



دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

گروه ژنتیک

پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک

عنوان

بررسی علل ناتوانی ذهنی ارثی غیر سندرومی (آتوزومی و وابسته به ایکس)

در خانواده‌های دارای دو یا بیشتر از دو فرزند مبتلا به ناتوانی ذهنی ارجاع

داده شده به مرکز تحقیقات ژنتیک در سال ۱۳۹۰

نگارنده

الیناز اکبری آذر

استاد راهنما

پروفسور کیمیا کهریزی

استاد مشاور

پروفسور حسین نجم آبادی

آذر ۱۳۹۱

شماره ثبت: ۱۶۸ - ۱۰۰۰



دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی  
نایب‌دیه اعضای هیات داوران

خانم الیناز اکبری آذر شاه بلاغ

دانشجوی رشته: ژنتیک مقطع: کارشناسی ارشد به شماره دانشجویی: ۸۹۱۹۰۱۰۰۷ از پایان نامه خود تحت عنوان: "بررسی علل ناتوانی ذهنی ارثی غیر سندرومی (آرتوزومی وابسته به X) در خانواده های دارای دو یا بیشتر از دو فرزند مبتلا به ناتوانی ذهنی ارجاع داده شده به مرکز تحقیقات ژنتیک در سال ۱۳۹۰" در تاریخ: ۹۱/۰۹/۲۰ در حضور هیات داوران دفاع نموده و بر اساس مصوبات شورای تحصیلات تکمیلی نمره ۱۹/۹۵

(نوزده و نود و پنج درصد) با امتیاز: عالی به ایشان تعلق گرفت.

هیات داوران

۱. استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر گیمیا کهریزی

۲. استاد مشاور:

جناب آقای دکتر حسین نجم آبادی

۳. اساتید داور:

سرکار خانم دکتر سهیلا شهشهانی  
سرکار خانم دکتر مریم نیشابوری

۴. مدیر گروه آموزشی:

جناب آقای دکتر حسین نجم آبادی

۵. کارشناس تحصیلات تکمیلی:

سرکار خانم دکتر سمانه حسین زاده

## چکیده

**هدف:** در حدود ۷۰٪ موارد ناتوانی ذهنی، علل ژنتیکی نقش دارند. هدف از این مطالعه بررسی علل ژنتیکی ناتوانی ذهنی در ۲۲ خانواده ارجاع داده شده به مرکز تحقیقات ژنتیک بود.

**روش بررسی:** ۲۲ خانواده دارای فرزند مبتلا به ناتوانی ذهنی از شهرستانهای مختلف ایران به مرکز تحقیقات ژنتیک جهت بررسی ژنتیکی ارجاع داده شدند. DNA افراد سالم و مبتلای خانواده به روش استاندارد از خون محیطی استخراج شد. یک جدولی از ۷۰ STR مارکر با استفاده از پایگاه UCSC Genome Browser انتخاب شد. فرکانس اللی اختصاصی جمعیت برای جمعیت ایرانی بر اساس مطالعات گذشته در دسترس بود. PCR بر اساس پروتکل موجود صورت گرفت و سپس الکتروفورز بر روی ژل پلی آکریل آمید و رنگ آمیزی نیترا نقره برای ارزیابی نتایج انجام شد. در صورتی که یک هاپلوتایپ در یک جایگاه MCPH به صورت هموزیگوت در تمام افراد بیمار خانواده تشخیص داده شد، برای تشخیص جهش در آن خانواده غربالگری آغاز گردید. پروباند خانواده‌هایی که به جایگاههای MCPH پیوستگی نشان دادند جهت توالی‌یابی مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** دو خانواده از ۲۲ خانواده میکروسفال به جایگاههای میکروسفالی اولیه (یک خانواده به جایگاه MCPH5 و یک خانواده به MCPH7) پیوستگی نشان دادند. در توالی‌یابی ژنهای جایگاههای MCPH5 و MCPH7 جهش حذفی نوکلئوتید تیمین در ژن ASPM جایگاه MCPH5 شناسایی شد. ۸ خانواده دیگر نیز به عنوان میکروسفالی اولیه غیر سندرومی آتوزومی مغلوب شناسایی شدند، اما به هیچ کدام از جایگاههای تا به حال شناخته شده میکروسفالی پیوستگی نشان ندادند.

**نتیجه گیری:** بر اساس نتایج بدست آمده در این بررسی ناتوانی ذهنی یک اختلال بسیار هتروژن می باشد و از میان ۱۰ خانواده دارای فرد مبتلا به ناتوانی ذهنی همراه با میکروسفالی اولیه غیر سندرومی، فقط دو خانواده به جایگاههای شناخته شده میکروسفالی پیوستگی نشان دادند و ۸ خانواده باقیمانده به هیچ کدام از جایگاههای شناخته شده MCPH پیوستگی نشان ندادند. لذا جایگاههای دیگری نیز برای میکروسفالی اولیه غیر سندرومی وجود دارند که تا کنون شناسایی نشده‌اند و خانواده‌های باقیمانده در نقشه‌یابی این جایگاهها می‌توانند کمک کننده باشند.

**کلید واژه‌ها:** ناتوانی ذهنی، میکروسفالی اولیه، MCPH

صفحه	عنوان
	<b>فصل اول: کلیات پژوهش</b>
۱۰	۱-۱ مقدمه
۱۰	۱-۲ بیان مسأله
۱۴	۱-۳ اهمیت و ضرورت تحقیق
۱۶	۱-۴ اهداف پژوهش
۱۶	۱-۴-۱ اهداف کلی
۱۶	۱-۴-۲ اهداف اختصاصی
۱۷	۱-۴-۳ اهداف کاربردی
۱۷	۱-۵ فرضیات
۱۷	۱-۶ روش شناسی تحقیق
۱۸	۱-۶-۱ نوع مطالعه
۱۸	۱-۶-۲ جامعه و نمونه آماری و روش نمونه گیری
۱۸	۱-۶-۳ روش جمع آوری داده ها
۱۹	۱-۶-۴ متغیرها
۲۲	۱-۶-۵ روش اجرا

۲۲	۱-۶-۶ روش تجزیه و تحلیل داده‌ها
۲۴	۱-۷ ملاحظات اخلاقی
	<b>فصل دوم: پیشینه تحقیق</b>
۲۶	۲-۱ اساس مولکولی ناتوانی ذهنی
۲۷	۲-۱-۱ جستجو برای مسیرهای شایع درگیر در ناتوانی ذهنی
۲۸	۲-۱-۲ پروتئین‌های سیناپسی و نورونال در ناتوانی ذهنی غیر سندرومی
۳۰	۲-۲ مکانیسم مولکولی بیماریهای تک ژنی
۳۰	۲-۲-۱ جهش‌های تک بازی
۳۱	۲-۲-۲ جهش خاموش
۳۱	۲-۲-۳ جهش در جایگاه پیرایش
۳۲	۲-۳ بیماریهای تک ژنی
۳۳	۲-۳-۱ ناتوانی ذهنی سندرومی
۳۳	۲-۳-۲ ناتوانی ذهنی غیر سندرومی
۳۳	۲-۳-۳ ناتوانی ذهنی آتوزومی مغلوب غیر سندرومی
۳۷	۲-۳-۳-۲ ناتوانی ذهنی آتوزومی مغلوب همراه با میکروسفالی MCPH
۳۹	۲-۳-۳-۳-۱ علائم تشخیص بالینی در MCPH
۵۸	۲-۳-۳ ناتوانی ذهنی غیر سندرومی آتوزومی غالب
۶۱	۲-۳-۴ ناتوانی ذهنی وابسته به ایکس

۶۴	۴-۲ ناهنجاریهای کروموزومی
۶۴	۱-۴-۲ ناهنجاریهای قابل شناسایی با روشهای سیتوژنتیک
۶۵	۲-۴-۲ تغییرات ژنتیکی غیر قابل شناسایی با روشهای سیتوژنتیک
۶۶	۵-۲ ناتوانی ذهنی با علل اختلالات متابولیک
۶۶	۶-۲ نقشه‌یابی بر اساس هموزیگوسیتی
۶۷	۱-۶-۲ استفاده از روش نقشه‌یابی بر اساس هموزیگوسیتی در بررسی جایگاههای MCPH
۶۸	۲-۶-۲ مارکرهای DNA برای آنالیز پیوستگی
۶۹	۳-۶-۲ پلی مورفیسم های تکرارهای کوتاه پشت سر هم
	<b>فصل سوم : روش شناسی تحقیق</b>
۷۲	۱-۳ روش انتخاب جامعه
۷۲	۱-۱-۳ شرایط انتخاب جمعیت هدف
۷۲	۲-۱-۳ حجم نمونه
۷۳	۳-۱-۳ روش جمع آوری نمونه
۷۳	۲-۳ مواد آزمایشگاهی و روش‌ها
۷۳	۱-۲-۳ چگونگی اندازه‌گیری دور سر و تعیین میکروسفالی افراد
۷۶	۲-۲-۳ چگونگی تشخیص نوع میکروسفالی
۷۶	۳-۳ بررسی اختلالات متابولیکی با استفاده از روش اسپکترومتری جرمی
۷۷	۱-۳-۳ طرز کار روش اسپکترومتری جرمی

۷۸	۳-۳-۲ آنالیز داده‌ها
۷۹	۳-۴ مواد مورد نیاز و روش‌های بکار گرفته شده جهت آنالیز مولکولی
۷۹	۳-۴-۱ استخراج DNA
۷۹	۳-۴-۱-۱ مواد لازم برای استخراج DNA
۸۰	۳-۴-۲ نحوه ساخت مواد مورد نیاز
۸۰	۳-۴-۱-۳ روش کار
۸۳	۳-۴-۱-۴ تعیین غلظت
۸۳	۳-۴-۲ آنالیز PCR برای سندروم ایکس شکننده
۸۴	۳-۴-۲-۱ روش PCR برای تشخیص سندروم ایکس شکننده
۸۵	۳-۴-۳ آنالیز ساترن بلات برای سندروم ایکس شکننده
۸۵	۳-۴-۳-۱ مرحله هضم DNA ژنومی
۸۵	۳-۴-۳-۲ هضم با یک آنزیم محدودالاث‌ر
۸۶	۳-۴-۳-۳ هضم با دو آنزیم محدودالاث‌ر
۸۶	۳-۴-۳-۴ بررسی هضم‌های آنزیمی انجام شده
۸۷	۳-۴-۳-۵ مرحله الکتروفورز روی ژل آگارز
۸۸	۳-۴-۳-۱-۵ محلول‌های مورد نیاز الکتروفورز ژل آگارز
۸۸	۳-۵ آنالیز پیوستگی جهت بررسی جایگاه‌های شناخته شده میکروسفالی
۸۹	۳-۵-۱ نقشه‌یابی بر اساس همزیگوسیتی
۸۹	۳-۵-۲ روش انتخاب مارکرهای STR
۹۳	۳-۵-۲-۱ تعیین هتروزیگوسیتی مارکرهای STR به طور تقریبی در جمعیت ایران

۹۳	۳-۵-۳ روش PCR
۹۴	۳-۵-۳ مواد اولیه واکنش PCR
۹۶	۳-۵-۴ الکتروفورز محصول PCR روی ژل پلی آکریل آمید
۹۷	۳-۵-۴ مواد لازم جهت الکتروفورز ژل پلی آکریل آمید
۹۹	۳-۵-۴ طرز تهیه ژل آکریل آمید ۸ درصد
۱۰۰	۳-۵-۵ رنگ آمیزی ژل به روش نیترا ت نقره
۱۰۲	۳-۶ پیدا کردن جهش به روش مستقیم تعیین توالی
۱۰۳	۳-۶-۱ چگونگی تعیین توالی ژن MCPH5(ASPM)
۱۰۸	۳-۶-۲ الکتروفورز محصول PCR بر روی ژل آگارز
۱۰۹	۳-۶-۳ روش کار الکتروفورز محصول PCR روی ژل آگارز
۱۱۰	۳-۶-۴ روش آنالیز نتایج حاصل از Sequencing
	<b>فصل چهارم: توصیف و تحلیل داده‌ها</b>
۱۱۳	۴-۱ نتایج حاصل از بررسی متابولیک
۱۱۳	۴-۲ نتایج حاصل از تست‌های PCR و ساترن بلات برای سندروم ایکس شکننده
۱۱۴	۴-۳ نتایج حاصل از مطالعات آنالیز پیوستگی
۱۲۳	۴-۴ نتایج حاصل از بررسی توالی ژن مربوطه (ASPM) در افراد دارای پیوستگی به جایگاه MCPH5 جهت تشخیص جهش مسبب بیماری



	فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری و پیشنهادات
۱۲۶	۵-۱ بحث و نتیجه‌گیری
۱۳۰	۵-۲ پیشنهادات
۱۳۲	فهرست منابع
۱۴۲	فرم‌های ضمیمه
۱۴۶	فرم پرسشنامه بالینی
۱۴۷	خلاصه انگلیسی
۱۴۹	صفحه عنوان انگلیسی

## فهرست جداول

صفحه	جدول
۱۹	۱-۱
۳۵	۱-۲
۳۷	۲-۲
۴۱	۳-۲
۴۶	۴-۲
۵۰	۵-۲
۵۶	۶-۲
۷۶	۱-۳
۹۵	۲-۳
۱۰۴	۳-۳
۱۰۷	۴-۳
۱۰۸	۵-۳
۱۱۳	۱-۴
۱۱۶	۲-۴
۱۱۸	۳-۴

۱۲۱	۴-۴
۱۲۲	۵-۴
۱۲۲	۶-۴

# فصل اول

## کلیات پژوهش

## ۱-۱ مقدمه :

ناتوانی ذهنی که تاکنون به عنوان عقب ماندگی ذهنی شناخته می‌شد با محدودیت قابل توجه در عملکرد ذهنی و رفتارهای انطباقی تعریف می‌شود، که قبل از سن ۱۸ سالگی شروع شده و مهارت‌های اجتماعی و مفهومی فرد را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱).

در تجدید نظر دهم WHO<sup>۱</sup> (سازمان بهداشت جهانی) ، ناتوانی ذهنی یک اختلالی است که با نقص یا توقف کامل تکامل مغز ، و زوال عملکرد پیوسته در هر مرحله از تکامل مغز تعریف می‌شود که همه سطوح : هوش ، ادراک، تکلم ، عملکرد حرکتی و اجتماعی و سازگاری فرد با محیط را شامل می‌شود (۲).

## ۱-۲ بیان مسأله

ناتوانی ذهنی یکی از پیچیده‌ترین اختلالات شناخته شده و یک مشکل حل نشده مراقبت‌های بهداشتی محسوب می‌شود. بر اساس تقسیم بندی انجمن ناتوانی ذهنی آمریکا (AAIDD)<sup>۲</sup> ناتوانی ذهنی از نظر بالینی با سه معیار اساسی مشخص می‌شود :

۱\_ بهره هوشی کمتر از ۷۰

۲\_ محدودیت در یک یا چند مهارت انطباقی مانند :ارتباطات ، مراقبت از خود ، مهارت‌های اجتماعی ، اعتماد به نفس ، بهداشت و ایمنی

۳\_ شروع علائم قبل از ۱۸ سالگی (۲)

<sup>۱</sup> -World Health Organization

<sup>۲</sup> - American Association on Intellectual and Developmental Disabilities

ناتوانی ذهنی از نظر شدت ناتوانی به چهار گروه تقسیم می‌شود :

۱\_ خفیف : ۵۰٪ افراد ناتوان ذهنی در این گروه قرار می‌گیرند و بهره هوشی از ۵۵ \_ ۵۰ تا ۷۰ می‌باشد .

افراد این گروه به حمایت‌های مختصر و کوتاه مدت نیاز دارند.

۲\_ متوسط : این گروه ۱۰٪ افراد مبتلا به ناتوانی ذهنی را شامل می‌شود و سطح بهره هوشی بین ۴۹\_۳۵ تا

۵۵\_۵۰ متفاوت است . در زمانهایی به مراقبت کامل نیاز دارند و در زمانهایی دیگر به مراقبت محدودی نیاز

دارند.

۳\_ شدید : ۴\_۳٪ موارد ناتوان ذهنی به این گروه تعلق دارند . این گروه به مراقبت‌های منظم و مادام‌العمر

نیاز دارند. سطح بهره هوشی در این گروه ۲۵\_۲۰ تا ۴۰\_۳۵ می‌باشد.

۴\_ بسیار شدید : این گروه تقریباً ۲\_۱٪ بیماران ناتوان ذهنی را شامل می‌شود . بهره هوشی در این گروه

کمتر از ۲۵\_۲۰ می‌باشد . توانایی بسیار کم و یا عدم توانایی در رفع نیازهای اساسی خود داشته و نیازمند

مراقبت‌های مداوم و نظارت همیشگی هستند(۲) .

ناتوانی ذهنی اختلالی بسیار هتروژن می‌باشد (۳) و اتیولوژی آن به دو دسته کلی عوامل ژنتیکی و عوامل غیر

ژنتیکی تقسیم می‌شود. بخش عمده‌ای از ناتوانی‌های ذهنی ناشی از اختلال در عوامل ژنتیکی می‌باشند. بیش

از ۷۰۰ بیماری ژنتیکی همراه با ناتوانی ذهنی شناخته شده است، همچنین حدود ۵۰ درصد از کل ژنهایی

که در بدن انسان بیان می‌شوند در مغز نیز بیان می‌گردند، لذا عوامل ژنتیکی نقش بسیار مهم و بارزی در

بروز ناتوانی ذهنی دارا هستند. عوامل ژنتیکی ایجادکننده ناتوانی ذهنی در هر دو سطح کروموزم‌ها و ژن‌ها

می‌تواند باعث ایجاد ناتوانی ذهنی گردد(۴). عوامل غیرژنتیکی ( محیطی ) ، شامل تراژون‌ها ، عفونت‌های

داخل رحمی ، داروها و مواد شیمیایی، ضربه (تروما) به سر و کاهش اکسیژن رسانی به مغز ، تشعشعات

رادیویی در دوران جنینی و ... هستند(۵). پیشرفت در زمینه تحقیقات ژنتیک، در سالهای اخیر مشخص کرده

که بخش عمده‌ای از ناتوانی ذهنی ناشی از اختلالات ژنتیکی می‌باشد که تقریباً ۷۰ درصد از علل ناتوانی ذهنی را تشکیل می‌دهند(۶).

ناتوانی ذهنی می‌تواند به دو صورت سندرومی و غیرسندرومی باشد. در موارد سندرومی، ناتوانی ذهنی با تظاهرات بالینی دیگر مانند مالفورماسیون‌های صورت و اندام همراه است. در صورتی که در موارد غیر سندرومی، ناتوانی ذهنی تنها تظاهر بیماری است.

در طی ۱۵ سال گذشته بسیاری از علل تک ژنی ناتوانی ذهنی غیر سندرومی شناسایی شده است که بسیاری از این ژنها همچنین می‌توانند باعث ناتوانی ذهنی سندرومی شوند(۵). علل ژنتیکی ناتوانی ذهنی شامل اختلالات تعدادی و ساختاری کروموزومی و اختلالات ژنومی و تک ژنی می‌باشد. ناهنجاری‌های کروموزومی ۴ تا ۲۸٪ از علل ناتوانی‌های ذهنی را تشکیل می‌دهند(۷)، که به دو شکل شمارشی و ساختاری بروز می‌کنند. اختلالات تک ژنی که عامل تقریباً ۴۰ تا ۵۰٪ از ناتوانی‌های ذهنی می‌باشند به دو صورت وابسته به جنس(ایکس) و اتوزومی بروز می‌کنند (۸). ناتوانی ذهنی وابسته به ایکس در نتیجه نقص در ژن‌هایی که روی کروموزوم ایکس قرار دارند ایجاد می‌شوند و ناتوانی ذهنی اتوزومی در نتیجه نقص در ژن‌هایی که روی کروموزومهای اتوزوم قرار دارند ایجاد می‌گردند(۹). تا سالهای زیاد تحقیقات در رابطه با علل ژنتیکی ناتوانی ذهنی و اختلالات مربوط به آن روی ناتوانی ذهنی وابسته به ایکس تمرکز داشت. اکنون مشخص شده است که نوع وابسته به ایکس ناتوانی ذهنی فقط ۱۰٪ موارد ناتوانی‌های ذهنی را تشکیل می‌دهد و این بدین معنی است که تعداد بسیار زیادی از موارد ژنتیکی ناتوانی ذهنی می‌تواند اتوزومال باشد (۱۰).

برای موارد شدید ناتوانی ذهنی، توارث اتوزومال غالب بسیار نادر است زیرا بسیاری از افراد مبتلا بارور نیستند، از طرفی مشاهدات اخیر نشان می‌دهد که در جمعیت قفقازی تعداد زیادی از موارد مبتلای تک گیر<sup>۱</sup>

---

<sup>۱</sup> - Sporadic

می‌تواند به خاطر جهش‌های غالب ابتدا به ساکن<sup>۱</sup> باشد. در مورد ناتوانی ذهنی آتوزومی مغلوب اطلاعات کمی وجود دارد زیرا در جوامع غربی، جایی که بیشترین تحقیقات انجام می‌گیرند، به خاطر تعداد فرزندان کمتر و نبود ازدواجهای خویشاوندی مطالعات بیماریهای آتوزومی مغلوب با مشکل مواجه می‌شوند (۱۰).

محققین معتقدند که ژن‌های درگیر در ناتوانی ذهنی آتوزومی مغلوب بسیار بیشتر از ژن‌های وابسته به ایکس هستند چرا که بیش از نیمی از ژن‌های انسان در مغز بیان می‌شوند و بیشتر این ژن‌ها بر روی کروموزوم‌های آتوزوم قرار دارند (۱۰). بنابراین منطقی به نظر می‌رسد که جهش در این ژن‌ها به ناتوانی ذهنی آتوزومی مغلوب منجر شود.

با در نظر گرفتن اینکه در موارد ازدواج خویشاوندی رخداد بیماری‌های آتوزومی مغلوب افزایش می‌یابد، انتظار می‌رود کشور ما نیز به دلیل نرخ ازدواج خویشاوندی حدود ۳۸/۶٪، از فراوانی بالایی از ناتوانی ذهنی برخوردار باشد (۱۱). هرچند که آمار رسمی و معتبری از تعداد مبتلایان ناتوانی ذهنی در ایران در دست نیست اما مطالعات بسیاری که تاکنون توسط محققان مرکز تحقیقات ژنتیک در استان‌های مختلف و بر روی اقوام مختلف ایرانی صورت گرفته حاکی از هتروژنی بالای ناتوانی ذهنی در ایران است (۳، ۱۰، ۱۲). به عنوان مثال، مطالعه‌ای که توسط درویش و همکاران بر روی ۱۱۲ خانواده ایرانی با ازدواج خویشاوندی و مبتلا به ناتوانی ذهنی همراه با میکروسفالی اولیه صورت گرفت بیش از ۷۲٪ از خانواده‌های مورد بررسی به هیچ یک از جایگاه‌های شناخته شده میکروسفالی اولیه (MCPH) پیوستگی نداشتند و حدود ۱۱٪ از خانواده‌ها به جایگاه MCPH5 پیوستگی نشان دادند (۱۲). در حالیکه مطالعات مشابه در جمعیت‌های همجوار مانند پاکستان فراوانی بسیار بالاتری از جایگاه MCPH5 را گزارش کرده‌اند (۱۳). مطالعه‌ای که توسط گل<sup>۲</sup> و همکاران بر روی ۳۳ خانواده پاکستانی با میکروسفالی اولیه انجام شد فراوانی جایگاه MCPH 5 را بیش از

<sup>۱</sup>- Denovo

<sup>۲</sup>-Gul



۵۴٪ گزارش کرد. نتیجه این که در مورد ناتوانی ذهنی همراه با میکروسفالی اولیه جمعیت ایران از هتروژنی بالاتری نسبت به سایر جمعیتها برخوردار است (۱۳).

در مطالعه اخیر که توسط نجم‌آبادی و همکاران صورت گرفت ۵۰ زن جدید برای اختلالات ذهنی مغلوب شناسایی شد همچنین جهش‌های جدید برای ۲۳ زن قبلا شناسایی شده برای ناتوانی ذهنی و اختلالات نورولوژیکی، معرفی شدند. بدیهی است که مطالعه بیشتر این زن‌ها و همچنین شناسایی سایر زن‌های درگیر در ناتوانی ذهنی کمک شایانی به درک ما از ناتوانی ذهنی و همچنین عملکرد مغز می‌کند (۱۰).

### ۱-۳ اهمیت و ضرورت تحقیق :

ناتوانی ذهنی یکی از شایعترین و تاثیر گذارترین اختلالات می‌باشد، به طوری که پنجاه برابر شایع‌تر از ناشنوایی و بیست و هشت برابر شایع‌تر از نقایص لوله عصبی است. ناتوانی ذهنی همچنین نسبت به سایر اختلالات مانند نابینایی و فلج مغزی نیز شایع‌تر است لذا این اختلال هزینه‌های مادی و معنوی زیادی را برای فرد بیمار و خانواده او و اجتماع تحمیل می‌کند (۱۴). به طور کلی نسبت ناتوانی ذهنی در هر کشوری بین ۲-۴٪ متفاوت است. شیوع آن در کشورهای توسعه یافته بین ۱-۳٪ بوده و یکی از علل شایع ارجاع به مراکز کلینیکی ژنتیک می‌باشد. در کشورهای توسعه یافته حدود ۱۰-۵٪ از هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی به ناتوانی ذهنی اختصاص داده می‌شود لذا یکی از مهمترین مشکلات حل نشده در زمینه مراقبت‌های بهداشتی محسوب می‌گردد (۱۵).

بر اساس آنچه که در قسمت ۱-۲ گفته شد بسته به شدت ناتوانی ذهنی میزان نیاز فرد به حمایت می‌تواند از حمایت متناوب تا حمایت مداوم متفاوت باشد. حمایت، نگهداری و آموزش این افراد همچنین درمان عوارض دیگر همراه با ناتوانی ذهنی مانند تشنج و...، هزینه‌های مالی بسیاری را بر خانواده‌ها و دولت تحمیل می‌کند. در نتیجه با داشتن اطلاعات کافی از وضعیت ناتوانی ذهنی در جمعیت بومی، اطلاع رسانی و فرهنگ

سازی مناسب و همچنین ارائه خدمات مشاوره ژنتیک مناسب به خانواده‌ها و شناسایی افراد در معرض خطر، می‌توان از بروز این عارضه پیشگیری کرد و این امر مستلزم داشتن بینشی کافی از علل ایجاد کننده ناتوانی ذهنی است.

با وجود آنکه آمار دقیقی از مبتلایان به ناتوانی ذهنی در کشورمان در دست نیست اما نتایج تحقیقات حاکی از این است که ازدواج خویشاوندی بین والدین خطر بروز ناتوانی ذهنی را افزایش می‌دهد (۳، ۱۶). ازدواجهای خویشاوندی یکی از ویژگی‌های اصلی کشورهای آسیای جنوب غربی است (۱۱) و در ایران نیز نرخ این نوع ازدواج‌ها قابل توجه است (۱۱). بر اساس مطالعه سعادت و همکاران در سال ۲۰۰۴ که روی جامعه آماری متشکل از ۳۰۶۳۴۳ زوج از ۱۲ قومیت/ مذهب مختلف از سراسر ایران انجام دادند، نرخ ازدواج‌های خویشاوندی در ایران را به طور متوسط ۳۸/۶٪ تخمین زدند (۱۷). با توجه به این نرخ بالای ازدواج خویشاوندی در ایران، انتظار می‌رود ناتوانی ذهنی در ایران از شیوع بالایی برخوردار باشد. مطالعات بسیاری به منظور شناسایی علل مختلف ناتوانی ذهنی در کشورهای مختلف دنیا صورت گرفته است. همچنین از سال ۲۰۰۴ یک مطالعه سیستماتیک و مداوم بر اساس نقشه‌یابی خویشاوندی در ۹۶۹ خانواده ایرانی با ازدواج خویشاوندی در مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی شروع شده است که تا کنون به موفقیت‌های بسیاری در زمینه شناسایی علل ژنتیکی ناتوانی ذهنی دست یافته است (۱۰). در این مطالعه که در واقع ادامه مطالعات مرکز تحقیقات ژنتیک می‌باشد تلاش می‌کنیم تا در پیرو مطالعاتی که در ایران و سایر نقاط دنیا در این زمینه صورت گرفته، به شناسایی علل ژنتیکی ناتوانی ذهنی در خانواده‌های دارای فرد مبتلا، ارجاع داده شده به مرکز تحقیقات ژنتیک پرداخته و بتوانیم پزشکان و مشاورین ژنتیک را در تشخیص پیش از تولد این بیماری و پیشگیری و درمان و مشاوره صحیح آن یاری رسانیم.

## ۴-۱ اهداف پژوهش

### ۱-۴-۱ اهداف کلی

شناسایی علل ارثی ناتوانی ذهنی (آتوزومی مغلوب و وابسته به ایکس) در بیماران مبتلا به ناتوانی ذهنی ارجاع داده شده به مرکز تحقیقات ژنتیک از سال ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۱

### ۱-۴-۲ اهداف اختصاصی

۱- تشخیص علل ناتوانی ذهنی آتوزومی متابولیک در خانواده‌ها با استفاده از تست متابولیک.

۲- تشخیص سندرم ایکس شکننده با استفاده از تست مولکولی<sup>۱</sup> PCR وساترن بلات<sup>۲</sup>.

۳- تشخیص و تعیین جایگاه‌های شایع ناتوانی ذهنی همراه با میکروسفالی اولیه با استفاده از روش نقشه‌یابی هموزیگوسیتی در بیمارانی که در معاینات بالینی دور سر کمتر از حد نرمال دارند.

۴- تعیین جهش‌های ژنی با استفاده از روش توالی‌یابی<sup>۳</sup> DNA در خانواده‌هایی که در بررسی نقشه‌یابی هموزیگوسیتی به جایگاه‌های مورد بررسی میکروسفالی اولیه پیوستگی نشان داده‌اند.

---

<sup>۱</sup> - Polymerase chain reaction

<sup>۲</sup> - Southern Blot

<sup>۳</sup> - sequencing

## ۱-۴-۳ اهداف کاربردی

۱- با شناسایی علل ناتوانی ذهنی ژنتیکی ( اتوزومی و وابسته به ایکس ) می‌توان از طریق ارائه مشاوره ژنتیک و توضیح ریسک خطر اقدام به آگاه‌سازی خانواده‌های دارای فرزند مبتلا کرده و از ابتلای فرزندان دیگر به ناتوانی ذهنی پیشگیری کرد.

۲- در مواردی مانند سندروم ایکس شکننده و... می‌توان تست تشخیص پیش از تولد انجام داده و از تولد نوزاد مبتلا به ناتوانی ذهنی پیشگیری کرد.

۳- با ارائه مشاوره‌های ژنتیکی صحیح و آگاهانه قبل از ازدواج در مورد افراد خویشاوند و یا افرادی که دارای فرد مبتلا در خانواده هستند می‌توان از تولد فرزند مبتلا پیشگیری کرد.

## ۱-۵ فرضیات

۱- سندرم ایکس شکننده از علل شایع ناتوانی ذهنی ارثی است .

۲- ناتوانی ذهنی همراه با میکروسفالی اولیه غیر سندرومی از جمله بیماریهای نادر می‌باشد.

## ۱-۶ روش شناسی تحقیق

### ۱-۶-۱- نوع مطالعه

مشاهده ای \_ مقطعی مقایسه ای ( Cross Sectional )