

پیشرفتهای اخیر در ژنتیک

مجله علمی نظام پزشکی

سال ۲، شماره ۴-۵، صفحه ۲۶۰، ۱۳۵۱

دکتر مهدی باجغلی *

آن میسر خواهد بود. پیشرفتهای اخیر بیشتر در این زمینه است، یعنی امروزه با بکار بردن وسایل تشخیصی میتوان از وضع جنین و همچنین ابتلاء آن به بیماری مورد نظر اطلاع پیدا کرد. بدین ترتیب که با وسایل رادیولوژیک، وضع استخوان بندی جنین و همچنین ناهنجاریهای مربوط بآن را میتوان تا حدی تشخیص داد. و با مطالعه مایع آمنیوتیک و کشت سلولهای آن میتوان بوجود بسیاری از بیماریهای کروموزومی وارثی در جنین پی برد. و این طریقه را طریقه تشخیص ژنتیک قبل از تولد مینامند Prenatal genetic diagnosis. و از این راه بمراتب بهتر و دقیق تر میتوان مشاوره ژنتیک را انجام داد. بطور کلی اصول راهنمایی در مشاوره ژنتیک، بستگی بموارد مورد مشاوره دارد که در این مقاله موارد مهم آن مورد بحث قرار میگیرد.

ناهنجاریهای مادرزادی - از آنجائیکه علت اصلی پیدایش ناهنجاریهای مادرزادی هنوز معلوم نیست و گاه يك عامل سبب بروز ناهنجاریهای گوناگون و گاه عوامل متعدد باعث وقوع يك نوع ناهنجاری میشوند، لهذا در این باره از نقطه نظر مشاوره ژنتیک نمیتوان اظهار نظر قطعی کرد. ولی از لحاظ آماری در هر ۴۰ نوزاد، يك نوزاد ممکنست دچار ناهنجاری مادرزادی باشد و دانستن این نسبت بپلازماست، زیرا همیشه امکان ابتلاء نوزاد در هر حاملگی وجود دارد.

از طرف دیگر عواملی هستند که در بروز ناهنجاریهای مادرزادی شناخته شده اند و باید مادر حامله از بر خورد با آنها اجتناب کند. از آنجائیکه تشکیل اعضا جنین در ۱۲ هفته اول حاملگی است بنابراین بیشتر عوامل در این دوره اثر میکنند.

هر اس از داشتن يك نوزاد ناقص الخلقه و یا عقب افتاده مسئله ایست که همیشه برای هر پدر و مادر و یا آنهایکه میخواهند پدر و مادر شوند، ممکنست بوجود آید. گاه قبل از ازدواج و گاه در جریان حاملگی این مسئله باطیبب مطرح میشود و معمولاً با اطمینانیکه دوستان و آشنایان و بخصوص طبیب متخصص زنان و مامائی میدهد این ترس بر طرف میگردد ولی برای آنهایکه در خانواده خود، نوزادان ناقص و معیوب داشته و یا قبلاً اولاد ناقص پیدا کرده اند این دلهره و ترس بمراتب بیشتر است و نمیتوان فقط با اطمینان لفظی ناراحتی درونی آنها را بر طرف کرد بلکه باید از روی اصول علمی، بالینی و ژنتیک پدر و مادر را راهنمایی کرد. آگاهی از نحوه انتقال بیماری، محور اصلی در مشاوره ژنتیک است.

در بیماریهای ارثی، انتقال ممکنست بصورت غالب و مغلوب و یا وابسته بجنس باشد، و توضیح قانون احتمالات و نحوه انتقال بیماری مورد نظر در خانواده مورد مشاوره، میتواند اساس راهنمایی را تشکیل دهد. مثلاً پدر و مادریکه دارای فرزندان مبتلا به بیماری استخوانی غالب هستند، در صورت حاملگی تازه امکان ۵۰٪ هست که باز نوزاد جدید مبتلا باشد. ولی اگر بیماری فرزندان، يك بیماری مغلوب مثلاً آنمی کولی باشد امکان ابتلا ۲۵٪ است. البته درك نسبت درصد و بخصوص تشریح این اطلاع آماری و احتمالی برای يك خانواده مورد نظر شاید زیاد ساده نباشد. بخصوص در موردیکه حاملگی پدید آمده و اطلاع از ابتلاء جنین مورد نظر است، بکار بردن قوانین و فرمولهای ژنتیک زیاد درد مادر را دوا نمیکند. در صورتیکه در این دوره بتوان تشخیص قطعی داد، کمک بزرگی بخصوص از نظر درمان و یا تصمیم بادامه حاملگی و یا قطع

* دانشکده پزشکی دانشگاه اصفهان.

آنزیمی و غیره. انتقال در بیماریهای ارثی وابسته به جنس بدین ترتیب است که مادر ناقل است و فقط اولاد ذکور مبتلا میشوند، بنابراین در این دسته از بیماریها اطلاع به جنس جنین لازم است که امروزه عملی می‌باشد. البته در مواردیکه بیماری مورد نظر قابل علاج باشد این اطلاع مفید است ولی باید دانست که علاج آن مستلزم مخارج سنگینی است.

تصمیم به سقط، مسائل دیگری را مطرح می‌سازد. مثلاً مادری که فرزند قبلیش مبتلا به هموفیلی بوده اگر در هنگام حاملگی اطمینان پیدا کند که جنینش مذکر است و مبتلا به هموفیلی خواهد شد، که امروزه تقریباً میتوان این تشخیص را داد، آیا صلاح به ادامه حاملگی و یا قطع آن هست یا نیست. این خود بحث دیگری است. جهت نشان دادن اهمیت نحوه انتقال بیماری مثال دیگر در این زمینه ذکر میشود.

دختر خانم ۲۰ ساله که دو برادرش مبتلا به دیستروفی عضلانی هستند و جهت تشکیل خانواده و بچه‌دار شدن مشاوره ژنتیک بعمل می‌آید. از آنجائیکه دیستروفی عضلانی یک بیماری ارثی وابسته به جنس است ۵۰٪ امکان دارد که این دختر خانم ناقل بیماری باشد بنابراین در صورت حاملگی امکان ابتلای اولاد ذکورش زیاد خواهد بود و این یک خطر بزرگی است، ولی در صورتیکه همین خانم حامله شد، اگر تشخیص نوع جنس جنین داده شود و معلوم گردد که جنین مونث است آنوقت میتوان از سالم بودن جنین اطمینان داشت. تشخیص جنس جنین در کلیه بیماریهای ارثی وابسته به جنس کمک بزرگی برای تشخیص بیماری ژنتیک قبل از تولد خواهد کرد که خوشبختانه بهسولت میتوان بوسیله آمنیوسنتز و مطالعات سلولهای آن به‌مذکر یا مونث بودن جنین پی برد.

بیماریهای متابولیک - پیشرفت اساسی که در زمینه تشخیص این بیماریها قبل از تولد بوجود آمده روی این اصل بوده که فیبر- و بلاستهای جنین به‌نگام کشت، سیستم آنزیمی خود را حفظ میکند و در صورتیکه جنین آنزیم و یا آنزیمهای را فاقد یا بطور ناقص داشته باشد میتوان با بررسی سلولهای مایع آمنیوتیک آنرا تشخیص داد و در نتیجه پی به بیماری، ناقل بودن یا نبودن، و بالاخره سالم بودن جنین برد. چون تعداد آنزیمهای بدن زیاد است و برای متابولیسم مواد مختلف بدن آنزیمهای اختصاصی هست میتوان اهمیت تعدد بیماریهای متابولیک را در نظر داشت ولی خوشبختانه شیوع زیادی ندارند، مادراینجا بطور نمونه از دسته بیماریهای متابولیسم مواد چربی، گوشه، واز دسته بیماریهای متابولیسم مواد هیدروکربنه گالاکتوسمی را ذکر میکنیم. در بیماری گوشه اختلال در اثر فقدان آنزیم گلوکوسربروزیداز است و در نتیجه گلوکوسربروزید در بدن تجمع پیدا میکند و سبب

اشعه ایکس و داروهای مختلف که ایجاد ناهنجاری مادر زادی میکنند، قسمت عمده اثرشان در همین ۱۲ هفته اول است. اصل کلی بر اینست که هنگام تجویز دارو برای مادر حامله، طبیب باید مطمئن باشد که دارو روی جنین اثر زیان‌آور ندارد.

بیماریهای کروموزومی - در طی چند سال گذشته مطالعات بسیاری درباره بیماریهای کروموزومی بعمل آمده و موارد جدیدی از این دسته بیماریها شناخته شده است. از هر ۲۰۰ نوزاد یک نوزاد مبتلا به اختلال کروموزومی است و شناخته‌ترین این دسته از بیماریها، بیماری مونگولیس (تریسومی ۲۱) است. قسمت عمده پیشرفتهای اخیر در زمینه تشخیص قبل از تولد، از روی همین دسته از بیماریهاست، بدین ترتیب که با بزل مایع آمنیوتیک و کشت سلولهای آن میتوان بیماری کروموزومی جنین را تشخیص داد و چون هر قدر سن مادر بیشتر باشد امکان ابتلا به بیماری کروموزومی جنین بیشتر است لزوم این بررسی در مادران مسن بیشتر خواهد بود. امروزه در مراکز مجهز پیشنهاد شده که در هر مادر حامله بیش از ۳۵ الی ۴۰ ساله، آمنیوسنتز بعمل آید و در صورت تشخیص بیماری کروموزومی مخصوصاً مونگولیس اقدام بسقط جنین شود. چه همه دیدانیم که داشتن یک فرزند مبتلا به مونگولیس چه ناراحتیهای مادی و اجتماعی و روانی برای والدین و حتی سایر کودکان خانواده بوجود می‌آورد، و محققاً هیچ مادری نمی‌خواهد دارای چنین فرزندی بشود. در صورتیکه این تشخیص در دوران داخل رحمی داده شود کمک بسیار بزرگی باو شده است، بخصوص در مواردیکه مادر قبلاً دارای فرزند مبتلا به مونگولیس از نوع Translocation بوده و در نتیجه امکان زایمان مونگول در حاملگیهای بعدی زیادتر خواهد بود، اقدام به تشخیص در دوران حاملگی بیشتر ضرورت خواهد داشت.

بیماریهای ارثی - این بیماریها که در اثر اختلال ژن کروموزومها هستند و انتقال آنها از قوانین مندل تبعیت میکنند، شایعترین موارد مورد مشاوره ژنتیک را تشکیل میدهد. آگاهی از نحوه انتقال بیماری اساس راهنمایی ژنتیک است. در بیماریهای ارثی غالب، نیمی از فرزندان سالمند و نیمی دیگر بیمار، ولی در بیماری ارثی مغلوب یک چهارم از فرزندان ممکنست سالم و یک چهارم مریض و یک دوم ($\frac{1}{4} + \frac{1}{4}$) ناقل بیماری و یا هتروزیگوت باشند. یعنی مانند پدر و مادرشان ظاهراً سالم اند ولی از لحاظ ژنوتیپ معیوبند. البته در این نوع افراد امروزه با وسایل آزمایشگاهی میتوان در بسیاری از آنها عیب ژنتیک آنها را نشان داد مثلاً تغییرات خون و بسالاً بودن هموگلوبین A2 در مبتلایان بسالمنی کولی هتروزیگوت، و یا تغییرات خفیف آنزیمی در بیماریهای

مواد قبل از کورتیزون (پرگنان ترپول و غیره) و ۱۷-کتوستروئید مایع آمنیوتیک تشخیص امکان پذیر می باشد. آزمایش مایع آمنیوتیک جهت وجود مواد شیمیائی دیگر برای تشخیص سایر بیماریها نیز بکار میرود از آن جمله است در اریتر و بلاستوز (بیماری همولیتیک نوزاد) که با اندازه گیری پیکمانهای شبه بیلیروبین مایع آمنیوتیک پی بدرجه گرفتاری جنین برده میشود و میتوان در مورد درمان و نوع آن اقدام بعمل آورد. البته با پیشرفتی که در زمینه پیشگیری اریتر و بلاستوز بوسیله تزریق گاما گلوبولین اختصاصی بمادر ارهش منفی که فرزند اولش ارهش مثبت است، در آتیه از وقوع موارد ابتلای نوزاد در اثر ناسازگاری ارهش کاسته خواهد شد.

ازدواجهای خانوادگی - مسئله دیگری که در مشاوره ژنتیک اهمیت دارد ازدواجهای خویشاوندان است. شیوع بیماریهای ارثی مغلوب مسلماً در نوزادان چنین ازدواجهایی بیش از ازدواجهای بین ناخویشاوندان می باشد و البته علت آن نیز واضح است، زیرا امکان اینکه اعقاب یک شخصی که ژن معیوب دارد دارای این ژن باشند، بیشتر است مثلاً شخصی که یک ژن معیوب از پدر بزرگ پدری خود به ارث برده است و با فرزند عمو و یا عمه خود ازدواج میکند به احتمال یک هشتم، آن فرزند ناقل همان ژن میشود، و در نتیجه امکان ابتلای فرزندانش زیاد است ولی با وجود این با در نظر گرفتن شیوع ازدواج خویشاوندان در بعضی از کشورها بیماریهای ارثی زیاد نیست و چه بسا فرزندان این ازدواجها که کاملاً سالم و طبیعی هستند. دانستن این مسئله در مشاوره ژنتیک لازم است زیرا گاه آنهاییکه قبلاً چنین ازدواجی را انجام داده اند در باره اثر سوء آن بیش از اندازه نگرانند حتی سرما خوردگی مکرر فرزند خود را در نتیجه ازدواج بین خویشاوندان میدانند.

بزرگی احشاء از قبیل طحال، کبد و برونز علائم عصبی از قبیل استرابیسم و سندروم پسودوبولبر و غیره میکند. این بیماری ارثی مغلوب است و امکان تشخیص داخل رحمی با بررسی سلولهای مایع آمنیوتیک چنین وجود دارد. در بیماری گالاکتوزمی که از گوشه شایع تر است، عیب در اثر کمبود آنزیم گالاکتوز فسفات اوریدیل ترانسفراز بوجود می آید و در نتیجه گالاکتوز در بدن تجمع پیدا کرده سبب بزرگی کبد، کاتاراکت و علائم عصبی از قبیل عقب افتادگی روانی و غیره میشود. این بیماری نیز ارثی است و با ژن مغلوب منتقل میشود. در یک مادر هتروزیگوت که نوزاد قبلش مبتلا به گالاکتوزمی بوده قبل از سزارین آمنیوسنتز شده و کشت سلولهای جنین هم اثری از آنزیم گالاکتوز اوریدیل ترانسفراز را نشان نداده این تشخیص با بررسی سلولهای بند ناف تائید شده و نوزاد مبتلا به بیماری گالاکتوزمی بوده است. همانطوریکه قبلاً اشاره شد اگر تشخیص یک بیماری، مثلاً گالاکتوزمی در دوران داخل رحمی داده شود در حالیکه این بیماری اگر چه درمان طولانی و مادام العمر دارد ولی با این درمان جنین فرد سالمی خواهد بود آیا صلاح است که اقدام به سقط جنین بشود. بحث در این باره بستگی بوضع پدر و مادر، اولاد قبلی، قوانین پزشکی و اجتماع محل دارد.

بیماریهای دیگر - در سندروم آدرنورینتال یا هبپرپلازی سوررنال ویریلیزانت اختلال در اثر عیب آنزیمی در مراحل ساخته شدن کورتیزون است، ویریلیسم، پسودوهرمافرودیسیم و علائم گوارشی و گاه مرگ در دوران نوزادی وجود دارد. درمان این بیماری استعمال کورتیزون تا آخر عمر است. انتقال این بیماری باز با ژن مغلوب می باشد. امروزه تشخیص داخل رحمی این بیماری نیز امکان دارد و حتی موردی گزارش شده که پس از تشخیص اقدام به تزریق کورتیزون داخل رحمی شده است. جهت تشخیص این بیماری احتیاج به کشت سلولها نیست بلکه با اندازه گیری

REFERENCES:

- 1- Ziaī, M, et al, 1969, Pediatrics, Little Brown & Company, Boston.
- 2- Gellis, S, 1970, Year Book of pediatrics, Year Book Med. publishers, Chicago.
- 3- Milunsky A., M.D. et al, Prenatal genetic diagnosis, New Eng. J. Med. 283, 25-26-27, 1970.