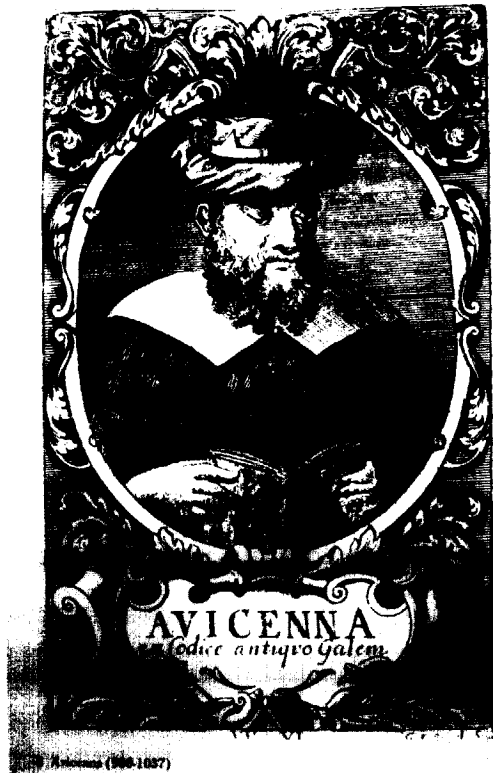


بنام خداوند جان و خرد

" In The Name Of God "



۱۰۷۲۳

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه :

جهت دریافت درجه دکترا

موضوع :

سندرم داون و مسائل ایمنودیفینشنی آن در ایران

براهنمائی :

دکتر منوچهر شریعتی
رئیس هیئت مدیره
دانشگاه علوم پزشکی تهران

نگارش :

افشین صفا

سال تحصیلی : ۱۳۶۸-۶۹

شماره پایان نامه : ۲۷۱۰

۱۰۷۲۴

باتقدیم وتشکر از:

استاد گرامی وارجمند جناب آقای دکتر منوچهر شریعتی
که منت گذاشته و راهنمایی خردمندانه و اندیشمندانه این
رساله را بعهده گرفتند و من را برای همیشه مدیون الطاف خود
نمودند.

بیوگرافی کوتاهی از زندگی علمی آقای دکتر منوچهر
شریعتی که نمایانگر گوشه‌ای از کارهای علمی و انسانی ایشان
می باشد.

- متخصص ژنتیک پزشکی (سیتوژنتیک ، ایمونوژنتیک ، مشاوره
ژنتیک)

- مؤسسه نخستین آزمایشگاه ژنتیک در ایران و خاورمیانه
بهمن ماه ۱۳۴۴

- مؤسسه نخستین آزمایشگاه تشخیص قبل از تولد در ایران ۱۳۶۰

- مؤسسه نخستین سرویس مشاوره ژنتیک در ایران و خاورمیانه
۱۳۴۹

- آسیستان سابق بخشهای ژنتیک بیمارستانهای مینسوتا و
PRMI آمریکا ولوند سوئد

- دانشیار و رئیس بخش ژنتیک پزشکی مؤسسه تحقیقاتی و درمانی
سرطان دانشگاه علوم پزشکی تهران .

تقدیم به :

پیشگاه دویگانه زمان ، دو طلایه دارخوشبختی
پدر و مادر مهربان و فداکارم ،
که با تلاشهای بیدریغ و بدور از تملق و چشم داشت
در همه مراحل زندگی یاریم نمودند ، و چون شمع
فروزان روشنی بخش حیاتم بودند . و با سوختن
خویش مشتاقانه و عاشقانه دربارورکردنم همت
گماشتند .

باشد که باین توشه کوچک از علم ، گوشه‌ای از
فداکاریهایشان را ارج نهاده باشم .

تقدیم به :

عزیز ترازجانم ،خواهر و برادران مهربانم
امیر ، آرزو ، آرمین به پاس تمامی
خوبیها و محبتهایشان و به امید آنکه شاهد
رسیدنشان به مدارج علمی بالاتر باشم ...

با تشکر و تقدیر از هیئت محترم قضات

و

تمامی اساتید عالیقدر دانشکده داروسازی که دربار و رورکردن ما از
بذل هیچ کوششی مضایقه نفرمودند.

و

باتشکر و تقدیر از استاد دلسوز دانشجو و دانشکده، دکتر فرسام

باتشکر از تمامی کسانی که به نحوی از انحاء در به پایان رسیدن این پایان نامه یاریم نمودند.

۱- باتشکر از آقای امیر صفا دانشجوی پزشکی و خانم آرزو صفا دانشجوی میکروبیولوژی که در جمع آوری رفرانسها و مطالب این پایان نامه از بذل هرگونه محبتی کوتاهی نکردند.

۲- باتشکر از دوست گرامی و عزیزم آقای علی باستانی دانشجوی داروسازی و همسر گرامیشان که بدون تشویق و محبتهایشان به پایان رساندن این پایان نامه برایم مقدور نبود.

۳- باتشکر از دوستان گرامی و عزیزم آقای نادر قادری دانشجوی پزشکی و آقای پرویز رایگان استاد آناتومی دانشگاه آزاد کهدر ترجمه مطالب کمک شایان توجهی کردند.

۴- باتشکر از خانم مینا عباسی فوق لیسانس علوم سلول ملکولی به پاس راهنماییهای ارزنده شان.

۵- باتشکر از کارشناسان و کارکنان بخش ژنتیک پزشکی مؤسسه تحقیقاتی و درمانی سرطان بیمارستان امام خمینی که در طول مدت این پایان نامه کمال همکاری را داشتند. خانمها: مخلص، خالقیان، وزیری سلیمانی.

۶- باتشکر از کاپیتان خلبان آقای مهام که با صبر و حوصله و دقت فراوان کار کامپیوتری (برنامه ریزی، پرینت، پانچ) این پایان نامه را انجام دادند.

"فهرست مطالب"

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	پیشگفتار
۳	فصل اول - مقدمه
۳	سیر تحولات سیتوژنتیک پزشکی
۴	کروموزومهای طبیعی انسان و اساس کروموزومی توارث
۶	تقسیم سلولی میتوز و میوز
۷	ناهنجاریهای اطلاعات ژنتیکی
۹	ناهنجاری کروموزومی در انسان
۱۱	طبقه‌بندی ناهنجاری کروموزومی در انسان
۱۴	اصول بررسی کروموزومهای انسان در آزمایشگاه
۱۴	طبقه‌بندی کروموزومی
۲۰	علامت اختصاری برای واژه‌های کروموزومی
۲۱	روشهای مطالعه کروموزومی
	فصل دوم - مسائل کلینیکی، کروموزومی، ایمونودیفشنسی،
۲۴	تربیتی، عاطفی، آماری سندرم داون
۲۴	تاریخچه
۲۵	تعریف سندرم
۲۵	سندرم داون
۲۷	علت تریزومی ۲۱ خالص
۲۸	کلیات
۳۳	جنبه‌های بالینی سندرم داون - علائم دیس مورفیک
۳۵	مهمترین علائم بالینی سندرم داون

"فهرست مطالب"

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۳۶	عقب ماندگی ذهنی و ناهنجاری عصبی
۳۶	عقب ماندگی ذهنی
۳۹	اثرات ژنتیکی و محیطی
۴۳	تون عضلات
۴۴	کوشش در درمان هیپوتونی
۴۵	نوروپاتولوژی
۴۶	نوروشیمی
۴۷	نوروفیزیولوژی
۴۹	نوروفارماکولوژی
۴۹	سروتونین پلاکتی
۵۱	پاسخ به آگونیستهای بتا آدرنرژیک
۵۲	بیماری آلزهايمر
۵۳	تظاهرات بالینی بیماری آلزهايمر
۵۴	مالفورماسیونهای مادرزادی بزرگ
۵۴	بیماری مادرزادی قلبی
۵۶	ناهنجاریهای دستگاه گوارش
۵۶	لوسمی و واکنش شبه لوسمی
۵۷	لوسمی مگاکاریوبلاستیک حاد
۵۸	رآکسیون لوکموئید
۵۹	مسائل ایمونودیفینشنی
۵۹	نقائص ایمونولوژیک
۵۹	آنتی بادیها

"فهرست مطالب"

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۶۰	لنفوسیت‌های T
۶۰	پاسخ به آنتی ژنها
۶۱	تیموس
۶۲	تغییرات خونی
۶۲	سلولهای قرمز
۶۲	لکوسیتها
۶۳	هیپراوریسمیا
۶۴	اختلال عملکرد تیروئید، خودایمنی
۶۵	رشد و قوامت
۶۶	عوامل رشد
۶۷	تولید مثل
۶۸	امید به زندگی و علل مرگ و میر - طول عمر
۶۹	مرگ و میر
۷۰	اساس کروموزومی و اپیدمیولوژی سندرم داون
۷۳	موزائیسیم در سندرم داون
۷۴	سن ما دروا نسیدانس سندرم داون
۷۴	اثرات سن ما در برانسیدانس
۷۵	میزان بیماری در جنین‌ها
۷۶	علل اثر سن ما در
۷۶	عمر او Aging of Ova
۷۷	تاخیر در لقاح
۷۸	فرضیه خط تولید

"فهرست مطالب"

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۷۸	ازکارافتادن انتخاب دررحم
۷۹	اثرات سن پدربرا نسیدانس
۸۰	عوامل محیطی وسایر عوامل
۸۲	احتمال تکرار سندرم داون
۸۳	ترانسلوکیشن ها
۸۴	تشخیص قبل از تولد
۸۴	آمینوسنتز و نمونه برداری ویلوس های جفتی
۸۵	روش آمینوسنتز
۸۷	درجه دقت روشهای تشخیص پیش از تولد
۸۷	بررسی آلفا فتوپروتئین سرم مادر
۹۰	مشاوره ژنتیک
	سندرم داون بعنوان یک معلولیت ذهنی درآمارگیری - کشورمان .
۹۱	نحوه آمارگیری معلولیتها درجهان
۹۱	تعاریف و طبقه بندی آماری معلولیتها
۹۶	سندرم داون بعنوان یک معلولیت درآمارایران
۹۶	تعدد معلولیت درایران
۹۸	آمارشماری نفوس ومسکن سال ۱۳۶۵
۱۰۷	سازش خانواده با کودک مبتلابه سندرم داون
۱۰۷	چهار نکته اساسی برای سازش با کودک مبتلابه سندرم داون
۱۰۹	سازگاری با کودک مبتلابه سندرم داون
۱۱۰	افکاریکه ممکن است به سازگاری اولیه والدین کمک کند -

"فهرست مطالب"

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱۱۲	مشکلات سازگاری اولیه با کودک
۱۱۴	فصل سوم - کارهای عملی در بخش ژنتیک پزشکی موسسه سرطان
۱۱۴	روش عمل بررسی کروموزومی سلول
۱۱۶	روش تهیه محلولهای مصرفی
۱۱۸	مراحل تهیه گسترش کروموزومی
۱۱۸	تهیه کاربوتیپ
۱۲۰	رنگ آمیزی با تکنیک بندینگ
۱۲۲	روش Q بندینگ
۱۲۴	روش عمل
۱۲۶	نمونه کاربوتیپ های انجام شده در آزمایشگاه سیتوژنتیک - موسسه سرطان
۱۴۴	فصل چهارم - آمارونتایج ، بحث ونتیجه گیری ، پیشنهادات
۱۴۴	آمارونتایج
۱۴۵	نمودارمراجعین جهت تجزیه کروموزومی بخش ژنتیک
۱۴۶	نمودارمراجعین در سرویس مشاوره ژنتیک
۱۴۷	نتایج در مورد ۵۳ مورد بیمار مبتلابه سندرم داون
۱۴۹	بحث ونتیجه گیری و پیشنهادات
۱۵۳	نتایج ونمودارهای کامپیوتری وجداول بیماران در این تحقیق
۱۶۰	رفرانسها

پیشگفتار

کودکان و نسل جوان سالم ، امیدها و سرمایه‌های واقعی — جامعه ای هستند . کشورهای پیشرفته و با فرهنگ با سرمایه گذاریهای درازمدت بر روی نسل جوان امید آن دارند که با بکارگیری این نسل نوپا و جوان و متخصص درجهای رچوب فعالیتهای زیربنایی کشور در پیشبرد اهداف علمی ، سیاسی، فرهنگی کشور و اعتلای کشور کوشا باشند . و مستلزم این سرمایه گذاری کودکانی سالم است . در این راستا و پیشبرد این هدف کار تحقیقی و رساله‌ای تحت عنوان " سندرم داون و مسائل ایمنو — دیفینشنی آن در ایران " تقدیم حضور علاقمندان به مسائل ژنتیکی و بهداشتی کودکان میکنیم .

سندرم داون Down Syndrome که یکی از شایعترین بیماریهای ژنتیکی در انسان است از نظر تشخیص و پیگیری و اتیولوژی و و فور آن از اهمیت خاصی برخوردار است . و از دیدگاه ما از سه جهت قابل بررسی است :

- ۱- مسائل مربوط به عدم مقاومت بدن در برابر بیماریها و عوامل بیماریزا (ایمنو دیفینشنی) .
- ۲- مسائل پزشکی و اقتصادی آن بر جامعه .
- ۳- مسائل عاطفی و انسانی و روحی آن در والدین و خانواده و اجتماع . و با توجه به اینکه همیشه پیشگیری بهتر از درمان بوده و هست — به بررسی اجمالی مسائل فوق و ضرورت این مسئله در پیشگفتار میپردازیم که به تفصیل در متن پایان نامه آمده است .

طبق آخرین سرشماری عمومی ایران توسط مرکز آمار ایران در سال ۱۳۶۵ جمعیت ایران در حدود ۴۹۴۴۵۰۱۰ نفر میباشد . و بارش جمعیتی در حدود ۳/۵ % در سال میباشد . که سندرم داون با فرکانس متوسط ۱/۵ در ۱۰۰۰ تولد

میتوان گفت که سالانه در حدود ۲۵۹۶ فرد مبتلا به سندرم داون در ایران متولد میشود. که یکی از شایعترین علائم بالینی این بیماری نارسایی قوای عقلی است. و ایجاد مراکزی برای تربیت، آموزش، درمان آنها الزامی است که مستلزم سرمایه گذاری و صرف بودجه دولت در این زمینه خواهد بود که در نهایت نه سودی برای فرد بیمار و نه برای جامعه دارد. پس میتوان با بررسی فاکتورهای مهم ایجاد بیماری در ایران و دادن پیش آگاهی به افراد، فرکانس آن را در کشور کم کرد و از مشکلات عدیده عاطفی، روحی، پزشکی، اقتصادی آن بر جامعه کاست.

و به امید روزی که بررسی بیماریهای ژنتیکی و مشاوره ژنتیک در کشور عزیزمان ایران بیش از پیش اهمیت پیدا کند و تا حد امکان از پیدایش بیمار را مبتلا به بیماریهای ارثی جلوگیری بعمل آید. و به امید آنکه این رساله راهگشایی برای علاقه مندان به مسائل ژنتیکی و دلسوزان بهداشت و درمان کشور باشد.

این پایان نامه را به تمامی معلولین عزیز تقدیم میکنم که رسالتی عظیم بر دوش دارند چراکه با معلولیت خویش تجلی گرواژه و نعمت سلامتی در بین هموعان خود هستند، همانطور که تاروشنی نباشد تاریکی و تازیبائی نباشد زشتی معنا پیدانمی کند و با امید آنکه این تلاش کوچک منشاء اثری باشد برای کوششهای بزرگتر.....

فصل اول

مقدمه:

سیر تحولات سیتوژنتیک پزشکی

اصطلاح سیتوژنتیک مرکب از دو جزء *cyto* و *genetic* بمعنی مطالعه عوامل ژنتیک در سطح سلولی یعنی کروموزومها از دهه سوم قرن ششم وارد فرهنگ علوم شد. با معلوم شدن کروموزومها بعنوان مهمترین عوامل فیزیکی ژنتیکی، مطالعات کروموزومی با وجود اشکالات بسیار زیاد تکنیکی از همان اوایل قرن بیستم مورد توجه دانشمندان بوده و با کوشش خستگی ناپذیر، تعداد کروموزومهای سلولهای سوماتیک تعداد زیادی از گیاهان و حیوانات به تدریج و تا سال ۱۹۵۶ و از جمله در انسان تعیین شد.

وبه این ترتیب سیتوژنتیک پزشکی در مدت کوتاه حیات خود به پیشرفتهای زیادی نائل شده است. و به این جهت است که یکی از پرکارترین بخشهای ژنتیک پزشکی بوده و بطور کلی از نظر بالینی و بیمارستانی بیشترین تعداد مراجعه کننده را دارا می باشد.

۱- تعیین وضعیت کروموزومی بیمارانی مشکوک به داشتن ناهنجاریهای کروموزومی و تهیه کاریوتیپ آنان که به ویژه در بین بیماران و مراجعان بخشهای کودکان، زنان و زایمان، غدد، نازایی و ارولوژی کاربرد بیشتری دارد.

۲- تعیین وضعیت کروموزومی مبتلایان به لوسمی ها و بعضی از انواع سرطانها که از نقطه نظرهای بالینی و درمانی و پژوهشی بسیار مهم میباشد.