ژنتیک نوین
دوره ششم، شماره ٤، زمستان ١٣٩٠
صفحه ٩٥-٩١

بررسی ناهنجاری‌های کروموزومی و هتروموروفیسم‌های موجود در ۱۴۰ زوج دارای سقط مکرر خودبخودی و مقایسه آن با افراد کنترل

عاطفه عسگری*[۱]، زهرا نور محمدی[۲]، صفیه قهرمانی[۳]، سولماز سعیدی[٤]، ابراهیم کامرانی[٥]

۱ و ۲- به‌ترتیب کارشناس ارشد و دکتری ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران

۳، ٤ و ٥- کارشناس ارشد، کارشناس و کارشناس ژنتیک، آزمایشگاه سیتوژنتیک، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: asgari.atefeh@yahoo.com

(تاریخ دریافت: ۸۹/۱۲/۱۵ - تاریخ پذیرش: ۹۰/۷/۵)

چکیده

شیوع ترانسلوکاسیون‌های کروموزومی متعادل و ناهنجاری‌های کروموزومی در زوجین دارای سقط‌های مکرر از صفر درصد تا ۳۱ درصد می‌باشد تحقیقات مختلف نشان می‌دهد که بررسی سقط-های مکرر خودبخودی برای ثابت کردن احتمال وجود ترانسلوکاسیون‌های متعادل در والدین می‌تواند مفید باشد. در مطالعه حاضر تعداد ۷۵ زوج دارای ۳ سقط و بیشتر و ٦٥ زوج دارای ۲ سقط که همه آن‌ها دارای سقط در سن بارداری زیر سه ماه بوده‌اند بررسی شدند که از طرف پزشک متخصص زنان جهت بررسی‌های سیتوژنتیکی به آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان شهید بهشتی همدان ارجاع داده شده بودند و همچنین کاریوتیپ ٤٠ فرد بدون سابقه سقط جنین و دارای باروری طبیعی را به‌عنوان گروه کنترل در مقایسه با هر یک ازگروه‌ها مورد بررسی و تحقیق قراردادیم. روش مورد استفاده در این تحقیق GTG باندینگ (رنگ‌آمیزی باندینگ با استفاده از گیمسا و تریپسین) می‌باشد. فراوانی ناهنجاری‌های کروموزومی و هتروموروفیسم‌ها بین زوجین دارای ۳ سقط و بیشتر به‌ترتیب۵/۳ درصد و ۹/۳ درصد گزارش گردید همچنین فراوانی ناهنجاری‌های کروموزومی بین زوجین دارای ۲ سقط ۳/۰۷ درصد و فراوانی هتروموروفیسم‌های کروموزومی آن‌ها ٦/١٥ درصد مشخص گردید. بررسی افراد کنترل فراوانی هتروموروفیسم‌های کروموزومی ۷/۵ درصد را نشان داد و هیچ‌گونه ناهنجاری‌های کروموزومی در افراد کنترل مشاهده نشد. این نتایج در بر-گیرنده این مطلب است که وجود ناهنجاری‌های کروموزومی یکی از دلایل سقط‌های مکرر خودبخودی می‌باشد که با افزایش این سقط‌ها احتمال وجود این ناهنجاری‌ها افزایش می‌یابد همچنین به‌دلیل وجود هتروموروفیسم‌های کروموزومی در افراد جمعیت عمومی که بدون علایم بالینی سقط هستند وجود هتروموروفیسم‌های کروموزومی را نمی‌توان دلیل ایجاد سقط‌های مکرر خودبخودی دانست.

واژه‌های کلیدی

افراد کنترل، ترانسلوکاسیون، سقط مکرر، هتروموروفیسم.

مقدمه

بطورکلی از دست رفتن حاملگی بدون مداخله بیرونی قبل از هفته ۲۰ حاملگی را سقط خودبخودی می‌نامند. سقط‌های مکرر خودبخودی در انسان یک پدیده عمومی است و ناهنجاری‌های بزرگ سیتوژنتیکی یکی از دلایل مهم آن می‌باشد (٥ ، ٦، ١). برای اولین بار Carr در سال ١٩٦٠ گزارش کرد که تقریباً ٥٠ درصد از سقط‌های سه ماهه اول به دلیل ناهنجاری‌های ساختاری یا عددی کروموزوم‌ها می‌باشد (۲).

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.11.5]

در مطالعات دیگری مشخص شده جنین‌هایی که در سه ماهه دوم بارداری دفع می‌شوند دارای ۵۰ درصد تا ٦۰ درصد ناهنجاری می‌باشند (۳،٤) تخمین ناهنجاری‌های کروموزومی، نشان می‌دهد که اگر یک تفاوت محیطی وجود نداشته باشد شیوع آن در همه حاملگی‌ها یکسان است. هنوز هیچ فاکتوری که روی فراوانی این بقا و مرگ و میر اثر داشته باشد شناخته نشده است. ناهنجاری-های متعادل کروموزومی قابل ارث در حالی که باعث ایجاد هیچ علائمی در ظاهر افراد نمی‌شود می‌تواند به مقدار زیادی روی جمعیت اثر بگذارد و باعث غربال مکانیسم سقط و مرگ پیش از تولد شود (۳،۷). رهنمود رایج برای مدیریت سقط‌های خودبخودی پیشنهاد تجزیه کروموزومی در هر دو والد است (۸،۹). به‌طور رایج مشاوره زوج‌ها درباره خطر آن‌ها برای داشتن فرزندی که دارای ناهنجاری کروموزومی است عمدتاً بر پایه تخمین‌های تجربی خطر و براساس تاریخچه تولید مثلی یا هر دوی آن می باشد (۱۰، ۱۱و۷) . همچنین اصطلاح پلی مورفیسم به رخداد دو یا چند شکل مختلف در اعضاء یک ارگانیسم یا افراد یک گونه گفته می‌شود و پلی مورفیسم‌های کروموزومی به چند شکلی‌های آن که به‌صورت عمومی در جمعیت وجود دارد گفته می‌شود. در سیتوژنتیک بیشترین وارینت‌ها در ساتلایت‌ها و بازوهای کوتاه کروموزوم‌های آکروسانتریک دیده می‌شود که شامل افزایش یا کاهش در مقدار هتروکروماتین بازو بلند کروموزوم‌های Y,inv (9)، ۱٦، ۱، ۹ می‌باشد (۱٦). این تنوع عموماً هتروموفیسم نامیده می‌شود زیرا اصطلاح پلی‌مورفیسم به وسیله ژنتیسین‌ها به تنوع قابل توارث که دارای فراوانی کم‌تر از یک درصد درجمعیت هستند محدود شده است (۱۳). این تحقیق یک مطالعه توصیفی مقطعی می‌باشد که در آن تعداد ۷۵ زوج دارای سه سقط و بیشتر و ٦۵ زوج دارای دو سقط که همگی آن-ها دارای سقط در سن بارداری زیر سه ماهگی بوده‌اند و ٤۰ فرد کنترل مورد بررسی قرار گرفته‌اند و نتایج هر گروه به‌صورت جداگانه با نتایج بدست آمده از افراد کنترل مورد مقایسه قرار گرفتند. این مطالعه با هدف بررسی ناهنجاری‌های کروموزومی و هتروموفیسم‌های موجود بین زوجین دارای سقط مکرر و مقایسه آن با افراد کنترل صورت گرفته است. جمعیت مورد مطالعه مراجعین به پزشک متخصص زنان و زایمان به دلیل مشکل سقط جنین بودند که توسط این پزشک شناسایی و جهت بررسی بیشتر به آزمایشگاه سیتوژنتیک ارجاع داده شده اند. این افراد دارای تعداد سقط‌ها و شرایط متفاوتی بودند که جهت بررسی رابطه بین تعداد سقط‌ها وفراوانی ناهنجاری‌های کروموزومی، این زوجین را به دو دسته زوجین دارای سه سقط و بیشتر و زوجین دارای دو سقط تقسیم کردیم در این زوجین فقط تعداد سقط‌های پی در پی مورد بررسی قرار می‌گرفت. سپس فرم حاوی سوالات تحقیق از زوجین تکمیل شد و بعد از اعلام رضایت آن‌ها جهت شرکت در این تحقیق نمونه‌گیری از آنها انجام شد. جهت تجزیه کروموزومی از کشت لنفوسیت‌های خون محیطی این افراد استفاده شد. روش مورد استفاده در این تحقیق GTG باندینگ (رنگ‌آمیزی باندینگ با استفاده از گیمسا و تریپسین) می‌باشد. از ٦۵ بیمار که به علت دو سقط پی در پی مراجعه کرده بودند تعداد ٤ نفر (٦/۱۵ درصد) دارای هتروموفیسم‌های کروموزومی و ۲ نفر (۳/۰۷ درصد) دارای ناهنجاری کروموزومی بودند. همچنین از ۷۵ زوج دارای سه سقط و بیشتر تعداد ۷ نفر (۹/۳ درصد) دارای هتروموفیسم‌های کروموزومی و ٤ نفر (۵/۳ درصد) دارای ناهنجاری‌های کروموزومی بودند. انواع ناهنجاری‌های کروموزومی مشاهده شده با مشخص شدن تعداد سقط‌ها و تعداد فرزندان آن‌ها در (جدول۱) نشان داده شده است. همچنین انواع هتروموفیسم‌های مشاهده شده به تفکیک تعداد سقط‌های آن‌ها در (جدول۲) نشان داده شده است. در مطالعه زوجین از نظر مقایسه وضعیت کروموزومی بین مردان و زنان $P=۰/۰۲۳$ بود که از نظر آماری معنی‌دار است ($P\leq۰/۰۵$) و نشان می‌دهد که ناهنجاری کروموزومی بین زنان بیشتر از مردان است. در بررسی دیگر که از نظر مقایسه فراوانی وجود ناهنجاری‌های کروموزومی در افراد دارای سقط‌های جنین مکرر با افرادی که سابقه سقط جنین ندارند انجام گرفت مقدار P=0 بود ($P\leq۰/۰۵$) که رابطه‌ای معنادار است و این نشان دهنده رابطه سقط جنین با احتمال وجود ناهنجاری-های کروموزومی است. همچنین در مطالعه‌ای که جهت بررسی وجود یا عدم وجود رابطه بین تعداد سقط‌ها و فراوانی ناهنجاری-های موجود در این زوجین انجام شد مشخص شد که بین این دو پارامتر رابطه معناداری وجود دارد (P=0) ($P\leq۰/۰۵$) و این نشان دهنده این مطلب است که با افزایش تعداد سقط‌ها احتمال وجود

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.11.5]

ناهنجاری‌های کروموزومی در زوجین دارای سقط افزایش می‌یابد. همچنین در مقایسه‌ای که از نظر فراوانی وجود هترومورفیسم‌های کروموزومی بین افراد کنترل (افراد بدون سابقه سقط) و افراد دارای سقط‌های جنین مکرر صورت گرفت ($P=۰/۱۱۴$) بود ($P\leq۰/۰۵$) که از نظر آماری معنی‌دار نبود و این نشان می‌دهد که رابطه‌ای بین ایجاد سقط جنین و وجود هترومورفیسم‌های کروموزومی وجود ندارد.

همینطور در این تحقیق تعداد ۴۰ نفر مراجعه کننده که دارای هیچ علائم بالینی نبودند و به‌صورت داوطلبانه خواستار تعیین کاریوتیپ خود بودند به‌عنوان افراد کنترل مورد بررسی قرار گرفتند که از بین این ۴۰ نفر فقط سه نفر (۷/۵ درصد) از این افراد دارای هتروموفیسم‌های کروموزومی بودند و ۳۷ نفر (۹۲/۵ درصد) دارای کاریوتیپ نرمال بودند و در بین این افراد هیچ‌گونه کاریوتیپ دارای ناهنجاری‌های کروموزومی مشاهده نشد. به طورکلی این تحقیق فراوانی ناهنجاری‌های کروموزومی را بین زوجین دارای دو سقط ۳/۰۷ درصد و بین زوجین دارای سه سقط و بیشتر ۵/۳ درصد اعلام می‌کند که این نشان می‌دهد که با افزایش تعداد سقط‌ها احتمال وجود ناهنجاری‌های کروموزومی در زوجین افزایش می‌یابد و لزوم بررسی‌های سیتوژنتیکی والدین بیشتر احساس می‌شود. همچنین با توجه به نزدیک بودن فراوانی وجود هترومورفیسم در زوجین دارای سقط مکرر به افراد کنترل نمی‌توان وجود هترومورفیسم‌ها را در این افراد دلیلی برای ایجاد سقط جنین معرفی کرد.(جدول۳)

جدول ۱- انواع ناهنجاری های کروموزومی وتعداد سقط‌های مشاهده شده در زوجین دارای سقط‌های مکرر

ناهنجاری های کروموزومی	سن	تعداد سقط های مکرر	تعداد فرزندان سالم	تعداد فرزندان ناهنجار
46 , XX , t (13;15) ($q_{10};q_{10}$)	۲۴	۳	۰	۰
46 , XY , t (7 ;21) (q 11.2;q 22)	۲۷	۳	۰	۰
46 , XX , t (8 ;19) (q 24.1;q 13.1)	۲۳	۳	۰	۰
46 , XX , t (13;15) (q10; q10)	۲۵	۳	۰	۰
46 , XX , t (1;12) (p22;q13)	۲۵	۲	۰	۰
46 , XY , t (7 :21) (q 11.2;q 22)	۳۵	۲	۰	۰

جدول ۲- انواع هترومورفیسم‌های کروموزومی با مشخص شدن تعداد سقط‌ها و فرزندان آن‌ها

هترومورفیسم های کروموزومی	سن	تعداد سقط های مکرر	تعداد فرزندان سالم	تعداد فرزندان ناهنجار
46 , XX , 16 qh+	۲۳	۳	۰	۰
46 , XX , inv (9) (p11q13)	۳۴	۳	۱	۱
46 , XX , inv (9) (p11q13)	۲۴	۳	۰	۱
46 , XX , inv (9) (p11q12)	۲۷	۳	۰	۰
46 , XY , inv (9) (p11q13)	۳۱	۳	۰	۰
46 , XY , 15 ph+	۲۵	۳	۰	۰
46 , XX , 22 stk+	۲۸	۳	۰	۰
46 , XX , 16 qh+	۲۳	۲	۰	۰
46 , XX , inv (9) (p11q13)	۱۷	۲	۰	۰
46 , XX , inv (9) (p11q12)	۲۰	۲	۰	۰
46 , XX , 16 qh+	۳۷	۲	۰	۰

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.11.5]

جدول ۳- زوجین به تفکیک تعداد سقط‌ها و فراوانی ترانسلوکاسیون‌های متعادل در آن

تعداد ترانسلوکاسیون های متعادل	تعداد سقط های مکرر	تعداد زوج ها
۲(۳/۰۷ ٪)	۲	۶۵
۴(۶/۶ ٪)	۳	۶۰
۰	۴	۱۲
۰	۵≤	۳

جدول ٤- هترومورفیسم‌های مشاهده شده درافرادکنترل

وضعیت کروموزومی	سن	جنس
46 , XX ;21 PS+	۱۸	زن
46 , Xy ; 1 qh+	۲۴	مرد
46 , XX ; inv 9(p11 q13)	۲۰	زن

درمطالعه ما درصدترانسلوکاسیون در افراد دارای دو سقط ۳/۰۷ درصد و در افراد دارای سه سقط و بیشتر۵/۳ درصد بود همچنین درصد هترومورفسیم‌های کروموزومی موجود در زوجین دارای دوسقط ٦/۱۵ درصد و این درصد در زوجین دارای سه سقط و بیشتر ۹/۳ درصد می‌باشد. لازم به ذکر است که ما در این مطالعه با هیچ نوع ناهنجاری ساختاری دیگر و یا ناهنجاری‌های تعدادی برخورد نکرده‌ایم و موارد ناهنجاری مشاهده شده در این بیماران فقط شامل ترانسلوکاسیون‌ها می‌باشد. در افراد کنترل نیز تعداد ۳ نفر از ٤۰ فرد کنترل (۷/۵ درصد) دارای هترومورفیسم‌های کروموزومی بودند و هیچ گونه ناهنجاری‌های کروموزومی بین آن‌ها مشاهده نشد. هترومورفیسم‌های مشاهده شده در افراد کنترل در جدول ٤ آورده شده است. این نتایج تقریباً با یافته‌های محققین در دیگر مراکز تحقیقاتی مطابقت دارد به همین دلیل به نظر می‌رسد که اختلاف نژادی در این خصوص تاثیر معنی‌داری ندارد. با این وجود اختلافاتی در درصدهای معرفی شده در تحقیقات مختلف در مناطق متفاوت دنیا به چشم می خورد. به‌همین دلیل لازم به نظر می‌رسد که در مناطق مختلف جغرافیای احتمال شیوع این ناهنجاری‌ها به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار گیرد اختلافات موجود در فراوانی‌های گزارش شده می‌تواند به دلیل تفاوت در روش بررسی مورد تحقیق نیز باشد. مثلاً خیلی از این مطالعات گروه‌های کنترل جهت مقایسه با بیماران را نداشتند یا این که تعداد صحیح سقط‌ها یا فرزندان ناهنجار در نظر گرفته نشده است (١٤). از این نظر مقایسه مطالعات با را یکدیگر مشکل ساخته است برای مثال در مطالعه‌ای دیگر زوج‌های که تنها سقط داشتند در نظر گرفته نشده بود (۱۵). درمطالعه‌ای دیگر نیز ترانسلوکاسیون کروموزومی بین ۲۰۰ زوج مورد بررسی قرار گرفته و فراوانی ترانسلوکاسیون متعادل در آن ۳/٦ درصد گزارش شده است (٦) در این مطالعه این زوج‌ها در یک کلینیک ژنتیک بررسی شده بودند بعد یا در طی ارزیابی متخصص زنان به آزمایشگاه سیتوژنتیک ارجاع داده شده بودند که این شبیه روشی است که در مطالعه ما مورد استفاده قرارگرفته است. آن‌ها همچنین زوجین دارای کودکی که دارای ناهنجاری‌های کروموزومی یا تولد بچه مرده بودند را مستثنی شده بودند. آن‌ها زوج‌ها را بر اساس تعداد سقط‌ها مرتب کرده بودند که در مطالعه ما نیز این امر انجام شد تفاوتی که این با مطالعه ما داشت این بود که دراین مطالعه رخداد سقط درهر زمانی در طی تاریخچه تولید مثلی زوج‌های مربوطه است و سقط‌های پی‌درپی بررسی نشده در صورتی‌که در مطالعه ما تنها تعداد سقط‌های پی‌درپی مورد بررسی قرار گرفت. نهایتاً مطالعه ما موافق با چندین مطالعه قبلی است که نشانده یک افزایش تعداد در ترانسلوکاسیون متعادل کروموزومی در زوجین دارای دو یا بیشتر سقط نسبت به جمعیت عمومی است همچنین مشخص شد که با افزایش تعداد سقط‌ها احتمال وجود ناهنجاری‌های کروموزومی افزایش می‌یابد. بجز ناهنجاری‌های کروموزومی، بدشکلی‌های رحمی، اختلالات هورمونی وعفونت‌ها نیز می‌تواند مسبب ایجاد سقط جنین باشد. بنابراین دو یا بیشتر سقط مکرر می‌تواند دلیلی برای بررسی‌های سیتو ژنتیکی این والدین باشد.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.11.5]

منابع

1. Miller J, Williamson E, Glue J, Gordon YB, Grudzinskas JG, Sykes A(1980): Fetal lossafter implantation: a prospective study. Lancet ii:554-556, 1980
2. Blumberg B,Shulkin J. (1982). Minor Chromosomal Variants and Major Chromosomal Anomalies in Couples with Recurrent Abortion. Am J Hum Genet 34:948-960
3. Alberman E.D., Creasy M.R.(1977). Frequency of Chromosomal Abnormalities in Miscarriages and Perinatal deaths. Gournal of Medical Genetics, 1977, 14, 313-315.
4. Kajii T., Ohama K., Niikawa N.(1973). Banding Analysis of Abnormal Karyotypes in Spontaneous Abortion. Am J Hum Genet 25:539-547, 1973
5. Frcpath R.J.W.(1976). Genetics and Disease. Proc. roy. Soc. Med. Volume 69 January 1976
6. Michels V., Medrano C.(1982). Chromosome Translocations in Couples with Multiple Spontaneous Abortions. Am J Hum Genet 34:507-513, 1982.
7. Franssen M, Korevaar J.(2006). Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. BMJ. 2006 April 1; 332(7544): 759–763.
8. Martin R.H.(2008). Cytogenetic determinants of male fertility. Hum Reprod Update. 2008 Jul–Aug; 14(4): 379–390.
9. Warburton D,Kline J.(1987). Does the Karyotype of a Spontaneous Abortion Predict the Karyotype of a Subsequent Abortion?-Evidence from 273 Women with Two Karyotyped Spontaneous Abortions. Am. J. Hum. Genet. 41:465-483
10. Ferguson-Smith M. A., Ferguson-Smith M. E.(1975). Screening for Fetal Chromosome Aberrations in Early Pregnancy. J. clin. Path., 29, Suppl. (Roy. Coll. Path.), 10, 165-176.
11. Dewhurst J.(1978). Fertility in 47,XXX and 45,X patients. Journal of Medical Genetics, 1978, 15, 132-135.
12. Ward BE, Henry GP, Robinson A(1980): Cytogenetic Studies in 100 Couples with Recurrent Spontaneous Abortions. Am J Hum Genet 32:549-554, 1980
13. Stenshever MA, Parks KJ, Daines TL, Allen MA, Stenchever MC(1997): Cytogenetics of Habitual Abortion and Other Reproductive Wastage. Am J Obstet Gynecol 127:143-150,1997
14. Kim HJ, Hsu Lyf, Paciuc S, Cristian S. Quintana A, Hirschhorn K(1975): Cytogenetics of Fetal Wastage. N Engl J Med 293:844-847, 1975
15. Schmidt R, Nitowsky HM, DAR H(1979): Cytogenetic Studies in Reproductive loss. JAm Med Assoc 236:369-373, 1976
16. Orlando j.Miller , Therman E(1997): Human Choromosomes . Springer , Fourth Edition
6:82

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.11.5]