و شکلهای گوناگون آنها ، لب شکری و شکاف کام ، استئوپتروز ، بیماریهای مادرزادی قلبی ، دررفتگی مادرزادی مفصل ران ، زمینه فامیلی آلزایمر و آسم آلرژیک . پیش بینی ژنتیک در مورد این بیماریها بردست آوردهای تجربی استوار است و بعضی از آنها مطابق جدول شماره (۱) خواهد بود .

در خاتمه این قسمت ذکر این نکته ضروری است که لغات فامیلی Familial مادرزادی Congenital و ارثی Genetic معنی یکسان و مشابه ندارند ، گویانکه ممکن است در اکثر موارد منطبق برهم باشند .

بعضی اختلالات مادرزادی هستند که در عین حال ممکن است ارثی باشند (مانند پولی داکتیلی) و یا ممکن است اکتسابی باشند (مثل سرخجه مادرزادی و تمام اختلالات مادرزادی با منشاء عفونتهای داخل رحمی) . بنابراین مادرزادی بودن یک اختلال مساوی ارثی بودن آن نیست . و نیز تمام اختلالات ارثی ممکن است بصورت مادرزادی و بلافاصله بعد از تولد دیده نشوند و یا قابل تشخیص نباشند و پیدایش علائم آنها حتی تا سالها بعد به تعویق افتد (مانند کره هنتیگتون ، بعضی انواع اختلالات و ژنراتیو عصبی - نخاعی و بعضی انواع دیستروفیهای عضلانی) . و همچنین بعضی از انواع بیماریهای مادرزادی در بعضی فامیلهای بیشتر هستند - بدون اینکه جنبه ارثی داشته باشند - مانند گواتراند میک ناشی از کمبود ید ، عوامل محیطی که در اینجا کمبود ید باعث تکرار آن در بعضی فامیلهای میشود و بعنوان مثال تغییر محیط یا شرایط از پیدایش نمونه های بعدی جلوگیری خواهد کرد . مشاوره ژنتیکی در قسمت اعظم این اختلالات ، که منشاء متفاوت دارند ، میتواند موثر باشد ؛ حتی در مورد اختلالات مادرزادی با منشاء اکتسابی ؛ مانند مادری که نوزادی با نشانگان سرخجه مادرزادی یا توکسوپلاسموزیس و یا بیماری سیتومگالیک بدنیا آورده است ، که حد اقل همین اطمینان که احتمال تکرار در بچه های بعدی وجود ندارد اثر بسیار خوبی خواهد داشت (بدون انجام اقدامات درمانی در مادر در حالیکه مثلاً " در مورد سیفلیس مادرزادی جهت پیشگیری بعدی درمان مادر ضروری است) .

(جدول شماره ۱)

بیماری	وقوع در کل جمعیت	نسبت مرد به زن	والدین سالم با دو بچه مبتلا، احتمال وقوع در بچه بعدی	یک پدر با دو بچه مبتلا، احتمال وقوع در بچه بعدی
شکاف لوله عصبی	۵/۲٪	۱ : ۲	۲٪	-
شکاف کام تنها	۵/۴٪	۲ : ۳	۲٪	۷٪
لب شکری با یا بدون شکاف کام	۵/۱٪	۳ : ۲	۴٪	۴٪
بیماریهای مادرزادی قلبی	۵/۶٪	-	۲٪	۲٪

اندیکاسیون تشخیص پیش از تولد بیماریهای ژنتیکی عبارتند از:

الف - اختلالات کروموزومی

- وقتی یکی از والدین ناقل سالم، جابجائی کروموزومی داشته باشد؛
- سن مادر هنگام بارداری بیشتر از ۳۵ سال تمام باشد؛
- وجود بچه قبلی با اختلالات کروموزومی؛
- سقطهای مکرر بدون علت؛
- ناهنجاریهای متعدد در نوزادان قبلی بدون مطالعه کروموزومی؛
- و بندرت اضطراب شدید مادر از بدین آوردن نوزاد ناقص، که خود این اضطراب شدید در مواردی منجر به سقط یا نوزاد نارس خواهد شد و بهمین علت استفاده از این روشها و کم کردن اضطراب مادر الزام پیدا میکند.

ب - احتمال بیماریهای متابولیک ارثی (اختلال اسیدهای آمینه، لیپیدها، قندها و موکوپولی ساکاریدها):

اینها اکثراً "بصورت اتوزومال مغلوب منتقل میشوند.

ب - خلاصه ای از بعضی روشهای تشخیصی بیماریهای ارثی پیش از تولد:

- با استفاده از آمنیوسنتز، توسعه و پیشرفتهای بیوشیمیائی و آنزیمی ظرف ۲۰ سال اخیر، تعداد زیادی از بیماریهای ارثی از اوایل بارداری قابل تشخیص است.
- این روشها به دو صورت هستند:
- ۱ - روشهای مستقیم بر روی جنین:
- پرتونگاری، الکتروکاردیوگرافی، سونوگرافی، بیوپسی از غشاء جفت و جنین، فتوسکپی (Fetoscopy)، فتوگرافی (Fetography)، آمنیوگرافی (Amniography)، آمنیوسکپی (Amnioscopy) و پونکسیون مایع آمنیوتیک Amniocentesis
- ۲ - روشهای غیر مستقیم بر روی مادر
- آزمایش خون مادر برای موارد مورد نظر (آلفافتو- پروتئین مادر که در نفروز مادرزادی جنین و باز بودن لوله عصبی جنین مقدار آن بالا است؛ بررسی RH و مطالعات کاریوتیپ).

واضح است که تشخیص زودرس این بیماریها، با برقراری رژیم مناسب بلافاصله بعد از تولد - در مورد بیماری ۱ و ۲ - و با دادن هرمون تیروئید - در مورد هیپوتیروئیدی - از ضایعات جسمی و عقب افتادگی عقلی جلوگیری شده پیش آگهی تغییر مینماید .

ج - بیماریهای لوله عصبی

در این بیماریها ، مقدار آلفا فتوپروتئین سرم مادر و مایع آمنیوتیک خیلی بالاتر از حد مجاز است .

د - تعیین جنس جنین

که از طریق مطالعه کروماتین جنسی و کاریوتیپ انجام میپذیرد .

از این آزمایش در مورد بیماریهای وابسته به جنس مغلوب هم استفاده میشود .

هـ - هموگلوبینوپاتی ها :

در سال ۱۹۷۱ نشان داده شد که جنین میتواند از هفته نهم مقداری هموگلوبین مایع بسازد . تشخیص این بیماریها پیش از تولد بعلاوه امکان تکرار بیماری در فامیل ، ناراحتیهای شدید پس از تولد ، و چون درمان موثری وجود ندارد ، از نظر تصمیم در مورد ادامه بارداری مهم میباشد . جهت تشخیص ، در هفته ۱۶ تا ۱۸ بارداری بوسیله سوزنی که از راه شکم وارد میشود نمونه خون جنین از جفت گرفته میشود ، محل جفت بوسیله اولترا سوند مشخص میگردد و سپس ۱٪ سی سی خون بوسیله سوزن شماره ۲۰ با طول ۹ سانتی متر گرفته میشود . و سپس از نمونه خون جهت بررسی های دقیق استفاده میشود . با این روش تالاسمی ، سیکل سل و بسیاری دیگر از هموگلوبینوپاتی ها ، پیش از تولد ، قابل تشخیص است . خطر خون گیری از جفت کمی بیشتر از آمنیوسنتز است .

درجه دقت بعضی از روشهایی که پیش از تولد بکار میروند به ترتیب زیر است : مطالعات سیتوژنتیک مایع آمنیوتیک ۹۹/۵٪ ، اندازه گیری آلفا فتوپروتئین مایع نخاع ۹۰٪ ، نمونه خون جنین در هموگلوبینوپاتی ها ۹۹٪ . روشهایی که ذکر شد هرکدام مزایا و محدودیتهایی دارند : ۱- اولترا سوند : بعلاوه نداشتن اشعه یونیزان و سهولت استفاده ، جهت دیدن جنین ، بعنوان روش اصلی مورد

بیشتر از ۷۵ بیماری از این دسته قبل از تولد قابل تشخیص است چون عیوب آنزیماتیک در سلولهای جنینی مایع آمنیوتیک منعکس است .

در زیر نام عده ای از بیماریهای متابولیک همه گیر که امروزه پیش از تولد قابل تشخیص اند آمده است :

۱ - اختلال متابولیسم آمینو اسیدها :

سیستئوز - بیماری شربت افرا

هموسیتین یوری

۲ - اختلال متابولیسم لیپیدها :

بیماری گوشه

بیماری تی ساش

بیماری نیمان پیک

۳ - اختلال متابولیسم کربوهیدراتها :

اکثرا " انواع گلیکوژنرها

۴ - اختلال متابولیسم موکوپولی ساکاریدها :

بیماری هورلر (موکوپولی ساکارید تیپ ۱)

بیماری هانتر (موکوپولی ساکارید تیپ ۲)

بیماری سان فلیپو

در اینجا لازم است از بعضی بیماریهای متابولیکی مادرزادی که ممکن است باروشهای داخل رحمی قابل تشخیص نباشند (باستثنای گالاکتوزمی که داخل رحم هم باکشت مایع آمنیوتیک و سنجش آنزیم قابل تشخیص است) اما بلافاصله بعد از تولد نوزاد ، با گرفتن یک قطره از خون او ، بررسی آزمایشگاهی و قراردادادن در محیط مخصوص قابل تشخیص باشند ، نام برد . اینها عبارتند از :

۱ - فنیل کتون اوری (انجام تست Guthre

با یک قطره خون نوزاد) ؛

۲ - گالاکتوزمی که قبل از شروع شیر ، بوسیله یک قطره از خون بند ناف یا پاشنه پا قابل تشخیص است ؛

۳ - هیپوتیروئیدی مادرزادی . (کرتنیسم) .

میزان T_3 و T_4 بلافاصله بعد از تولد ، بوسیله قراردادادن

یک قطره خون روی کاغذ مخصوص ، در خون نوزاد اندازه گیری میشود .

مایع آمنیوتیک در سه ماهه دوم بارداری کشت گردید و مورد مطالعه سیتوژنتیک، بیوشیمیک و سیتوشیمیک قرار گرفت. این روش که در آخر سه ماهه اول و اوایل سه ماهه دوم بارداری (هفته ۱۴ تا ۱۶) انجام میشود، امروزه اصولی‌ترین روش برای تشخیص بیماری‌های ژنتیکی در پیش از تولد میباشد. بهترین زمان هفته شانزدهم است که اندازه رحم در حد بین سمفیز پوبیس و ناف مادر قرار دارد و حجم مایع حدود ۲۰۰ سی‌سی میباشد. گرفتن مایع آمنیوتیک در این مرحله، در بیش از ۹۵٪ موارد با موفقیت همراه است. در اینجا ابتداء سن جنین بوسیله اولتراسوند مشخص میشود (با اندازه‌گیری قطر سر جنین) و همچنین محل جفت تعیین میگردد و سپس با سوزن ۱۰ تا ۲۰ سی‌سی از مایع آمنیوتیک کشیده میشود و از آن برای کشت سلولی و مطالعات دیگر استفاده میشود. عوارض و خطرات آمنیوسنتز فوق العاده ناچیز است و در بیشتر از صد هزار آمنیوسنتز، فقط یک مورد مرگ و میر گزارش شده است (مرگ مادر).

بطور کلی خطر برای مادر و جنین $\frac{1}{300}$ میباشد که در اکثر موارد مهم نیست؛ خون ریزی واژینال، ترواش مایع آمنیوتیک و با احتمال کمتر خطر زایمان نارس.

در اینجا باید به بعضی روشهای اختصاصی تشخیص پیش از تولد اشاره شود؛ مانند بیوپسی پوست جنین در ایکتیوز مادرزادی، و در مورد آتاکسی تلانژیکتازی تعیین نسبت بالای شکستگی کروموزومی.

بطور خلاصه:

پزشکی که مورد مشاوره ژنتیکی قرار میگیرد و در مواردی که تشخیص پیش از تولد - باروشهای ذکر شده - داده میشود - غیر از مواردی که احتمال خطر زیاد و یا احتمال بیماریهای شدید و علیل کننده دائمی وجود دارد - نباید در تصمیم پدر و مادر جهت ادامه یا قطع بارداری دخالت شود و بایستی گذاشت تا خود آنها با آزادی کامل تصمیم بگیرند. در بسیاری از این موارد کاهش اضطراب والدین، مهمترین کمکی است که یک پزشک میتواند به آنان بنماید. و اصولاً "باید در نظر داشت که برای آمنیوسنتز و تشخیص قبل از تولد اندیکاسیون مطلق وجود ندارد و عوامل متعدد اخلاقی، مذهبی، اجتماعی و فرهنگی در اتخاذ این تصمیم موثر میباشند و بنابراین در هر مورد بخصوص و در هر خانواده، مسئله فرق میکند و در نهایت تصمیم گیرنده خود افراد خانواده خواهند بود.

استفاده قرار میگیرد، چون، هم اعضاء خارجی و داخلی جنین را تا حدودی مشخص میکند و هم وسیله مطالعه حرکات جنین است. بطور خلاصه موارد استعمال اولتراسوند در تشخیص پیش از تولد از این قرار است:

تعیین سن جنین از طریق اندازه‌گیری قطر سر جنین، تعیین محل دقیق جفت، تعیین پولی آمنیوس و کمی رشد داخل رحمی جنین؛ اکوسونوگرافی نبض جنین جهت تشخیص آمفالوسل، مننگومیلوسل و فوکومیلیا.

۲- فتوسکوپی Fetoscopy: دیدن مستقیم جنین بوسیله فیتوسکپ میتواند باعث تشخیص بعضی بیماریها مانند سندروم TAR (ترومبوسیتوپنی با فقدان استخوان زنده اعلی) یا نابه هنجاریهای دست و پا باشد. ولی بعلت اشکالات فنی و خطرات احتمالی، فقط در موارد خاص از این روش استفاده میشود.

۳- پرتونگاری، آمنیوگرافی و فیتوگرافی: این روشها، در مورد بیماریهایی که با تغییر اسکلت همراه است در سه ماهه دوم قابل استفاده میباشد؛ مانند اکندروپلازی، سندروم - فانگونی TAR Syndrome و استئوزن ناقص. دقت این روشها، بعلت تاخیر فیزیولوژیکی رشد استخوانهای جنین، کمتر از روشهای دیگر است و احتمال اشتباهات تشخیصی وجود دارد.

در آمنیوگرافی، ماده حاجب محلول در آب را وارد مایع آمنیوتیک میکنند و حدود جنین و همچنین قابلیت بلع مایع توسط جنین را میسنجند.

در فیتوگرافی، ماده حاجب محلول در روغن را وارد مایع آمنیوتیک مینمایند که این ماده به سطح ورنیکس گازئوزا میچسبد و حدود جنین را مشخص میکند.

خطر عمده این روشها میزان پرتوهائی است که به جنین میتابد و باعث میشود تا میزان لوسمی، در سالهای بعد تا دو برابر افزایش پیدا نماید، که البته در مقایسه با احتمال حدوث ۲۵٪ یک زن مفلوب یا ۵۰٪ یک زن غالب خیلی ناچیز است.

۴- آمنیوسنتز Amniocentesis

آمنیوسنتز در سالهای ۱۹۳۰ تا ۱۹۵۰ برای تشخیص و درمان داخل رحمی، عدم تجانس RH در اواخر بارداری به کار گرفته شد؛ از ۱۹۵۰ به بعد برای تشخیص جنس جنین از طریق Sex Chromosome و تعیین BAR Body مورد استفاده قرار گرفت؛ و از سال ۱۹۶۰ به بعد سلولهای

SUMMARY AND CONCLUSION

In this article the major genetic disorders and the modes of their transmission is discussed. We have also briefly mentioned the modalities by which many of the genetic diseases can be detected before birth. The genetic counselling is helpful in many ways in order to advise the parents for keeping the fetus or terminating the pregnancy, The physician can reduce the anxiety of the parents, but the main decision has to be made by the parents themselves. The most beneficial genetic counselling is before pregnancy to determine whether a couple should have a baby or not. There is no definite indication for amniocentesis unless there is a definite evidence of a dreadful disease in the fetus. The application of many of the diagnostic modalities of course, depends largely on the moral, religious and social situations, which differ in each case.

REFERENCES

- ۱ - جنین شناسی انسانی ، تالیف دکتر سلطانی نسب .
- ۲ - ژنتیک و مسائل آن ، تالیف دکتر استانیفیلد . ترجمه دکتر خاوری خراسانی .
- ۳ - مسائل رایج طب اطفال "جلد چهارم" ۱۳۶۱ ، مبحث مشاوره ژنتیکی .
- ۴ - مسائل رایج طب اطفال "جلد اول" ۱۳۵۸ ، مبحث پیشگیری .
- ۵ - طب اطفال نلسون ، ۱۹۷۹ ، فصل اختلالات ژنتیکی و بیماریهای متابولیکی .
- ۶ - طب اطفال کارنت ، ۱۹۸۲ ، فصل اختلالات ژنتیکی .
- 7- J.A.Fraser Roberts:An Introduction to Medical Genetics, 5TH Ed.London 1970.