شیوع واژگونی کروموزومی پری سنتریک و پارا سنتریک در بیماران دارای سابقه سقط ارجاع شده به آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان فوق تخصصی صارم

اکرم عبدی[۱]، ایمان باقری زاده[۲]، لیلا شجره پور[۳]، ایده بهمن [۴]، زهرا هادی پور[۵]، فاطمه هادی پور[۶] ،یوسف شفقتی[۷]، فرخنده بهجتی[۸*]

چکیده

زمینه و هدف: حداقل ۱۵٪ موارد حاملگی که تشخیص داده می‌شوند، به صورت خود به خودی سقط می شوند. واژگونی های کروموزومی قابل مشاهده بوسیله میکروسکوپ نوری نوع متعارفی از بازارایی کروموزومی متعادل محسوب می‌شوند که در آن ماده کروموزومی بین دو نقطه بطور معکوس می چرخد، دوباره داخل می شود، و شکستگی پیوند می خورد. گروهی از واژگونی‌ها در سقط مکرر شامل واژگونی پری سنتریک در ناحیه هتروکروماتینی نزدیک سانترمر بازوی بلندکروموزوم ۹ است که معمولاً پاتوژن محسوب نمی گردد و یک واریانت جمعیتی تلقی می‌شود. در مطالعه حاضر نقش واژگونی های کروموزومی پری سنتریک و پاراسنتریک در افراد دارای سابقه سقط بررسی شده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۲۲۹۹ زوج که به علت سابقه سقط به آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان فوق تخصصی صارم طی سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۳ ارجاع و مورد بررسی کروموزومی قرار گرفته اند، گزارش شده است. از نمونه های خون گرفته شده از بیماران، گستره های کروموزومی با استفاده از روش های استاندارد سیتوژنتیک به روش G بندینگ با وضوح بالا تهیه شده و با رنگ گیمسا رنگ آمیزی شده اند. در هر بیمار حداقل ۱۵ گستره متافازی با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفته است.

یافته‌ها: واژگونی پری سنتریک حول سنترومر ناحیه p11.2q13 در کروموزوم ۹ در ۲۹ بیمار (۱٫۲۶٪)، واژگونی پری سنتریک در ناحیه هتروکروماتین حول سانترومر کروموزوم ۱ در یک بیمار، و در ناحیه هتروکروماتین کروموزوم Y نیز در یک بیمار و ناحیه سانترومریک کروموزوم ۲ نیز یک مورد مشاهده شده است. واژگونی کروموزومی در ناحیه یوکروماتین در دیگر کروموزوم های اتوزومی از جمله واژگونی پری سنتریک در کروموزوم های ۱،۸،۵،۱۱و ۱۲و نوع پارا سنتریک در کروموزوم های ۳، ۶ و۷ و ۸ و۱۲مشاهده گردید (۰٫۴۴٪).

نتیجه گیری: واژگونی ها می توانند منجر به تولید گامت های نامتعادل کروموزومی گردد که پیامد آن سقط مکرر و یا تولد فرزند ناهنجار می باشد. بنابراین بعضی واژگونی ها نباید نادیده گرفته شوند. همچنین ما نشان داده ایم که میزان واژگونی کروموزوم ۹ در گروه های ارجاع شده مختلف ۱تا ۲٪ بوده ومشابه جمعیت نرمال و بنابراین بدون هیچ علائم بالینی است.

کلیدواژه‌ها: واژگونی کروموزومی، سقط، واژگونی کروموزوم ۹

۱- BSc، کارشناس زیست شناسی سلولی مولکولی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی صارم و دپارتمان ژنتیک بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.
۲- MSc، کارشناس ارشد ژنتیک انسانی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی صارم و دپارتمان ژنتیک، بیمارستان فوق تخصصی صارم ، تهران، ایران.
۳- MSc کارشناس زیست سلولی مولکولی گرایش ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی صارم و دپارتمان ژنتیک، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.
۴- MSc، کارشناس ارشد ژنتیک انسانی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی صارم و دپارتمان ژنتیک، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.
۵- MD ، پزشک عمومی و مشاور ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی صارم و دپارتمان ژنتیک، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.
۶- MD، پزشک عمومی و مشاور ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی صارم و دپارتمان ژنتیک، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.
۷- MD ، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی صارم و دپارتمان ژنتیک، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران، دانشیار دانشگاه علوم بهزستی و توانبخشی، تهران، ایران.
۸- PHD، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی صارم و دپارتمان ژنتیک، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران، استاد دانشگاه علوم بهزستی و توانبخشی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول، پست الکترونیک: F_behjati@uswr.ac.ir

مقدمه

حداقل ۱۵٪ موارد حاملگی تشخیص داده شده، به صورت خودبخودی سقط می‌شوند و سقط مکرر تقریباً در ۱٪ از همه بارداری‌ها اتفاق می‌افتد. ساختارهای غیر معمول کروموزومی تنها نشانه بسیار معمول برای از دست رفتن حاملگی هستند که به دلیل پایان حاملگی پیش از ۲۰ هفتگی صورت می‌گیرد. ناهنجاری‌های کروموزومی می‌توانند بوسیله بررسی کروموزومی مشخص شوند. شیوع ناهنجاری کروموزومی در سقط‌های سه ماهه اول حاملگی بیش از ۵۰٪ است. در مواردی که حداقل دو سقط وجود دارد، احتمال اینکه یکی از زوجین واجد یک ناهنجاری متعادل کروموزومی باشد ۷ در صد است (۱) و احتمال سقط در این مواقع ۲۵–۵۰ در صد می باشد (۲و۳). میزان ناهنجاری کروموزومی متعادل در بررسی استاندارد این گروه از بیماران باید شامل کاریوتایپ هر دو والد برای ناهنجاری کروموزومی باشد (۴). ریسک های موارد بوجود آمده بوسیله بازارایی کروموزومی به نوع نوآرایی و این که والد مذکر حامل باشد یا والد مونث، بستگی دارد. واژگونی‌های کروموزومی قابل رویت زیر میکروسکوپ نوری یک گروه معمول از بازآرایی‌های ساختاری متعادل هستند. در واژگونی ها قطعه ای از یک کروموزوم پس از جدا شدن از کروموزوم، ۱۸۰ درجه می چرخد و سپس ترمیم می‌گردد. برای وقوع واژگونی کروموزوم بایستی در دو نقطه شکسته شود، اگر قطعه واژگون شده شامل سانترومر باشد نوع واژگونی پری سنتریک است. دومین حالت واژگونی زمانی صورت می‌پذیرد که قطعه واژگون شده شامل سانترومر نباشد و فقط یک بازوی کروموزوم را شامل باشد که در این صورت نوع واژگونی پاراسنتریک است. افزایش و کاهش ماده ژنتیکی، از انواع ناهنجاری‌های ساختمانی نامتعادل هستند ولی در واژگونی ماده ژنتیکی کم یا زیاد نمی‌شود و جزء ناهنجاری‌های ساختمانی متعادل محسوب می شود و تنها نظم و ترتیب ژن ها تغییر می کند. واژگونی ها اغلب اثرات فنوتیپی ندارند، با این حال ممکن است شکست در درون یک ژن رخ دهد و بخشی از آن به مکان دیگری رفته و کل عمل ژن تخریب گردد. اثر فنوتیپی دیگر این است که تغییر مکان و موقعیت ژن در اثر واژگونی ممکن است روی بیان و بروز ژن تاثیر داشته باشد، و پدیده اثر مکانی (Position effect) به همراه داشته باشد (۵).

اثر مکانی مثالی از اپی ژنتیک است (یک تغییر در بیان ژن که نتیجه تغییر در توالی DNA آن ژن نیست). هنگامی که فرد برای یک واژگونی هتروزیگوت باشد، نظم و ترتیب ژن‌ها روی دو کروموزوم همولوگ متفاوت است و در صورتی می توانند با یکدیگر سیناپس نمایند که دو کروموزوم یک لوپ واژگونی تشکیل دهند. نوترکیبی در بین ژن–های واقع در منطقه واژگون شده می تواند رخ دهد. گامت‌های نو ترکیب حاصل از کراسینگ اور معمولاً زنده نمی مانند. نتایج بررسی این اتفاق در دو نوع واژگونی پاراسنتریک و پری سنتریک به طور جداگانه این است که چنانچه فردی برای واژگونی پاراسنتریک هتروزیگوت باشد در پروفاز میوز I یک لوپ واژگونی تشکیل می‌شود تا قطعات با یکدیگر جفت شوند. اگر کراسینگ اور در منطقه واژگونی رخ دهد دو کروماتید کناری که در کراسینگ اور شرکت ندارند، حاوی قطعات ژنی اولیه و غیر نوترکیب هستند و دو کروماتید داخلی که در آن ها کراسینگ اور رخ داده است، شدیدا غیر طبیعی اند، بعضی ژن ها مضاعف و بعضی قطعات ژنی حذف شده است، یکی از دو کروماتید دو سانترومر (dicentric) (I) و کروماتید دیگر فاقد سانترومر (acentric) است. در آنافاز میوز I سانترومرها به طرف قطبین کشیده شده و دو کروموزوم همولوگ جدا می شود. این عمل موجب می شود کروماتید دی سنتریک در مرکز سلول یک پل دی سنتریک (dicentric bridge) تشکیل دهد. این پل دی سنتریک به تدریج که دو سانترومر دور می شوند، ممکن است بشکنند. رشته‌های دوک به قطعه acentric متصل نمی‌شوند، در نتیجه قطعه acentric معمولاً حذف می‌شود. در دومین تقسیم میوز، کروماتیدها از یکدیگر جدا شده و چهار گامت ایجاد می شود. دو گامت حاوی کروموزوم های غیر نو ترکیب اصلی و دو گامت دیگر که حاوی کروموزوم های نو ترکیب هستند، حذف بعضی از ژن ها را دارند و غیر قابل زیست هستند، بنابراین هنگامی که کراسینگ اور درون یک واژگونی پاراسنتزیک رخ می دهد، معولاً هیچ زاده نو ترکیبی وجود نخواهد داشت (۵).

گامت‌های نوترکیب حاصل از کراسینگ اور درون یک واژگونی پری سنتریک نیز می تواند رخ دهد، هر چند در این حالت پل‌های دی سنتریک یا قطعات فاقد سانترومر ایجاد نمی‌شود، ولی کروموزوم های نو ترکیب حاوی چندین نسخه از بعضی ژن‌ها و حذف بعضی دیگر از ژن‌ها هستند، در این حالت گامت‌های حاوی کروموزوم‌های نو ترکیب نیز معمولاً زنده نمی مانند. در واژگونی های پری سنتریک وقوع یک کراسینگ اور درون لوپ باعث بوجود آمدن دو کروموزوم نوترکیب مکمل خواهد شد که در یکی از آن‌ها بخش واژگون نشده انتهایی مضاعف شده و انتهای دیگر حذف دارد وکروموزوم دیگر آرایش مخالف آن را خواهد داشت (۵). در مواردی که نقاط شکست در داخل یک ژن رخ می دهد، واژگونی می تواند مستقیما بیماری زا باشد. موارد نادر شامل یک واژگونی de novo با کاریوتیپ inv(16) (p13.3q13) است که

موجب از هم گسیختگی لوکوس و بروز سندروم رابیشتن تی بی می شود، یک inv(17)(q12q25) موجب از هم گسیختگی ژن SOX9 و علت سندرم compomelic و یک inv(20)(p12.2p13) به صورت de novo با یک نقطه شکست بین اگزون ۵ و ۶ از ژن JAC1 عامل سندرم Alagille است. یک inv(2)(q35q27.3) خود بخودی در واقع در ورودی ناحیه‌ای از لوکوس سندرم Waardenburg تا ناحیه 2q35 صورت گرفته است. مثال های خانوادگی شامل یک inv(15)(q11.2q24.3) انتقال یافته از مادر نرمال به دختر دچار سندرم آنجلمن و منجر به کلونینگ ژن UBE3A (که موتاسیون داخلی دلیل این سندرم در بعضی موارد است) گردید. در یک خانواده شماری از افراد حامل دارای inv(3)(p14q21) گزارش شده که یک لوکوس در هر نقطه شکست در آن ها درگیر بوده است به طوری که نقطه شکست در یک اینترون از ژن DOK3 در بازوی p و نقطه شکست دیگر در یک اینترون از ژن ناپیوسته (SLC9A9) در بازوی q بود. که این اتفاق منجر به شناسایی نقش این ژن ها در پیدایش این بیماری نوروژنتیکی شد (۳). دیگر مشکلات این افراد عبارت بودند از؛ مشکلات تولید مثلی و افزایش خطر تولید گامت های نامتعادل بدلیل کراسینگ اور بین ناحیه های نرمال و واژگون شده در نقاط همولوگ که با در نظر گرفتن واژگونی‌های پری‌سنتریک و پاراسنتریک خطر آن تقریباً ۱٪ است. در انسان‌ها واژگونی‌های پری‌سنتریک با میزان ۲-۱٪ یافت می‌شوند. شیوع واژگونی‌های پاراسنتریک با شیوع بسیار کمتر و مقدار آن از ۰/۰۰۲٪ تا ۰/۰۴۹٪ برآورد شده است (۷). واژگونی‌های معمولی که نقاط شکست آن‌ها در داخل ناحیه هتروکروماتین کروموزوم های ۱، ۹، ۱۶ و Y قرار دارد، پلی مرفیسم در نظر گرفته شده وکروموزوم های طبیعی هستند. دومین گروه نیز واژگونی های بی خطری هستند که در نقاط نزدیک سانترومر بازوهای بلند و کوتاه کروموزوم های ۲ و۳ و۱۰ اتفاق می افتد(۶).

در این مطالعه انوع واژگونی های پری سنتریک و پاراسنتریک در بیمارانی که به دلیل سقط ارجاع شده‌اند، مورد بررسی قرا گرفته است.

مواد و روش ها

در این مطالعه ۲۲۹۹ زوج که به دلیل سابقه سقط به آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان فوق تخصصی صارم طی سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۳ مراجعه کرده اند، مورد بررسی قرار گرفته اند، وقوع سقط در زنان مورد مطالعه در سنین ۱۶ تا ۵۷ رخ داده است و تعداد سقط های به وقوع پیوسته تعداد یک، دو، سه، و بیشتر بوده است. ساختار همه ۴۴ کروموزوم اتوزومی و ۲ کروموزوم جنسی مورد بررسی قرار گرفته است. بررسی کروموزومی با استفاده از لنفوسیت های T و روش‌های استاندارد سیتوژنتیک انجام شده است. نمونه ها با استفاده از روش GTG بندینگ مطالعه شده است. بدین منظور از روش رنگ آمیزی GTG با قدرت تفکیک بالا (High Resolution Banding) استفاده شده است. با این روش چرخه سلولی در مرحله S با استفاده از تیمیدین متوقف شده و کروموزوم ها در مرحله پرومتافاز و یا اوایل متافاز با استفاده از کالسمید برای مدت کوتاهی جمع آوری می شوند در نتیجه کروموزوم های دراز تر که دارای رنگ آمیزی نواری با قدرت تفکیک بالا می باشند (500-850 bph) بدست می آید و می توان ناهنجاری های ساختاری کروموزومی را با دقت بالا تشخیص داد. روش کار در این روند به قرار زیر است: ۵ میلی لیتر از خون بیمار با استفاده از سرنگ آغشته به ۱۰۰ میکرولیتر ماده ضد انعقاد هپارین سدیم دار با غلظت ۵۰۰۰ IU/cc و فاقد هر گونه ماده نگهدارنده تهیه می‌شود. مقدار ۰/۴ cc از خون را در ۴cc محیط کشت کامل RPMI - 1640 با PH حدود ۷ ریخته و ۱cc سرم FBS و مقدار ۱۲۵ میکرولیتر فیتوهماگلوتینین و ۱٪ پنی سیلین یا استرپتومایسین اضافه کرده و محتوی لوله کشت را به آرامی چند بار تکان داده و در انکوباتور ۳۷ با زاویه ۳۰ درجه قرار داده می شود. بعد از ۴۸ ساعت ۱۰۰ میکرولیتر تیمیدین را به کشت اضافه کرده و به مدت ۱۶ تا ۱۷ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده می شود. سپس لوله را مدت ۸ دقیقه سانتریفیوژ کرده و محلول رویی آن را دور ریخته و پس از مخلوط کردن رسوب به آن ۵cc محیط کشت کامل بدون PHA اضافه می شود. محتوی لوله را مخلوط نموده و به مدت ۴ ساعت ۴۵ دقیقه در انکوباتور دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده می شود. مقدار ۱۰۰میکرولیتر کالسمید اضافه نموده به مدت ۱۵ دقیقه در انکوباتور قرارداده و سپس نمونه را هاروست و لام گیری می شود و در ادامه از روش GTG باندینگ استاندارد جهت تجزیه و تحلیل و آنالیز کروموزومی استفاده می گردد (۸).

در این روش لام ها پس از لام گیری به مدت یک هفته در انکوباتور ۳۷ درجه و یا یک روز در ۷۰درجه قرار داده شده اند. لام را داخل تریپسین ۰/۰۵ ٪ در دمای اتاق برای ۱۰ تا ۶۰ ثانیه قرار داده و داخل سرم فیزیولوژی حاوی ۱٪ سرم FBS شستشو داده و سپس با گیمسا رنگ آمیزی می‌کنیم. برای هر بیمار حداقل ۱۵ متافاز بررسی شده و تعداد ۵ متافاز جهت تعیین ناهنجاری ساختاری طبق سیستم بین المللی نام گذاری سیتوژنتیک انسانی مورد بررسی قرار گرفته است (۲۰۱۳

(ISCN, (۸).

جهت بررسی بیشتر واژگونی های پری سنتریک ناحیه هتروکروماتین کروموزوم ۹ از روش C بندیگ استفاده می شود که کاربرد این روش در تشخیص مناطق هتروکروماتین بازوی بلند کروموزوم های Y ، ۱ و ۹ و ۱۶ وتشخیص ماهیت هتروکروماتین بعضی از مارکرهای کروموزومی است. در روش C بندیگ ابتدا لام ها را در محلول HCL با غلظت M ۰/۲ در دمای اتاق به مدت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه قرار داده می شوند. سپس لام ها با آب مقطر شستشو داده شده و در محلول اشباع شده هیدروکسید باریم $Ba(OH)_2$ در دمای اتاق به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه قرار داده شده و با آب مقطر شسته می شوند. سپس در محلول XSSC2 در دمای ۶۰°C به مدت ۲ تا ۳ ساعت قرار داده می شوند. با محلول ۵ ٪ گیمسا به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه لام رنگ آمیزی شده و با استفاده از چسب انتالان یا DPX لامل گذاری می شود(۸). بررسی متافازهای بند شده در C بندینگ با شناخت نواحی سانترومر و نواحی هتروکروماتین در کروموزوم های ۱،۹ وکروموزوم Y انجام شده است.

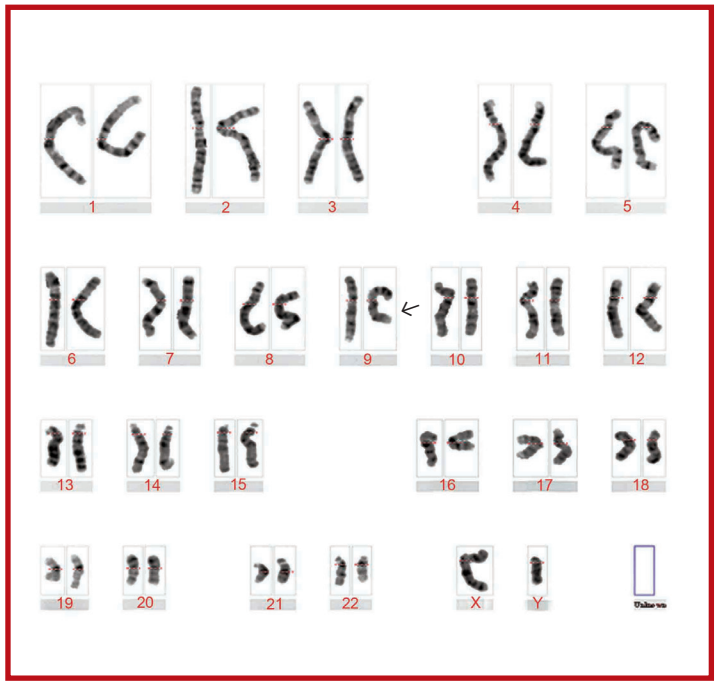
یافته ها

مطالعه حاضر در ۲۲۹۹ زوج ارجاع شده با سابقه یک سقط یا تکرار بیشتر از یک سقط صورت گرفته است. در مجموع در ۴۹ بیمار واژگونی مشاهده گردید (۲/۱٪) (جدول شماره ۱). در بررسی های صورت گرفته واژگونی حول سانترومر کروموزوم ۹ در ۳۷ بیمار مشاهده شده است (۱/۶٪). تعداد ۲۹ مورد واژگونی پری‌سنتریک کروموزوم ۹ در ناحیه (p11.2q13) صورت گرفته است که ۱/۲۶٪ کل موارد را شامل می شود (تصاویر شماره ۱و۲). واژگونی پری سنتریک کروموزوم ۹ یا inv(9) معمولاً میزان ۱تا ۲٪ جمعیت را شامل می شود (۹). واژگونی حول سنترومر در کروموزوم ۹ در دو بیمار همراه با جابجایی کروموزومی و بصورت 46,XY,t(11;18)(p15.1;q23),inv(9)(p11.2q13) و همچنین 46,XY,t(12;14)(p11.21q21),inv(9)(p11.2q13) مشاهده شد و در بیمار دیگر همراه با جابجایی روبرتسونین کروموزوم ۱۳ و ۱۴ بوده و کاریوتیپ آن بصورت 45,XY,der(13;14)(q10q10),inv(9)(p11.2q13) بوده است.

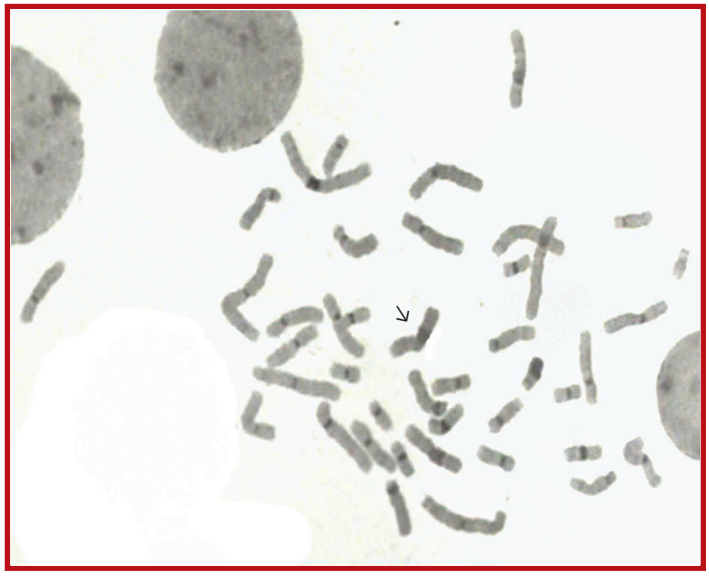
در یک مورد از بیماران واژگونی کروموزوم ۹ در ناحیه(p11.2q13) همراه با واژگونی پاراسنتریک کروموزوم ۳ بوده است که کاریوتیپ ان بصورت 46,XY,inv(3)(p23p26),inv(9)(p11.2q13) بود. واژگونی پری سنتریک کروموزوم ۹ در ناحیه (p11q21.1) در۳ مورد از بیماران مشاهده شد.

واژگونی در ناحیه هتروکروماتین کروموزوم ۱ و همچنین در کروموزوم Y نیز وجود داشت که هر کدام در یک مورد از بیماران مشاهده شده است. واژگونی کروموزوم ۲ بین نقاط 2/p11 و q13 در یک بیمار به دست آمد. معکوس شدگی کروموزومی در سایر کروموزوم ها و همچنین نواحی غیر هتروکروماتین در کروموزوم های ۱۲، ۸، ۵، ۱۱ و ۱ که از نوع پریسنتریک بوده اند (شکل ۱) و در کروموزوم های ۶، ۳، ۷، ۸ و ۱۲ که از نوع پاراسنتریک بودند (تصویر شماره ۴).

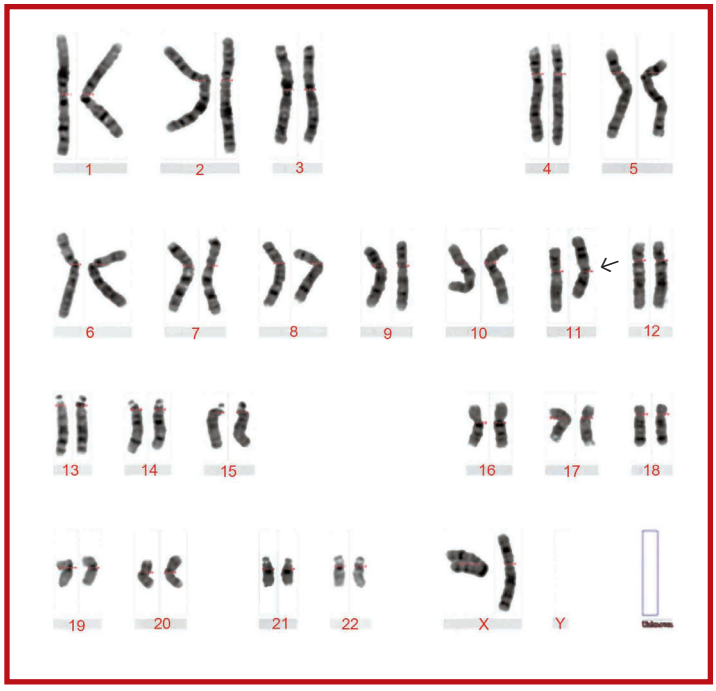
تصویر شماره ۱: کاریوتیپ فرد حامل واژگونی پری سنتریک کروموزوم ۹ به روش G بندینگ: **46,XY,inv(9)(p11.2q13)**



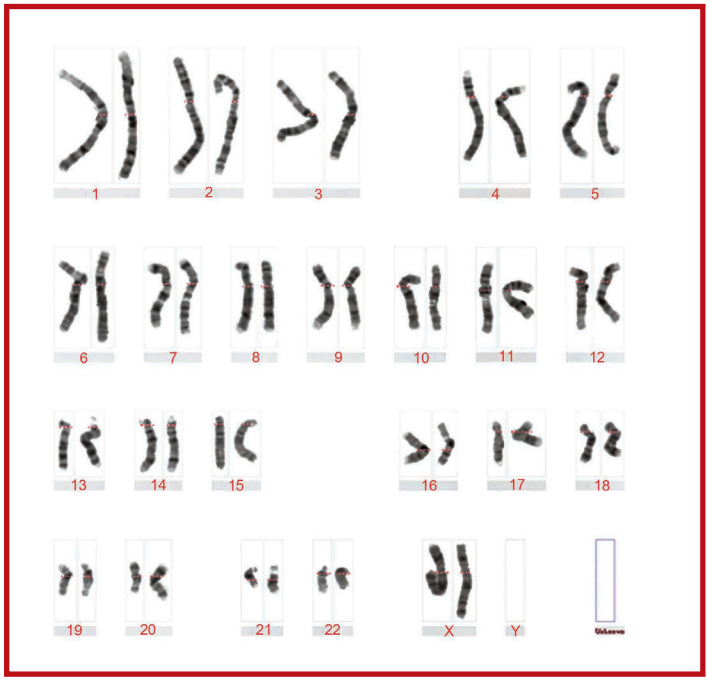
تصویر شماره ۲: گستره نشان دهنده واژگونی پری سنتریک (پلی مورفیسم) کروموزوم ۹ به روش C بندینگ



تصویر شماره ۳: کاریوتایپ بیمار دارای واژگونی پری سنتریک کروموزوم 11: 46,XX,inv(11)(p13q21)



تصویر شماره ۴: کاریوتایپ بیمار دارای واژگونی پاراسنتریک کروموزوم 7: 46,XX,inv(7)(q11.23q31.2)



جدول شماره ۱: لیست انواع کاریوتایپ های بیماران دارای واژگونی در مطالعه

کاریوتایپ	تعداد بیماران
46,XX,inv(9)(p11.2q13)	15
46,XY,inv(9)(p11.2q13)	14
46,XY,inv(9)(p11q21.1)	3
46,XY,t(11;18)(p15.1;q23),inv(9)(p11.2q13)	1
45,XY,der(13;14)(q10;q10),inv(9)(p11.2q13)	1
46,XY,t(12;14)(p11.21q21),inv(9)(p11.2q13)	1
45,X[2]/47,XXX[2]/46,XX[46],inv(9)(p11.2q13)	1
46,XY,inv(3)(p23p26),inv(9)(p11.2q13)	1
46,XY,inv(1)(p11.2q21)	1
46,XX,inv(2)(p11.2q13)	1
46,XY,inv(5)(p15.1q32)	1
46,XY,inv(12)(q13.3q24.31)	1
46,XX,inv(6)(q21q25.1)	1
46,XY,inv(12)(p13.3q13.1)	1
46,XY,inv(7)(q11.23q31.2)	1
46,XX,inv(8)(q21.2 q24.1)	1
46,XX,inv(11)(p13 q21)	1
46,XY,inv(1)(p36.1q44)	1
46,XY,inv(Y)(p11.2q11.2)	1
46,XX,inv(8)(p21.1q11.2)	1
Total	49

بحث

در این مطالعه میزان واژگونی در ناحیه هتروکروماتین کروموزوم (۹) در ناحیه (p11.2q13) در ۱۵ زن و ۱۴ مرد و در سه مورد همراه با جابجایی متعادل و در یک مورد نیز همراه با موزائیک، اختلال در تعداد کروموزم X بوده که در مورد دیگری همراه با واژگونی پارا سنتریک کروموزوم ۳ بوده است. و در کل میزان واژگونی پری سنتریک کروموزوم ۹ به ۱/۶٪ می رسد. در مطالعه ای که توسط ساسیادک و همکاران و موذدرانی و همکاران بطور جداگانه انجام شده است واژگونی کروموزوم ۹ در نقاط (p11.2q13)/(p11q21) در سقط مکرر ۲/۲۷ درصد مشاهده شده است (۱). واژگونی پری سنتریک در ناحیه هتروکروماتین کروموزوم های ۱ و Y هر کدام در یک مورد مشاهده شده است. در حقیقت ناحیه هتروکروماتین پتانسیل بیان ژن را ندارد و شامل DNA تکراری می باشند و واژگونی در این نواحی معمولاً نرمال در نظر گرفته می شود. و دانستن اینکه واژگونی کشف شده در بیمار جزء کدام یک از طبقه بندی های واژگونی ها ست، از اهمیت زیادی برخوردار است (۱۰). واژگونی کروموزوم ۲ در نقاط p11.2 و q13 که در یک بیمار به بدست آمده، معمول ترین واژگونی پری سنتریک در نقاط یوکروماتیک است و از نظر کلینیکی بی خطر در نظر گرفته می شود و به عنوان گوناگونی یا پلی مورفیسم در نظر گرفته می شوند. واژگونی پاراسنتریک در کروموزوم های ۷، ۳،۶، ۸ و۱۲و همچنین واژگونی پری سنتریک در کروموزم های ۱، ۸،۱۱،۵، ۱۲ نیز در این مطالعه مشاهده گردید. حاملان واژگونی می توانند خطر حذف شدگی یا بازآرایی کروموزومی طی میوز داشته باشند. نتایج واژگونی های پاراسنتریک زیان آور است (۱۱). آشکار است که حاملان واژگونی پاراسنتریک خطر تولید گامت های نامتعادل با کروموزوم های دی سنتریک و یک قطعه آسنتریک را دارند که ناشی از جفت شدن کروموزوم های هومولوگ در هنگام میوز از طریق شکل گیری یک حلقه وازگون بین ساختار نرمال و حلقه واژگونی شده است. در نتیجه گامت های نامتعادل کروموزومی شیوع سقط جنین در حاملان واژگونی پاراسنتریک را افزایش می دهد. حاملان واژگونی پری سنتریک نیز همچنین خطر افزایش سقط جنین را داشته اند. نتایج کراسینگ اور در یک لوپ واژگونی پری سنتریک ممکن است حذف شدگی یا دوپلیکیشن یک قطعه کروموزومی باشد. اندازه ماده ژنتیکی بدست آمده یا از دست رفته به طول قطعه واژگون شده بستگی دارد(۴). اگر واژگونی پری سنتریک فقط قسمت کوچکی از کل طول یک کروموزوم را درگیر کند، در اثر وقوع کراسنگ اور درون لوپ، قطعات مضاعف شده و حذف شده نسبتاً بزرگ خواهند بود. هر چه این قطعات بزرگتر باشد، اثر شان روی جنین بیشتر بوده، با احتمال بیشتر باعث سقط می‌شود. در مورد واژگونی های پری سنتریک بزرگ، قطعات مضاعف شده و حذف شده نسبتاً کوچک خواهد بود، بطوری که احتمال بقا تا پایان حاملگی و بعد از آن محتمل تر خواهد بود. مجموعه نتایج چند مطالعه نشان داده است که اگر فردی ناقل واژگونی پری سنتریک متعادل باشد و قبلاً این واژگونی منجر به تولد بچه ای غیر طبیعی شده باشد، ریسک داشتن بچه زنده نامتعادل برای او تقریباً ۵٪–۱۰ می باشد. اگر واژگونی به واسطه سابقه سقط های مکرر به اثبات رسیده باشد، این ریسک نزدیک ۱٪ خواهد بود (۱۲).

نتیجه گیری

واژگونی کروموزومی در بیمار می تواند منجر به سقط جنین و یا تولد فرزند واجد ناهنجاری گردد. لذا انجام کاریوتایپ بعنوان یک تست تشخیصی طلایی برای بیمارانی که سابقه سقط مکرر یا تولد فرزند ناهنجار دارند، لازم می باشد. همچنین ما نشان داده‌ایم که میزان واژگونی پری سنتریک کروموزوم ۹ در نواحی p11q13 درگروه های ارجاعی ۱/۲۶٪ می باشد و مشابه جمعیت نرمال بوده و بنابراین علت سقط نمی تواند باشد.

تقدیر و تشکر

برخود لازم می دانیم از زحمات جناب آقای دکتر صارمی ریاست محترم بیمارستان فوق تخصصی صارم، کلیه پزشکانی که در ارجاع نمونه شرکت داشته‌اند و از کلیه بیماران و خانواده‌های آنان و همچنین کادر پرسنل آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان به خصوص سرکار خانم‌ها شهناز قلابیگی، ایده بهمن، فاطمه مقدسی و رقیه واحدی که در مراحل مختلف انجام سهمی داشته اند، تشکر و قدردانی نمائیم.

References

1. Boue A, Boue J, Gropp A. Cytogenetics of pregnancy wastage. Advances in Human Genetics 14: Springer; 1985. p. 1-57.
2. Daniel A, Hook EB, Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: data from United States and Canadian laboratories. American journal of medical genetics. 1989;33(1):14-53.
3. MKinlay Gardner RJ, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 4th ed: Oxford University Press; 2011. 648 p.
4. Sılan F, Yalcıntepe S, Uysal D, Urfalı M, Uludag A, Cosar E, et al. High Frequency of Chromosomal Anomalies and a Novel Chromosomal Insertion Associated with Infertility and Recurrent Miscarriages (Reproductive Failure) in West Turkey. Gene Ther Mol Biol. 2014;16:139-48.
5. Sohrabi M. Genetics and molecular Biology [Persian]. Tehran: Pooran Pazhoohesh; 1391. 552 p.
6. Drabova J, Trkova M, Hancarova M, Novotna D, Hejtmankova M, Havlovicova M, et al. A 15 Mb large paracentric chromosome 21 inversion identified in Czech population through a pair of flanking duplications. Molecular cytogenetics. 2014;7:51. Epub 2014/11/21.
7. Celep F, Karagüzel A. Pericentric inversion in chromosome 2 (p11q13) in two cases. Eastern Journal of Medicine. 2008;13(1-2):35-7.
8. Behjati F. Laboratory Manuals in Human Cytogenetics [persian]. Tehran: University of Social Welfare and Rehabilitation SeiencesPublication; 1386.
9. Pellegrini SAP, Ribeiro MCM, Kahn E, de Barros GL, Rodrigues MA, de Paula Coutinho M, et al. Familial Study of Paracentric Inversion in Chromosome 3p. British Journal of Medicine and Medical Research. 2013;3(3):760.
10. Farcas S, Belengeanu V, Stoian M, Stoicanescu D, Popa C, Andreescu N. Considerations regarding the implication of polymorphic variants and chromosomal inversions in recurrent miscarriage. I GENETICS. 2007:7.
11. KARAMAN A, Paşa U. Cytogenetic Analysis of Couples with Recurrent Miscarriages: A Series of 316 Cases. The New Journal of medicine. 2013;30(1):30-2.
12. Ternpenny PD. Emery's Element of Medical Genetics [persian]. 14th ed. Tehran: Andisheh Rafi; 2012.