

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

دانشکده علوم پایه

گروه زیست شناسی- ژنتیک

غربالگری بیماران مبتلا به عقب ماندگی ذهنی با علت نامشخص از لحاظ تغییرات تعداد نسخه های ژنی با استفاده از

تکنیک MLPA

از

فرزانه بهاری

استادان راهنما

دکتر محمد تقی اکبری - دکتر زیور صالحی

استاد مشاور

دکتر شهره زارع

تیر ۱۳۹۱

## تقدیر و تشکر

در ابتدا لازم می دانم از زحمات بی دریغ پدر و مادر گرامی ام و کلیه افرادی که در دوران تحصیل همواره مشوق و پشتیبان اینجانب بوده اند کمال تشکر را بنمایم .

هم چنین از زحمات اساتید محترم جناب آقای دکتر اکبری، سرکار خانم دکتر صالحی ، سرکار خانم دکتر زارع و کارکنان صمیمی و مهربان آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران، سرکار خانم بهمنی، صراحی، شاه حسینی و عطایی که با راهنمایی های خود راهگشای اینجانب بوده اند کمال تشکر و قدردانی را دارم .

این پژوهش با حمایت های مالی آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران به انجام رسیده است.

تقدیم به مهربان فرشتگانی که:

لحظات ناب باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربه های یکتا و زیبای زندگی مدیون حضور سبز آنهاست.

تقدیم به خانواده عزیزم

## فهرست مطالب

ز	چکیده فارسی
س	چکیده انگلیسی
	مقدمه
۱	۱-۱ مقدمه
۱	۲-۱ انواع عقب ماندگی های ذهنی
۲	۱-۲-۱ عقب ماندگی ذهنی خفیف
۲	۲-۲-۱ عقب ماندگی ذهنی متوسط
۲	۳-۲-۱ عقب ماندگی ذهنی شدید
۲	۴-۲-۱ عقب ماندگی عمیق
۳	۳-۱ سبب شناسی عقب ماندگی ذهنی
۳	۴-۱ عوامل محیطی بروز عقب ماندگی ذهنی
۳	۱-۴-۱ بیماری های مادر
۳	۲-۱-۴-۱ عفونت های ویروسی
۴	۳-۱-۴-۱ فشار خون بالای مادر
۴	۴-۱-۴-۱ مسمومیت بارداری و ناکارآمدی جفت
۴	۲-۴-۱ مصرف مشروبات الکلی
۵	۳-۴-۱ مصرف سیگار

۵	۴-۴-۱ مصرف داروهای شیمیایی
۵	۵-۴-۱ تابش پرتو X
۵	۶-۴-۱ نقص لوله ی عصبی
۶	۷-۴-۱ عوامل موثر هنگام زایمان و دوره ی پس از زایمان
۶	۱-۷-۴-۱ زایمان های سخت
۶	۲-۷-۴-۱ عامل Rh
۷	۸-۴-۱ عوامل پس از تولّد
۷	۱-۸-۴-۱ آسیب ها و بیماری های دوران کودکی
۷	۲-۸-۴-۱ سوء تغذیه
۷	۳-۸-۴-۱ مسمومیت ها
۷	۴-۸-۴-۱ اختلالات غدد داخلی کودک و بیماری های متابولیکی
۸	۵-۸-۴-۱ ضربه های وارده به مغز کودک
۸	۵-۱ علل ژنتیکی عقب ماندگی ذهنی
۸	۱-۵-۱ ناهنجاری های تعدادی کروموزوم
۹	۲-۵-۱ ناهنجاری های ساختاری کروموزوم
۹	۱-۲-۵-۱ جا به جایی ها
۹	۲-۲-۵-۱ حذف ها

- ۱۰ ۱-۲-۵-۱ حذف هایی که با ابزارهای سیتوژنتیک قابل رویت نیستند
- ۱۰ ۳-۵-۱ علل تک ژنی عقب ماندگی ذهنی
- ۱۱ ۱-۳-۵-۱ عقب ماندگی های ذهنی با الگوی توارث اتوزومال غالب
- ۱۱ ۲-۳-۵-۱ عقب ماندگی ذهنی با الگوی توارث اتوزومال مغلوب
- ۱۱ ۳-۳-۵-۱ عقب ماندگی ذهنی وابسته به کروموزوم X
- ۱۳ ۴-۵-۱ عقب ماندگی های میتوکندریایی
- ۱۳ ۵-۵-۱ عقب ماندگی های ذهنی چند ژنی
- ۱۳ ۶-۱ انواع سندرم های ریز حذفی
- ۱۳ ۱-۶-۱ سندرم ریزحذفی 1p36
- ۱۳ ۲-۶-۱ سندرم ریزحذفی 2q23.1
- ۱۴ ۳-۶-۱ سندرم حذف 2q37
- ۱۴ ۴-۶-۱ سندرم ریزحذفی 17q11.3 (سندرم ویلیامز - برونر)
- ۱۴ ۵-۶-۱ سندرم ریزحذفی 15q13.3
- ۱۵ ۶-۶-۱ سندرم ریزحذفی 16p11.2
- ۱۵ ۷-۶-۱ سندرم حذف 17q21.31
- ۱۵ ۸-۶-۱ حذف 5p- سندرم فریاد گربه
- ۱۶ ۱-۸-۶-۱ خصوصیات بالینی

۱۶	۲-۸-۶-۱ ویژگی های عمومی
۱۷	۹-۶-۱ سندرم وولف هیرشهورن
۱۸	۱-۹-۶-۱ ژن WHSC1
۱۸	۲-۹-۶-۱ ژن LETM1
۱۸	۳-۹-۶-۱ ژن SLBP
۱۸	۴-۹-۶-۱ ژن TACC3
۱۹	۵-۹-۶-۱ ژن FGFR3
۱۹	۶-۹-۶-۱ ژن GAK
۱۹	۷-۹-۶-۱ علائم بالینی
۱۹	۱۰-۶-۱ سندرم کا بوکی
۲۰	۱-۱۰-۶-۱ تشخیص بیماری
۲۱	۱۱-۶-۱ سندرم لانگر - گایدن
۲۱	۱۲-۶-۱ سندرم WAGR
۲۱	۱۳-۶-۱ سندرم رابینشتین طیبی
۲۲	۱۴-۶-۱ سندرم واردنبرگ
۲۲	۷-۱ سندرم های میکرو دوپلیکیشن
۲۲	۱-۷-۱ میکرو دوپلیکیشن 22q11.2



۲۲	۱-۷-۲ سندرم میکرو دپلیکیشن 7q11.3
۲۳	۱-۸ روش های شناسایی ناهنجاری های کروموزومی در عقب ماندگی ذهنی
۲۳	۱-۸-۱ روش MAPH
۲۵	۱-۸-۲ تکنیک MLPA
۲۷	۱-۸-۲-۱ مزایای روش MLPA
۲۷	۱-۸-۲-۲ نقاط ضعف و محدودیت های روش MLPA
۲۷	۱-۸-۲-۳ کاربردهای MLPA
۲۸	۱-۹ هدف از تحقیق
	<b>مواد و روش ها</b>
۲۹	۲-۱ نمونه گیری
۲۹	۲-۲ استخراج DNA به روش نمک اشباع
۳۱	۲-۳ آنالیز مولکولی ژن FMR1
۳۲	۲-۴ آماده سازی نمونه ها جهت انجام آزمایش MLPA
۳۲	۲-۴-۱ رسوب گذاری با اتانول
۳۳	۲-۴-۲ تعیین غلظت نمونه های DNA توسط دستگاه Nanodrop
۳۴	۲-۴-۳ تهیه ی Working Stoke
۳۴	۲-۵ Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
۳۴	۲-۵-۱ پروب های MLPA
۴۳	۲-۵-۲ مراحل عملی تکنیک MLPA
۴۴	۲-۵-۲-۱ مواد تجهیزات مورد نیاز در روش MLPA
۴۴	۲-۵-۲-۲ واکنش MLPA

۴۵	۲-۵-۳ جداسازی قطعات
۴۶	۲-۵-۳-۱ تجهیزات مورد نیاز
۴۶	۲-۵-۳-۲ آماده سازی دستگاه جهت جداسازی قطعات
۴۷	۲-۵-۳-۳ روش جداسازی قطعات
۴۷	۲-۶ ارزیابی داده های خام
۴۸	۲-۶-۱ آنالیز داده ها
	<b>نتایج</b>
۵۳	۳-۱ نمونه ها
۵۶	۳-۲ نتایج حاصل از آنالیز مولکولی ژن FMR1
۵۷	۳-۳ نتایج حاصل از آزمایش MLPA
۶۲	۳-۴ نمودار های حاصل از آنالیز MLPA در یک فرد سالم
۶۴	۳-۵ نمودار های حاصل از MLPA در نمونه ی فاقد DNA
۶۵	۳-۶ نتایج و نمودار های حاصل از MLPA در فرد مبتلا به دوپلیکاسیون 4p
۶۷	۳-۷ نام و تعداد پروب های مضاعف شده در بیمار مبتلا به دوپلیکاسیون 4p
۶۸	۳-۸ نقشه ژنی ناحیه ی 4p16.3
۶۹	۳-۹ نتایج حاصل از MLPA در والدین فرد بیمار
۷۲	۳-۱۰ نتیجه گیری
	<b>بحث و پیشنهادات</b>
۷۳	۴-۱ بحث
۷۸	۴-۲ پیشنهادات
۷۹	منابع



## فهرست جداول

۱	جدول ۱-۱ تقسیم بندی انواع عقب ماندگی ذهنی
۳۸	جدول ۲-۱ پروب میکس P096 MR2
۳۹	جدول ۲-۲ توالی پروب های موجود در کیت P096 MR2
۴۶	جدول ۳-۲ تنظیمات دستگاه ABI3130 در جداسازی قطعات MLPA
۴۸	جدول ۲-۴ ارزیابی داده های خام
۵۰	جدول ۷- تعداد نسخه های ژنی و محدوده ی مربوطه جهت تفسیر نتایج
۵۴	جدول ۱-۳ اطلاعات مربوط به بیماران شرکت کننده در این پژوهش

## فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱ درصد عوامل مختلف موثر در بروز عقب ماندگی ذهنی ۳
- شکل ۲-۱ چهره ی کودک مبتلا به سندروم فریاد گربه ۱۷
- شکل ۳-۱ چهره ی دیسمورفیک و ناهنجاری در انگشتان فرد مبتلا به سندروم لانگر گایدن ۲۱
- شکل ۴-۱ نقص های کروموزومی ریزمیکروسکوپی که که منجر به تغییر تعداد نسخه های ژنی می شود ۲۴
- شکل ۵-۱ تهیه ی الیگو نوکلئوتید طویل پروب های MLPA ۲۶
- شکل ۱-۲ تصویر دستگاه نانودراپ 2000c ۳۳
- شکل ۲-۲ پروب ها و مراحل MLPA ۳۶
- شکل ۳-۲ تاثیر میزان DNA بر قطعات Q ۴۱
- شکل ۴-۲ اثر دناتوراسیون ناقص (در اثر غلظت بالای نمک) بر قطعات D ۴۳
- شکل ۵-۲ مقایسه ی ارتفاع پیک ها قبل و بعد از نرمال سازی ۴۸
- شکل ۶-۲ نمایش نتایج آنالیز داده ها در MLPA ۵۲
- شکل ۱-۳ تصویر ژل پلی آکریل آمید در افراد دارای تکرارهای طبیعی CGG ۵۷
- شکل ۲-۳ چهره خاص بیمار مبتلا به دوپلیکاسیون در 4p ۵۹
- شکل ۳-۳ وجود اسکولیوزیس و ناهنجاری های اسکلتی در فرد بیمار ۶۰
- شکل ۴-۳ وجود پرمویی و خط رویش موی پایین تر از حد معمول در فرد بیمار ۶۱
- شکل ۵-۳ کامل نبودن خطوط کف دست در بیمار ۶۱
- شکل ۶-۳ شجره نامه ی خانوادگی فرد بیمار ۶۲
- شکل ۷-۳ نمودار trace overlay در یک فرد سالم ۶۳
- شکل ۸-۳ نمودار Dosage Histogram مربوط به یک فرد سالم ۶۳
- شکل ۹-۳ نمودار ratio plot در یک فرد سالم ۶۳
- شکل ۱۰-۳ نمودار trace overlay در نمونه ی فاقد DNA ۶۴

- ۶۴ شکل ۱۱-۳ نمودار ratio plot در نمونه ی فاقد DNA
- ۶۴ شکل ۱۲-۳ نمودار trace overlay در بیمار دارای دوپلیکاسیون در ناحیه ی 4p
- ۶۵ شکل ۱۳-۳ نمودار Dosage Histogram مربوط به بیمار دارای دوپلیکاسیون در ناحیه 4p
- ۶۵ شکل ۱۴-۳ نمودار Ratio Plot مربوط به بیمار دارای مضاعف شدگی در ناحیه 4p
- ۶۶ شکل ۱۵-۳ مقایسه ی ارتفاع پیک ها در نمونه های مربوط به فرد سالم و فرد مبتلا به مضاعف شدگی 4p
- ۶۷ شکل ۱۶-۳ نتایج حاصل از MLPA در فرد بیمار دارای مضاعف شدگی در ناحیه ی 4p
- ۶۸ شکل ۱۷-۳ ترتیب و تعداد ژن های مورد بررسی 4p در کیت P096- MR2
- ۷۰ شکل ۱۵-۳ نتایج حاصل از MLPA در پدر فرد بیمار
- ۷۱ شکل ۱۶-۳ نتایج حاصل از MLPA در مادر فرد بیمار

غربالگری بیماران مبتلا به عقب ماندگی ذهنی با علت نامشخص از لحاظ تغییرات تعداد نسخه های ژنی با استفاده از تکنیک

MLPA

فرزانه بهاری

عقب ماندگی ذهنی بیماری نسبتاً شایعی است که ۲ تا ۳ درصد جمعیت را درگیر می کند. علل وقوع عقب ماندگی ذهنی متنوع و شامل عوامل ژنتیکی و محیطی می باشد. یکی از دلایل مهم بروز عقب ماندگی ذهنی نقص های کروموزومی مانند ریز حذف ها و ریز مضاعف شدگی ها می باشند. این نقص ها در اکثر موارد از طریق کاریوتیپ شناسایی نمی شوند. هدف این مطالعه شناسایی تغییرات نسخه ها در بیماران مبتلا به عقب ماندگی ذهنی با علت ناشناخته با استفاده از تکنیک MLPA بود. MLPA نوعی روش کمی و مبتنی بر PCR است و قابلیت بررسی بیش از ۴۵ توالی نوکلئوتیدی را به صورت همزمان دارد. در این مطالعه ۵۰ فرد مبتلا به عقب ماندگی ذهنی با علت ناشناخته و کاریوتیپ نرمال که مطالعات بالینی هیچگونه سندرومی را در آنها شناسایی نکرده بود از لحاظ وجود ریزحذف ها و ریز مضاعف شدگی ها در تعدادی از سندروم های مرتبط با عقب ماندگی ذهنی شامل سندروم ولف هیرشهورن، سندروم فریاد گربه، سندروم لانگر گایدن، سندرم رابینشتین طیبی و سندروم WAGR با استفاده از کیت P096 MR2 مورد بررسی قرار گرفتند. در مجموع یک مورد مضاعف شدگی در ناحیه ی مربوط به سندروم ولف هیرشهورن (4p16.3) در یک پسر ۱۲ ساله که دارای عقب ماندگی ذهنی شدید و چهره ی دیسمورفیک بود مشاهده شد. این جهش به صورت De novo در بیمار مزبور رخ داده بود. نرخ شناسایی ناهنجاری در این روش ۲٪ تخمین زده شد. این مطالعه نشان می دهد که MLPA می تواند به عنوان روشی سریع و قابل اعتماد جهت غربالگری بیماران مبتلا به عقب ماندگی ذهنی با علت ناشناخته و استفاده در آزمایشگاه های تشخیصی به کار رود.

**کلید واژه:** عقب ماندگی ذهنی، MLPA، ریز حذف، ریز مضاعف شدگی

Abstract :

Use of Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) in Screening for genes Copy number changes in patients with Idiopathic Mental Retardation

Farzane Bahari

Mental retardation (MR) is a relatively frequent disorder and occurs in 1-3% of general population. MR etiology is various and includes genetics and environmental factors. One of the most common causes of MR is chromosomal aberrations such as micro deletions and micro duplications. These aberrations often remain undetected by routine karyotyping. The aim of this study was to detect copy number variations using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) in patients with idiopathic mental retardation. MLPA technique is a simple PCR based method for relative quantification of around 45 nucleic acid sequences in a single reaction. In this study 50 patients with unexplained MR, a normal conventional karyotype (500–550 bands) and no clinically recognizable syndrome were screened for micro deletions and micro duplications associated with Wolf-Hirschhorn syndrome, Cri du Chat syndrome, Langer-Giedion syndrome, WAGR syndrome, Rubinstein-Taybi syndrome and Kabuki syndrome by P096 MR2 SALSA MLPA kit. In total, 1 patients with a duplication in 4p16 (Wolf-Hirschhorn syndrome region) were identified. This duplication was found in 12 years old boy with severe mental retardation and, facial dysmorphism. This duplication was de novo and The abnormality detection rate in this study was 2%. This study demonstrates that MLPA is a fast and reliable screening method, potentially suitable for use in routine diagnostics.

Key Words:

Mental Retardation, MLPA, Microdeletion, Microduplication



مقدمہ

## ۱-۱ مقدمه

عقب‌ماندگی ذهنی بیماری نسبتاً شایعی است و افراد مبتلا تقریباً دو تا سه درصد از کل جمعیت را در بر می‌گیرند. این بیماری نوعی بدشکلی ناهمگون<sup>۱</sup> سیستم عصبی مرکزی است که به لحاظ سبب شناسی بسیار متنوع می‌باشد. به طور کلی هر عاملی که سبب آسیب و یا تداخل در رشد و بلوغ طبیعی مغز شود می‌تواند منجر به بروز عقب‌ماندگی ذهنی گردد. این مسئله می‌تواند پیش از تولد، در طول دوران بارداری و یا پس از تولد نوزاد رخ دهد. عقب‌ماندگی ذهنی اختلالی است که با عملکرد هوشی زیر حد طبیعی یعنی بهره‌ی هوشی کمتر از ۷۰ و اختلال در مهارت‌های انطباقی مشخص می‌گردد. سن شروع عقب‌ماندگی ذهنی زیر ۱۸ سال است و منظور از مهارت‌های انطباقی انجام کارهایی است که در هر سن خاص به طور معمول از فرد انتظار می‌رود. به طور کلی یک کودک مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی نسبت به همسالان خود دیرتر راه می‌رود و صحبت می‌کند [۱].

## ۱-۲ انواع عقب‌ماندگی‌های ذهنی

عقب‌ماندگی ذهنی را بر اساس میزان بهره هوشی از خفیف تا بسیار شدید (عمیق) در ۴ گروه طبقه بندی می‌کنند. جدول «۱-۱» تقسیم بندی‌های مربوط به عقب‌ماندگی ذهنی را با توجه به نوع و مهارت مورد نظر نشان می‌دهد.

جدول ۱-۱ تقسیم بندی انواع عقب‌ماندگی ذهنی

بهره هوشی	نوع	مهارت مورد انتظار
۵۰-۷۰	خفیف	آموزش پذیر
۳۵-۵۰	متوسط	تربیت پذیر بالا
۲۵-۳۵	شدید	تربیت پذیر پایین
کمتر از ۲۵	عمیق	ایزوله - نیازمند نگهداری در موسسه

در حالی که بهره‌ی هوش طبیعی در محدوده ۱۱۰-۹۰ قرار می‌گیرد، به فاصله بین ۸۴-۷۱ هوش مرزی اطلاق می‌شود که این افراد عقب مانده ذهنی نیستند اما از نظر پیشرفت تحصیلی موفقیت چندانی ندا

### ۱-۲-۱ عقب‌ماندگی ذهنی خفیف

این نوع از عقب‌ماندگی شایع‌ترین شکل عقب‌ماندگی ذهنی است و تقریباً ۸۵ درصد جمعیت افراد مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی را شامل می‌شود. شیوع آن در کل جمعیت حدود ۱/۵ درصد و میزان بهره‌ی هوشی افراد مبتلا بین ۵۰ تا ۷۰ است. این افراد از لحاظ رشد عقلی، ادراک و مهارت‌های عملی حداکثر به کودکان ۷ تا ۱۱ ساله می‌رسند. آن‌ها آموزش پذیر بوده و می‌توانند مهارت‌های تحصیلی کسب کنند. اکثر آن‌ها تحصیلات دوران ابتدایی را به پایان می‌رسانند و در صورتی که در جامعه از آن‌ها حمایت شود می‌توانند نسبتاً مستقل باشند [۱].

### ۱-۲-۲ عقب‌ماندگی ذهنی متوسط

افراد مبتلا ۱۰ درصد افراد عقب مانده ی ذهنی را شامل می‌شوند. میزان بهره‌ی هوشی در این افراد بین ۳۵ تا ۵۵ است و سن عقلی آنان از کودکان ۵ تا ۷ سال تجاوز نمی‌کند. این افراد تربیت پذیر بالا می‌باشند، در صورت نظارت بر رفتار آنان قادر به انجام کارهای خود می‌باشند و می‌توانند تا اندازه‌ای مهارت‌های اجتماعی را کسب کنند [۲].

### ۱-۲-۳ عقب‌ماندگی ذهنی شدید

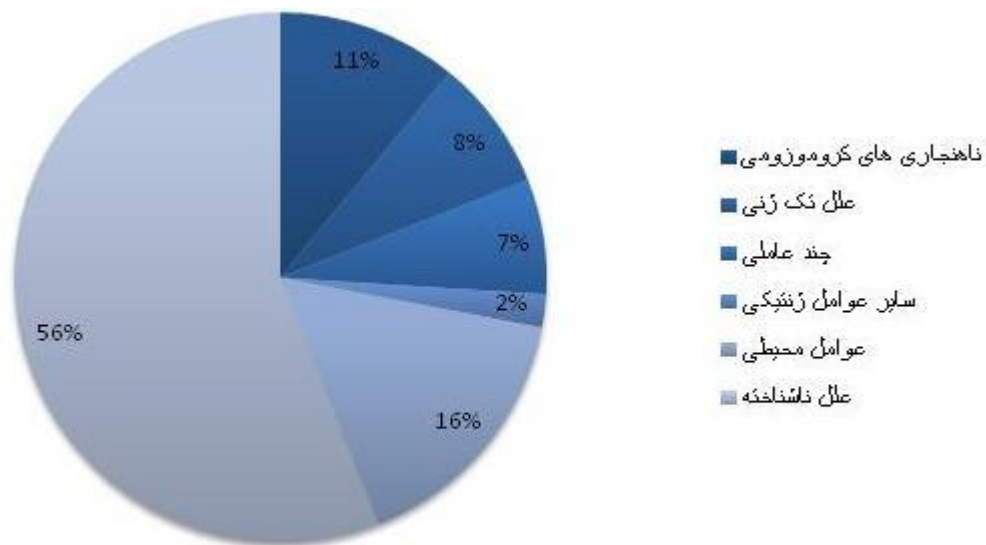
شیوع این نوع عقب‌ماندگی ذهنی حدود ۳ تا ۴ درصد در جمعیت افراد مبتلا به عقب‌ماندگی و حدود ۰/۴ درصد در کل جمعیت است. میزان بهره‌ی هوشی افراد مبتلا بین ۲۰ تا ۴۰ می‌باشد. توانایی آن‌ها در سنین مختلف شبیه یک کودک ۴ تا ۵ ساله می‌باشد. این کودکان تربیت پذیر پایین می‌باشند و می‌توانند انجام امور خیلی ساده را فراگیرند اما به هیچ وجه قادر به رفع مشکلات خود نیستند. این افراد قادر به فراگیری خواندن و نوشتن نیستند و نیازمند مراقبت دائم می‌باشند [۲،۳].

### ۱-۲-۴ عقب‌ماندگی عمیق

افراد مبتلا تنها ۱ تا ۲ درصد جمعیت مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی را شامل می‌شوند. بهره‌ی هوشی این افراد زیر ۲۵ است. این افراد نیازمند مراقبت و رسیدگی در تمام امور می‌باشند. توانایی‌ها و فعالیت‌های ذهنی این افراد در هر سنی که باشند از یک کودک سه ساله تجاوز نمی‌کند. این افراد علاوه بر نارسایی شدید ذهنی مبتلا به ناهنجاری‌های حسی و حرکتی و بد شکلی‌های سرو صورت مانند صورت نامتقارن و جمجمه‌ی بزرگ‌تر یا کوچک‌تر از حد طبیعی و اشکال غیر طبیعی چشم، گوش و دندان هستند و معمولاً نیازمند نگهداری در موسسه‌ها و آسایشگاه‌های نگهداری از معلولین می‌باشند. درجات پایین این افراد را گروه‌هایی تشکیل می‌دهند که به هیچ عنوان فعالیت ذهنی نداشته و به اصطلاح یک زندگی نباتی دارند، اما درجات بالاتر قدری فعال‌تر و قادر به گفتار یک یا چند کلمه هستند [۲].

### ۳-۱ سبب شناسی عقب‌ماندگی ذهنی

از مهم‌ترین عوامل دخیل در عقب‌ماندگی ذهنی می‌توان به عفونت‌های ویروسی در حین بارداری، ناهنجاری‌های کروموزومی اعم از ناهنجاری‌های تعدادی یا ساختاری، عوامل محیطی، ناهنجاری‌های ژنی، بیماری‌های متابولیکی، سوء تغذیه و ضربه‌های شدید پیش از تولد یا بعد از تولد اشاره کرد. نمودار ۱-۱ نقش عوامل مختلف دخیل در بروز عقب‌ماندگی ذهنی را نشان می‌دهد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که شیوع عقب‌ماندگی‌های ذهنی در مردان ۳۰ تا ۵۰ درصد بیشتر از زنان است [۳].



شکل ۱-۱ در صد عوامل مختلف مؤثر در بروز عقب‌ماندگی‌های ذهنی [۳].

### ۴-۱ عوامل محیطی مؤثر بر بروز عقب‌ماندگی ذهنی

#### ۱-۴-۱ بیماری‌های مادر

ابتلای مادر به برخی بیماری‌ها در طی دوران بارداری می‌تواند منجر به بروز عقب‌ماندگی ذهنی در فرزندان شود.

#### ۲-۱-۴-۱ عفونت‌های ویروسی

ابتلای مادر به برخی عفونت‌های ویروسی در طی دوران بارداری می‌تواند بر فرآیند اندام‌زایی<sup>۱</sup> تأثیر بگذارد، خصوصاً اگر در اوایل دوران بارداری رخ دهد اثرات شدیدتری ایجاد می‌کند. یک مثال مهم در این زمینه ابتلا به بیماری سرخجه می‌باشد که بر اثر آلوده

1. Organogenesis