

دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

گروه آموزشی ژنتیک

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

رشته ژنتیک انسانی

عنوان

بررسی علل ژنتیکی عقب ماندگی ذهنی در استان همدان در سال

۱۳۹۰

نگارنده:

میلاذ بسطامی

استاد راهنما:

دکتر حسین نجم آبادی

استاد مشاور:

دکتر کیمیا کهریزی

۱۳۹۰

شماره ثبت :

۱۰۰۰-۱۵۵



دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی

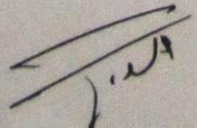
دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی  
تاییدیه اعضای هیات داوران

آقای میلاد بسطامی

انشجوی رشته: ژنتیک مقطع: کارشناسی ارشد به شماره دانشجویی: ۸۸۱۹۰۱۰۰۴  
از پایان نامه خود تحت عنوان: "بررسی علل ژنتیکی عقب ماندگی ذهنی در استان همدان در سال  
۱۳۸۹" در تاریخ: ۳۰/۱۱/۹۰ در حضور هیات داوران دفاع نموده و بر اساس مصوبات شورای

تحصیلات تکمیلی نمره ۱۹/۸  
( نوزده و هشت ) با امتیاز: عالی به ایشان تعلق گرفت.

هیات داوران

۱. اساتید راهنما :  
جناب آقای دکتر حسین نجم آبادی
  ۲. استاد مشاور :  
سرکار خانم دکتر کیمیا کهریزی
  ۳. اساتید داور :  
سرکار خانم دکتر رباب صحاف  
سرکار خانم دکتر مریم نیشابوری
  ۴. مدیر گروه آموزشی:  
جناب آقای دکتر حسین نجم آبادی
  ۵. نماینده دفتر تحصیلات تکمیلی : سرکار خانم
- 



## تعهد نامه چاپ مطالب و مقالات مستخرج از پایان نامه یا رساله های دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی

با عنایت به اینکه هر گونه مقاله استخراج شده از پایان نامه یا رساله و یا چاپ و انتشار بخشی یا تمام مطالب آن مبین قسمتی از فعالیتهای علمی- پژوهشی دانشگاه می باشد بنابراین اینجانب **میلاذ بسطامی** دانش آموخته رشته ژنتیک متعهد می شوم که موارد ذیل را کاملاً رعایت نمایم.

۱. در صورت اقدام به چاپ هر مقاله ای از مطالب پایان نامه، خود را بعنوان دانش آموخته دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی معرفی نمایم و درج نام و آدرس محل دیگری خوداری کنم.
  ۲. در صورت اقدام به چاپ بخشی از یا تمام پایان نامه یا رساله خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به اطلاع "انتشارات" و "دفتر تحصیلات تکمیلی" دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی برسانم.
  ۳. در صورت اقدام به چاپ پایان نامه یا رساله در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را درج نمایم:  
" کتاب حاضر حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته ژنتیک می باشد که در سال ۱۳۸۹ در دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی به راهنمایی جناب آقای دکتر حسین نجم آبادی و مشاوره سرکار خانم دکتر کیمیا کهریزی انجام و در سال ۱۳۹۰ از آن دفاع شده است."
  ۴. به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک در صد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.
  ۵. در صورت عدم رعایت بند ۴، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی، تادیه می کنم.
  ۶. قبول می نمایم و تعهد می کنم که در صورت خوداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند. بعلاوه به دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی حق می دهم به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه معادل وجه مذکور در بند ۵ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تأمین نماید.
- اینجانب میلاذ بسطامی دانشجوی رشته ژنتیک مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آنرا بدون قید و شرط قبول می نمایم، و به انجام آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی **میلاذ بسطامی**  
امضاء و تاریخ  
۹۲/۷/۱۶

تقدیم به یگانہ پیشہ ام

پروردگار مہربانم

پدر و مادر خوبم و ہمسر عزیزم

کہ نہایت محبت، فداکاری و مہربانی اند

تقدیر و تشکر

شکرشایان نثار ایزدمنان که توفیق راز فنیق را بهم ساخت تا این پایان نامه را به پایان برسانم.

باشکراز:

استاد راهنما

جناب آقای پرفورنجم آبادی که همواره راهنما و راه‌کنشای نگارنده در اتمام و اكمال پایان نامه بوده است.

استاد کرامت‌مقدم

سرکار خانم پرفور کیمیا کهریزی

برای راهنمایی و مشاوره این پایان نامه که همواره از ایده‌های خوب آنان بهره‌مند گردیده‌ام.

و باشکراز

پرسنل محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات ژنتیک

که مرا صمیمانه یاری داده‌اند.

## چکیده

**هدف:** عقب ماندگی ذهنی با نقص در عملکرد ذهنی و رفتار انطباقی و شروع پیش از سن ۱۸ سالگی مشخص می شود. در حدود ۷۰٪ از موارد عوامل ژنتیکی نقش دارند. هدف از این مطالعه بررسی علل ژنتیکی عقب ماندگی ذهنی در استان همدان بود.

**روش بررسی:** با همکاری بهزیستی استان همدان ۲۱ خانواده دارای بیش از یک مبتلا انتخاب شدند که در مجموع دارای ۶۰ بیمار (شامل ۳۹ مرد و ۲۱ زن) بودند. کلیه افراد بیمار قبلاً مورد ارزیابی ذهنی و معاینه بالینی قرار گرفته و عقب ماندگی ذهنی آن ها بوسیله تست سنجش هوش ریون تایید شده بود. نمونه گیری از تمام افراد مبتلا، پدر، مادر و حداقل دو فرد سالم (در صورت وجود) صورت گرفت. سپس افراد مبتلا بوسیله تست نشانگان ایکس شکننده، آنالیز کروموزومی و تست متابولیک مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین در موارد میکروسفالی آنالیز پیوستگی برای هفت جایگاه ژنی شناخته شده عقب ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب همراه با میکروسفالی نیز صورت گرفت.

**یافته ها:** از بین موارد مورد بررسی سه خانواده به نشانگان ایکس شکننده مبتلا بودند. ناهنجاری کروموزومی در هیچ یک از خانواده ها مشاهده نشد. یک خانواده دارای نقصمتابولیک کمبود آنزیم آسپیل کوآ دهیدروژناز اسیدهای چرب زنجیره متوسط تشخیص داده شد. همچنین در ۳ خانواده عقب ماندگی ذهنی با میکروسفالی همراه بود که هیچ یک به لوکوس های شناخته شده میکروسفالی اولیه (ام.سی.پی.اچ) پیوستگی نداشتند.

**نتیجه گیری:** نشانگان ایکس شکننده و عقب ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب همراه با میکروسفالی با فراوانی ۱۴.۲۸٪ از مهمترین عوامل بروز عقب ماندگی ذهنی در استان همدان هستند. همچنین به نظر می رسد عقب ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب همراه با میکروسفالی اختلالی نسبتاً رایج و هتروژن در استان همدان است.

۱	فصل اول - کلیات پژوهش
۲	۱-۱ مقدمه .....
۳	۲-۱ بیان مسأله .....
۷	۳-۱ اهمیت و ضرورت تحقیق .....
۹	۴-۱ اهداف پژوهش .....
۹	۱-۴-۱ اهداف کلی .....
۹	۲-۴-۱ اهداف اختصاصی .....
۱۰	۳-۴-۱ اهداف کاربردی .....
۱۱	۵-۱ سوال ها و فرضیات .....
۱۱	۱-۵-۱ سوال ها .....
۱۱	۲-۵-۱ فرضیات .....
۱۲	۶-۱ روش شناسی تحقیق .....
۱۲	۱-۶-۱ نوع مطالعه .....
۱۲	۲-۶-۱ جامعه و نمونه آماری و روش نمونه گیری .....
۱۳	۳-۶-۱ روش جمع آوری داده ها .....
۱۴	۴-۶-۱ متغیرها .....
۱۴	۱-۴-۶-۱ متغیر های اصلی .....
۱۴	۲-۴-۶-۱ متغیر های واسطه ای .....
۱۵	۵-۶-۱ روش اجراء .....



۱۶	..... ۶-۶-۱ روش تجزیه و تحلیل داده ها
۱۶	..... ۷-۱ ملاحظات اخلاقی
۱۸	فصل دوم - پیشینه تحقیق
۲۱	..... ۱-۲ ناهنجاری های کروموزومی
۲۱	..... ۱-۱-۲ آنیوپلوئیدی
۲۲	..... ۲-۱-۲ ناهنجاری تلومری
۲۲	..... ۳-۱-۲ ناهنجاریهای ساختاری کروموزومها
۲۳	..... ۱-۳-۱-۲ نوآراییهای نامتعادل
۲۳	..... ۱-۳-۱-۲ حذف
۲۵	..... ۲-۱-۳-۱-۲ مضاعف شدگی
۲۶	..... ۳-۱-۳-۱-۲ کروموزوم های حلقوی
۲۷	..... ۴-۱-۳-۱-۲ ایزوکروموزوم ها
۲۸	..... ۵-۱-۳-۱-۲ کروموزوم های دوسانترومری
۲۹	..... ۲-۳-۱-۲ نوآرایی های متعادل
۲۹	..... ۱-۲-۳-۱-۲ وارونگیها
۳۱	..... ۲-۲-۳-۱-۲ جابجاییها
۳۱	..... ۱-۲-۲-۳-۱-۲ جابجایی متقابل
۳۲	..... ۲-۲-۲-۳-۱-۲ جابجایی روبرتسونی
۳۴	..... ۳-۲-۲-۳-۱-۲ دخولها
۳۴	..... ۴-۲-۲-۳-۱-۲ کروموزوم های نشانگر

۳۶	..... ۲-۲ بیماریهای تک ژنی
۳۷	..... ۲-۲-۱ ناتوانی ذهنی وابسته به جنس
۴۲	..... ۲-۲-۱-۱ سندرم ایکس شکننده
۴۵	..... ۲-۲-۲ ناتوانی ذهنی اتوزومی مغلوب
۴۵	..... ۲-۲-۲-۱ عقب ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب سندرمی
۴۶	..... ۲-۲-۲-۲ عقب ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب غیرسندرمی
۴۶	..... ۲-۲-۲-۳ عقب ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب همراه با میکروسفالی
۴۹	.....: MCPH1/Microcephalin ۱-۳-۲-۲-۲
۵۱	.....: MCPH2 ۲-۳-۲-۲-۲
۵۲	.....: MCPH3/ CDK5RAP2 , MCPH6/CENPJ ۳-۳-۲-۲-۲
۵۶	..... MCPH4 ۴-۳-۲-۲-۲
۵۶	.....: MCPH5/ASPM ۵-۳-۲-۲-۲
۵۷	..... MCPH7 ۶-۳-۲-۲-۲
۵۷	..... ۳-۲ نقشه یابی براساس هموزیگوسیتی
۵۹	فصل سوم - روش شناسی تحقیق
۶۰	..... ۱-۳ روش انتخاب جامعه
۶۰	..... ۱-۱-۳ شرایط انتخاب جمعیت هدف
۶۱	..... ۲-۱-۳ حجم نمونه
۶۱	..... ۳-۱-۳ روش جمع آوری نمونه
۶۱	..... ۲-۳ مواد آزمایشگاهی و روش ها

۶۱	..... ۳-۲-۱ چگونگی اندازه گیری دورسر و تعیین میکروسفالی افراد
۶۴	..... ۳-۲-۲ مواد مورد نیاز و روش های بکارگرفته شده جهت آنالیز مولکولی
۸۸	فصل چهارم - توصیف و تحلیل داده ها
۹۰	..... ۴-۱ نتایج حاصل از مطالعات کروموزومی
۹۰	..... ۴-۲ نتایج حاصل از تست سندرم ایکس شکننده
۹۴	..... ۴-۳ نتایج حاصل از نقشه یابی هموزیگوسیتی جایگاه های میکروسفالی اتوزومی مغلوب
۹۹	..... ۴-۴ نتایج حاصل از بررسی متابولیک
۱۰۰	فصل پنجم - بحث و نتیجه گیری و پیشنهادات
۱۰۱	..... ۵-۱ بحث و نتیجه گیری
۱۰۶	..... ۵-۲ پیشنهادات
۱۰۸	..... فهرست منابع
۱۱۵	..... فرم های ضمیمه - فرم کلی رضایت نامه آگاهانه برای انجام طرح های تحقیقاتی
۱۲۰	..... فرم های ضمیمه - فرم معاینه بالینی

### فرست تصاویر

صفحه	عنوان
۲۴	..... شکل ۱-۲ شمایی از یک حذف در کروموزوم
۲۶	..... شکل ۲-۲ شمایی از یک مضاعف شدگی کروموزومی
۲۷	..... شکل ۳-۲ شمایی از تشکیل کروموزوم حلقوی
۲۸	..... شکل ۴-۲ شمایی از تشکیل ایزوکروموزوم
۳۲	..... شکل ۵-۲ شمایی از جابجایی متقابل بین کروموزوم ۲۰ و ۴
۳۳	..... شکل ۶-۲ شمایی از جابجایی روبرتسونی بین کروموزوم ۱۳ و ۱۵

۶۳	..... شکل ۳-۱ نمودار اندازه دور سر
۷۳	..... شکل ۳-۲ موقعیت مارکرهای STR مورد استفاده نسبت به یکدیگر و همچنین نسبت به ژن مورد نظر
۹۱	..... شکل ۴-۱- شجره ژنتیکی و اطلاعات مربوط به بیماران خانواده ۸۹۰۰۱۶۲
۹۳	..... شکل ۴-۲- شجره ژنتیکی و اطلاعات مربوط به بیماران خانواده ۸۹۰۰۱۶۶
۹۴	..... شکل ۴-۳- شجره ژنتیکی و اطلاعات مربوط به بیماران خانواده ۸۹۰۰۱۱۱
۹۷	..... شکل ۴-۴- شجره خانوادگی و اطلاعات مربوط به بیماران خانواده ۸۹۰۰۱۶۳
۹۸	..... شکل ۴-۵- شجره خانوادگی و اطلاعات مربوط به بیماران خانواده ۸۹۰۰۱۷۷

#### فهرست جداول

۷۹	..... جدول ۳-۱ برنامه PCR مورد استفاده جهت تکثیر مارکرهای STR
۸۹	..... جدول ۴-۱- اطلاعات دموگرافیکی مربوط به ۲۵ خانواده مورد مطالعه استان همدان بر اساس تعداد افراد مبتلا، نوع ازدواج، وجود سایر علائم، جنسیت افراد مبتلا و الگوی وراثتی
۹۵	..... جدول ۴-۲- اطلاعات مربوط به مارکرهای اس.تی.آر استفاده شده برای هفت جایگاه میکروسفالی اولیه

# فصل اول

## کلیات پژوهش



## ۱-۱ مقدمه

عقب ماندگی ذهنی که یکی از مهمترین مشکلات بالینی حل نشده جوامع امروزی است، به خودی خود بیماری محسوب نمی شود و در واقع علامتی است که در بیماری های مختلفی دیده می شود. تا مدت ها تعریف روشنی از عقب ماندگی ذهنی وجود نداشت (۱). انجمن ناتوانی های ذهنی و نموی آمریکا<sup>۱</sup>، قدیمی ترین سازمانی است که از سال ۱۸۷۶ تاکنون تلاش های بسیاری برای تعریف واژه عقب ماندگی ذهنی کرده است. تعریف انجمن مذکور از عقب ماندگی ذهنی، با در نظر گرفتن پیشرفت های بسیاری که در زمینه تحقیقات علمی و دستاوردهای بالینی به عمل آمده است، در طول صد سال اخیر ده بار دچار تغییر شده است (۱).

در حال حاضر انجمن ناتوانی های ذهنی و نموی آمریکا، این بیماری را به صورت نوعی ناتوانی تعریف می کند که مشخصه آن محدودیت قابل توجه در عملکرد ذهنی و رفتار تطبیقی است، به گونه ای که مهارت های اجتماعی و مفهومی فرد را تحت تاثیر قرار می دهد (۲).

با توجه به تعریف فوق، همانگونه که در راهنمای آماری و تشخیصی بیماریهای روانی ویرایش چهارم (DSM-IV) آمده است، سه معیار تشخیصی برای عقب ماندگی ذهنی وجود دارد (۳):

سطح ضریب هوشی<sup>۲</sup> پایین تر از ۷۵

محدودیت در یک یا چند مهارت تطابقی

بروز هر یک از علایم ذکر شده در سن زیر ۱۸ سالگی

---

American Association of Intellectual and Developmental Disability(AAIDD)

Intelligence Quotient

## ۲-۱ بیان مسأله

DSM-IV عقب ماندگی ذهنی را بر اساس شدت نقص شناختی و با توجه به نمره آزمون بهره هوشی به چهار گروه تقسیم کرده است (۴) :

**عقب ماندگی ذهنی خفیف:** ۸۵٪ از جمعیت عقب ماندگی ذهنی را شامل می شود. بهره هوشی این افراد بین ۵۰-۷۵ است. بسیاری از این افراد می توانند تحصیلات دانشگاهی داشته باشند و حتی با حمایت جامعه به صورت مستقل زندگی کنند.

**عقب ماندگی ذهنی متوسط:** ۱۰٪ از جمعیت عقب ماندگی ذهنی را شامل می شود. بهره هوشی این افراد بین ۳۵-۵۵ است و معمولاً مهارت های ارتباطی خوبی دارند.

**عقب ماندگی ذهنی شدید:** ۳-۴٪ از جمعیت عقب ماندگی ذهنی را شامل می شود. بهره هوشی این افراد بین ۲۰-۴۰٪ است. توانایی های ارتباطی در حد پایه است و اغلب نیاز به کمک دارند.

**عقب ماندگی ذهنی بسیار شدید:** ۱-۲٪ از جمعیت عقب ماندگی ذهنی را شامل می شود. بهره هوشی این افراد کمتر از ۲۵ است. معمولاً مشکلات نورولوژیک نیز دارند. همچنین نیاز به حمایت زیادی دارند.

انجمن ناتوانی های ذهنی و نموی آمریکاطبقه بندی دیگری ارائه کرده که در آن تاکید بر تواناییهای فرد است و طبقه بندی بر اساس سطوح متفاوت نیاز فرد به حمایت صورت می گیرد.

بر اساس شدت نیاز به حمایت چهار گروه قابل تشخیص است (۲):

**حمایت متناوب (گاه به گاه):** این گروه برای عملکرد صحیح نیاز چندانی به حمایت ندارند و همراه با عقب ماندگی ذهنی خفیف هستند.

**حمایت محدود:** آموزش پذیرند ولی ممکن است برای فعالیت های روزانه نیاز به حمایت داشته باشند. این گروه با عقب ماندگی ذهنی متوسط منطبق است.

**حمایت وسیع:** دارای مهارت های ارتباطی محدودی هستند ولی نیاز به حمایت زیادی دارند و همراه با عقب ماندگی ذهنی شدید هستند.

**حمایت مداوم:** این طبقه متناسب با افرادی است که عقب ماندگی ذهنی بسیار شدید دارند. طبقه بندی اخیر بیشتر یک رویکرد درمانی است در حالی که طبقه بندی DSM-IV معمولاً " برای تشخیص به کار می رود.

بر اساس آمار WHO در سال ۱۹۹۴ تقریباً ۱۵۶ میلیون نفر یعنی ۳٪ از جمعیت جهان مبتلا به ناتوانی ذهنی هستند (۵). همچنین هریس در سال ۲۰۰۶ فرآوانی عقب ماندگی ذهنی را در جمعیت جهان ۱-۳ درصد تخمین زد (۶, ۷). ناتوانی ذهنی می تواند در هر دوره و شرایطی از جمله در زمان تکامل مغزی قبل از تولد یا بعد از تولد (قبل از ۱۸ سالگی) ایجاد گردد. Schalock و همکاران در سال ۲۰۰۲ بسیاری از عوامل شناخته شده درگیر در ایجاد ناتوانی ذهنی را جمع بندی کردند (۷).

ناتوانی ذهنی بر اثر دو دسته عوامل شامل ژنتیکیو عوامل غیر ژنتیکی بوجود می آید. برخی از عوامل غیر ژنتیکی و یا به اصطلاح محیطی شامل قرار گرفتن در معرض عواملی مانند عفونت زها، تراتوژن ها، داروی های شیمیایی، اشعه رادیوگرافی، ضربه (تروما)، سوء تغذیه شدید مادر، بیماری ها و آسیب های دوران کودکی و فاکتورهایی مانند تشعشعات رادیویی در دوران جنینی، و سایر فاکتورهای بیولوژیکی هستند (۷). با

پیشرفت بهداشت در جوامع امروزی و همچنین افزایش آگاهی نسبت به ریسک فاکتورهای محیطی نقش عوامل غیر ژنتیکی کم‌رنگ‌تر شده است. از سوی دیگر با پیشرفت در زمینه تحقیقات ژنتیک، در سالهای اخیر مشخص شده است که بخش عمده‌ای از ناتوانی ذهنی ناشی از اختلالات ژنتیکی می‌باشد. عوامل ژنتیکی تقریباً ۷۰ درصد از علل ناتوانی ذهنی را تشکیل می‌دهند (۸). عوامل ژنتیکی ناتوانی ذهنی عبارتند از: بیماری‌های تک ژنی و ناهنجاری‌های کروموزومی. از این میان علت ۴ تا ۲۸ درصد از ناتوانی‌های ذهنی ناهنجاری‌های کروموزومی می‌باشد (۹). ناهنجاری‌های کروموزومی به دو شکل شمارشی و ساختاری بروز می‌کنند. در نوع شمارشی تغییر در تعداد کروموزومها باعث اختلال می‌گردد و در نوع ساختاری تغییر در شکل کروموزومها به صورت جابجایی‌های کروموزومی حذف و مضاعف‌شدگی و وارونگی‌های کروموزومی باعث ایجاد ناتوانی ذهنی میشوند. اختلالات تک ژنی که عامل تقریباً ۴۰ تا ۵۰ درصد ناتوانی‌های ذهنی است و به دو شکل وابسته به جنس و اتوزومی بروز می‌کنند (۱۰). ناتوانی ذهنی وابسته به جنس به گروهی از ناتوانی‌های ذهنی اشاره دارد که در نتیجه نقص در ژن‌هایی که روی کروموزوم ایکس قرار دارند ایجاد می‌شوند و کم‌توان‌های ذهنی اتوزومی به گروهی از ناتوانی‌های ذهنی اشاره دارد که در نتیجه نقص در ژن‌هایی که روی کروموزومهای اتوزوم قرار دارند ایجاد می‌شوند (۱۱). تا کنون مطالعات بسیاری در مورد جایگاه‌های مختلف عقب‌ماندگی ذهنی در ایران و سایر نقاط دنیا صورت گرفته است (۱۲). عقب‌ماندگی ذهنی وابسته به جنس بیش از عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی شناخته شده زیرا در موارد اتوزومی خانواده‌های مناسب با تعداد مبتلای کافی (بیش از یک مبتلا) برای آنالیز پیوستگی و شناسایی جایگاه‌های ناشناخته در دسترس نیست (۱۲). محققین معتقدند که ژن‌های درگیر در عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب بسیار بیشتر از ژن‌های وابسته به جنس هستند چرا که بیش از نیمی از ژن‌های انسان در مغز بیان می‌شوند و بیشتر این ژن‌ها بر روی کروموزوم‌های اتوزوم قرار دارند (۱۲). بنابر این منطقی به نظر می‌رسد که جهش در این ژن‌ها به عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب منجر شود. عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی غالب

به ندرت دیده می شود زیرا در اکثریت موارد شدت بیماری به حدی است که فرد قابلیت تولید مثل ندارد. هرچند که برخی از مطالعات نرخ بالایی از جهش های جدید را در این مورد گزارش کرده اند (۱۲).

با در نظر گرفتن اینکه در موارد ازدواج خویشاوندی رخداد بیماری های اتوزومی مغلوب افزایش می یابد و همچنین با توجه به سهم بالای عقب ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب در طیف عقب ماندگی ذهنی، انتظار می رود کشور ما نیز به دلیل نرخ ازدواج خویشاوندی حدود ۳۸.۶ درصد از فراوانی بالایی از عقب ماندگی ذهنی برخوردار باشد (۱۳). هرچند که آمار رسمی و معتبری از تعداد مبتلایان عقب ماندگی ذهنی در ایران در دست نیست اما مطالعات بسیاری که تاکنون توسط محققان مرکز تحقیقات ژنتیک در استان های مختلف و بر روی نژاد های مختلف ایرانی صورت گرفته حاکی از هتروژنی بالای عقب ماندگی ذهنی در ایران است (۱۲). از سوی دیگر چندین مطالعه صورت گرفته توسط گروه تحقیقاتی دکتر نجم آبادی نشان دهنده این نکته است که در مورد عقب ماندگی ذهنی و سایر بیماری های هتروژن مانند ناشنوایی طیف جهش ها و حتی ژن های درگیر، در جمعیت های مختلف متفاوتند. به عنوان مثال مطالعه ای که توسط درویش و همکاران بر روی ۱۱۲ خانواده مبتلا به میکروسفالی اولیه صورت گرفت بیش از ۷۲ درصد از خانواده های مورد بررسی به هیچ یک از جایگاه های شناخته شده میکروسفالی اولیه (MCPH) پیوستگی نداشتند. همچنین حدود ۱۱ درصد از خانواده ها (۱۳ از ۱۱۲) به جایگاه MCPH5 پیوستگی نشان دادند در صورتی که مطالعات مشابه در جمعیت های همجواری مانند پاکستان فراوانی بسیار بالاتری از این جایگاه را گزارش کرده اند (۱۵، ۱۶). مطالعه ای که توسط Gul A و همکاران بر روی ۳۳ خانواده پاکستانی با میکروسفالی اولیه انجام شد فراوانی جایگاه MCPH را بیش از ۵۴ درصد گزارش کرد. در مطالعه مذکور ۶۹ درصد از خانواده ها به یکی از جایگاه های شناخته شده پیوستگی داشتند (۱۶). از مطالب گفته شده چنین بر می آید که در مورد میکروسفالی اولیه جمعیت ایران از هتروژنی بالاتری نسبت به سایر جمعیت ها برخوردار است.



همچنین مطالعه ای که اخیراً توسط نجم آبادی و همکاران در مورد عقب ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب در ۱۳۶ خانواده از نقاط مختلف ایران صورت گرفت، ۵۰ ژن جدید برای ناتوانی ذهنی اتوزومی مغلوب معرفی کرد (۱۲). بدیهی است که مطالعه بیشتر این ژن ها و همچنین شناسایی سایر ژن های درگیر در عقب ماندگی ذهنی کمک شایانی به درک ما از عقب ماندگی ذهنی و همچنین عملکرد مغز می کند.

## ۱-۳ اهمیت و ضرورت تحقیق

ناتوانی ذهنی بسیار رایج تر از اختلالاتی چون فلج مغزی (ده برابر)، نقایص لوله عصبی (بیست و هشت برابر)، نابینایی (بیست و پنج برابر) و ناشنوایی (پنجاه برابر) است (۱۷). شیوع بالای عقب ماندگی ذهنی و پرداخت هزینه های کلان محققین را بر آن داشته که در سالهای اخیر مطالعات بیشتری بر روی علل ژنتیکی عقب ماندگی ذهنی انجام دهند تا با شناسایی این عوامل، راه کارهایی را برای پیشگیری از بروز این مشکل ارائه دهند.

عقب ماندگی ذهنی هزینه های مالی و معنوی بسیار سنگینی بر جامعه و خانواده ها تحمیل می کند. همانطور که در بخش ۱-۲ ذکر شد بسته به شدت عقب ماندگی ذهنی میزان نیاز فرد به حمایت می تواند از حمایت متناوب تا حمایت مداوم متفاوت باشد. حمایت، نگهداری و آموزش این افراد هزینه های مالی بسیاری را بر خانواده ها و دولت تحمیل می کند. بنا به گفته معاون توانبخشی بهزیستی استان همدان در این استان حدود ۷۵۵۰۰ معلول شناسایی شده که شامل معلولین جسمی، ذهنی و سالمندان است. از این بین تنها ۳۳۱۷ فرد تحت پوشش بهزیستی قرار دارند. در استان همدان در مجموع دوازده مرکز توانبخشی معلولین ذهنی وجود دارد. هزینه نگهداری هر فرد در مراکز توانبخشی خصوصی به طور تقریبی ماهیانه دویست هزار تومان است که نیمی از آن را دولت متقبل شده و نیم دیگر را خانواده ها پرداخت می کنند (۱۸، ۱۹).

با در نظر گرفتن اینکه برخی از خانواده ها بیش از یک فرد کم توان ذهنی دارند روشن می شود که هزینه گزافی بر دولت و خانواده تحمیل شده است. این در حالی است که در صورت داشتن بینش کافی از وضعیت عقب ماندگی ذهنی در جمعیت بومی، اطلاع رسانی و فرهنگ سازی مناسب و همچنین ارائه خدمات مشاوره ژنتیک مناسب به خانواده ها و شناسایی افراد در معرض خطر، می توان از بار مالی و معنوی این عارضه به طرز چشم گیری کاهید. در بسیاری از موارد با شناسایی افراد در معرض خطر و ارائه مشاوره ژنتیک صحیح می توان از بروز این عارضه پیشگیری کرد و این امر مستلزم داشتن بینشی کافی از علل ایجاد کننده عقب ماندگی ذهنی است.

آمار دقیقی از مبتلایان به عقب ماندگی ذهنی در کشور در دست نیست اما نتایج تحقیقات حاکی از این است که ازدواج خویشاوندی بین والدین خطر بروز عقب ماندگی ذهنی را افزایش می دهد (۱۴، ۲۰). ازدواجهای خویشاوندی یکی از ویژگی های اصلی کشورهای آسیای جنوب غربی است (۱۳). در ایران نیز نرخ ازدواج های خویشاوندی قابل توجه است (۱۳). سعادت و همکاران در تحقیق جامعی که در سال ۲۰۰۴ روی جامعه آماری متشکل از ۳۰۶۳۴۳ زوج از ۱۲ قومیت/مذهب مختلف از سراسر ایران انجام دادند، نرخ ازدواج های خویشاوندی در ایران را به طور متوسط ۳۸/۶٪ تخمین زدند (۱۳). با توجه به این نرخ بالای ازدواج خویشاوندی در ایران، انتظار می رود عقب ماندگی ذهنی در ایران از شیوع بالایی برخوردار باشد. مطالعات بسیاری به منظور شناسایی علل مختلف عقب ماندگی ذهنی در کشور های مختلف دنیا صورت گرفته است. در طی سالهای گذشته محققین ایرانی نیز مطالعات بسیاری در مورد عوامل ژنتیکی ایجاد کننده عقب ماندگی ذهنی انجام داده و به موفقیت های بسیاری در این زمینه دست یافته اند (۱۲، ۱۴). در این تحقیق برآنیم تا در پیرو مطالعاتی که در ایران و سایر نقاط دنیا در راستای روشن شدن اتیولوژی ژنتیکی عقب ماندگی ذهنی صورت گرفته، با تمرکز بر روی این استان غربی کشور که دارای تنوع نژادی بالایی است جامعه مورد تحقیق خود را انتخاب کنیم. به این امید که با شناسایی علل ژنتیکی عقب ماندگی ذهنی این استان،