



بنفشه پور ناجی

اغلب کودکان سالم متولد می‌شوند، اما بخش عمده‌ای از بیماری‌هایی که درنهایت به اختلال رشد، تکامل و معلولیت‌ها منجر می‌شود در بدو تولد با روش‌های معمول قابل تشخیص نیست. نوزاد برخلاف ظاهر سالمش می‌تواند به بیماری متابولیک خطرناکی مبتلا باشد که والدین و پزشک او از آن آگاه نبوده و پس از مدتی به معلولیت ذهنی یا جسمی او منجر شود. یافتن به‌موقع این‌ افراد مبتلا و مداخله درمانی زودهنگام می‌تواند از این عوارض پیشگیری کند. راه‌اندازی بخش غربالگری ۴۵ بیماری متابولیک ارثی در بیمارستان فوق‌تخصصی صامر فرصتی فراهم آورد تا با دکتر «زهرا هادی پور»، پزشک مشاور ژنتیک این بیمارستان گفت‌وگویی داشته باشیم که در ادامه می‌آید.

✚ در ابتدا بفراמיד غربالگری نوزادان، سلامت آنان را تا چه حد تضمین می‌کند؟

غربالگری نوزادان شرایطی را به‌وجود می‌آورد که می‌تواند سلامت بلندمدت یک کودک یا زنده‌ماندن او را فراهم آورد؛ به‌طوری‌که نوزادان می‌توانند برای رسیدن به رشد و پیشرفت پتانسیل کامل خود را به دست بیاورند.

✚ این غربالگری چگونه انجام می‌شود؟

این یک تست ساده است که با دریافت تنها چند قطره خون از شانشه پای نوزادان یا از خون وریدی انجام می‌شود. همه‌ساله میلیون‌ها نوزاد در ایالات متحده آمریکا و کشورهای توسعه‌یافته به‌طور معمول تحت غربالگری نوزادی قرار می‌گیرند. این روش در زمینه شناسایی نوزادان مبتلا به اختلالات متابولیک که به ظاهر سالم هستند، قبل از بروز علائم کمک شایانی به پزشکان می‌کند تا جایی‌که به‌عنوان یک استاندارد مراقبت نوزادی در نظر گرفته می‌شود. در ایران نیز اخیراً غربالگری با در اختیارداشتن تکنولوژی Tandem Mass MS/MS)، همگام با کشورهای پیشرفته جهان و برای اولین‌بار در نوزادان متولدشده در بیمارستان صامر مورد استفاده قرار می‌گیرد. این تست توانایی غربالگری انبوه ۴۵ بیماری متابولیک نوزادان را فراهم می‌کند که به نوبه خود و با توجه به مداخله مناسب و در زمان کوتاه به صورت مؤثر و چشمگیر به کاهش معلولیت در کشور منجر خواهد شد و امید به نسلی سالم را افزایش می‌دهد.

✚ اشاره داشتید به اینکه چند قطره خون از کف پای نوزاد با ورید او می‌گیرند. بفراמיד این نمونه‌گیری باید چه مدت پس از تولد انجام شود؟ نمونه‌گیری باید بعد از ۲۴ ساعت اوایل پس از تولد نوزاد تا حداکثر یک هفته پس از آن روی کارت‌های مخصوصی که در اختیار والدین نوزاد قرار می‌گیرد، جمع‌آوری و به آزمایشگاه فرستاده شود. آزمایشگاه در چند روز می‌تواند نمونه نوزاد را از نظر ۴۵ بیماری متابولیک غربالگری کند. بعد از غربالگری و در صورت مثبت‌شدن و یافتن اختلال خاص، نوزادان پیش از بروز هرگونه علامتی برای درمان‌های لازم، تشخیص قطعی و انجام تست‌های ضروری تشخیصی به‌گروه‌های فوق‌تخصصی ارجاع می‌شوند.

✚ بیماری‌های متابولیک اساسا به کدام دسته از بیماری‌ها اطلاق می‌شود و چه زیان‌هایی برای نوزاد دارد؟

بیماری‌های متابولیک به گروهی از اختلالات گفته می‌شود که در آنها سوخت‌وساز یک یا چند نوع ماده غذایی مانند پروتئین، قند و چربی اختلال داشته و کودک نمی‌تواند از این مواد برای رشد و تکامل استفاده کند. این بیماری‌ها روی توانایی بدن در استفاده از موادغذایی تأثیر می‌گذارد و حتی ممکن است گروهی از موادغذایی به جای کمک به رشد کودک برای او بسیار خطرناک بوده و حالت سمی برای او داشته باشد. به عبارتی همان‌طور که قبلاً هم اشاره شد، هرچند نوزاد به‌ظاهر سالم به‌نظر می‌رسد، اما ممکن است به گروهی از بیماری‌های نادر و خطرناک مبتلا باشد که در صورت تشخیص به‌موقع، می‌توان از بروز عواقبی مانند عقب‌ماندگی ذهنی یا مرگ نوزاد پیشگیری کرد. نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد به ازای هر ماه تأخیر در تشخیص بیماری‌های متابولیک ۴.۵ واحد از ضرب هوشی کودک کاسته



ابوطالب مامری*

غربالگری با هدف جلوگیری از تولد فرزند معلول را می‌توان گامی مؤثر برای کاهش معلولیت‌ها در جامعه قلمداد کرد که هرچند راهی به سوی جامعه سالم است از بار سیستم درمانی تا حد زیادی خواهد کاست. خوشبختانه در سال‌های اخیر اقداماتی در این زمینه انجام شده و هم‌اینک بسیاری از غربالگری‌ها مانند بیماری‌های تالاسمی یا اختلالات ژنتیکی بارز به شکل روتین درآمده، دستورالعمل‌کنوری آن هم تدوین شده و در حال اجراست. در این‌نوع غربالگری‌های ژنتیکی‌که در دوران بارداری (سه‌ماهه اول و دوم) انجام می‌شود در صورتی‌که تشخیص داده شود، جنبه به‌نوعی اختلال ژنتیکی مبتلاست که به‌تولد نوزاد معلول منجر خواهد شد، ختم بارداری اعلام و به‌مادر اجازه سقط جنین داده می‌شود که هدف از این اقدام، جلوگیری از تولد نوزادان معلول است. هرچند بیشتر تمرکز سیاست‌گذاران حوزه سلامت، جلوگیری از تولد نوزادان معلول آن هم در مرحله پیش از تولد است، اما به‌طور کلی پیشگیری از معلولیت‌ها را می‌توان در سه سطح انجام داد: پیش از ازدواج، پیش از بارداری و پس از تولد. با توجه به رواج ازدواج‌های خوشاوندی در کشور ما احتمال بروز معلولیت بیش از سایر جوامع است. زیرا همان‌طور که می‌دانیم در صورتی‌که هریک از زوج‌ها دارای ژن‌های معیوبی باشند در ازدواج‌های خوشاوندی به دلیل آنکه احتمال به ارث رسیدن این ژن از دو طرف وجود دارد، شانس ابتلای نوزاد به این

لزوم غربالگری بیماری‌های متابولیک ارثی در نوزادان در گفت‌وگو با «زهرا هادی پور»

تشخیص به‌موقع، کلید طلایی پیشگیری ودرمان بیماری



علی‌شوق

می‌شود.

✚ آیا این بیماری‌های متابولیک در صورت تشخیص زودهنگام قابل درمانند؟

هرچند علم پزشکی امروز نمی‌تواند این بیماری‌ها را به‌طور کامل درمان کند، اما با تشخیص و مداخله زودهنگام می‌توان عوارض خطرناک بیماری را کنترل کرد. کنترل این گروه از بیماری‌ها از ابتدای قرن بیستم با ایجاد محدودیت در رژیم‌های غذایی شروع شده است. در حال حاضر بسته به نوع بیماری می‌توان از شیرخشک‌های درمانی، رژیم‌های غذایی، دارو، آنزیم‌های صناعی، دیالیز و... استفاده و از بروز علائم بیماری جلوگیری کرد و زندگی و بهره‌هوشی طبیعی به کودک هدیه داد. البته نباید فراموش کرد این نوع غربالگری، نوزاد را در برابر ۴۵ نوع بیماری متابولیک غربالگری می‌کند و در مورد بیماری‌های دیگر نمی‌توان به فرد اطمینان داد؛ بنابراین اگر پدر یا مادری احساس می‌کند که فرزندشان مشکلی دارد، حتماً با پزشک خود مشورت کنند.

✚ آیا در صورت تشخیص به‌موقع این بیماری‌ها و شروع درمان می‌توان امید داشت‌که نوزاد در آینده مانند سایرین از رشد و هوش طبیعی برخوردار باشد؟

بله، اکثر نوزادانی که بیماری آنان به‌موقع تشخیص داده شده و درمان شده‌اند، زندگی سالمی دارند. در واقع هرچه غربالگری زودتر انجام گیرد، شانس اینکه کودک با رشد و شرایط طبیعی بزرگ شود، بیشتر خواهد بود. از سوی دیگر اگر نوزادی که در بدو تولد سالم به‌نظر می‌سد، مبتلا به این قبیل بیماری‌های متابولیک باشد و والدینش زمانی که نشانه‌های بیماری ظاهر می‌شود، او را برای درمان نزد پزشک ببرند، برای جلوگیری از آسیب‌های مغزی بسیار دیر است. این آزمایش باید برای تمام نوزادان از روز دوم تا حداکثر روز هفتم پس از تولد انجام شود.

✚ در غربالگری بیماری‌های متابولیک نوزادان به دنبال چه بیماری‌هایی می‌گردید؟

برخی بیماری‌های متابولیک از شیوع بیشتری نسبت به سایر بیماری‌ها برخوردارند؛ از جمله بیماری «فنیل کتونوریا» که به علت نقص یک آنزیم پدید می‌آید و در صورت تأخیر در تشخیص می‌تواند به آسیب‌های مغزی منجر شود. «فیبروز کیستیک» که به علت ترشح غیرطبیعی در ریه، پانکراس و سایر بخش‌های بدن ایجاد می‌شود، می‌تواند به رشد ضعیف، عفونت‌های سینه و کوتاه‌شدن زندگی منجر شود که شیوع این بیماری یک در هر سه‌هزار نوزاد است. «هایپوتریئودیسیم» که به علت وجود نداشتن غده تیروئید طبیعی به میزان کافی ایجاد می‌شود، می‌تواندبه کندی رشد جسمی و مغزی منجر



مهرداد نوروزی‌نیا*

تکنیک تعیین‌توالی نسل جدید انقلابی در علم ژنتیک

یکی از جدیدترین تکنیک‌های تشخیصی که امروزه در حوزه علم ژنتیک تحول بزرگی پدید آورده، «تکنیک تعیین‌توالی نسل جدید» (NGS) است که در روش‌های غربالگری ژنتیکی قبیل از لانه‌گزینی (PGS) به‌منظور تشخیص بهتر نقایص و ناهنجاری‌های جنین کاربرد داشته و از روش‌های نوآورانه علم ژنتیک محسوب می‌شود. در تکنیک‌های قبلی PGS، با بهره‌گیری از روش «فیشر» درمجموع پنج کروموزوم جنین بررسی می‌شد که امروزه مشخص شده این شیوه کمک چندانی به زوج‌های نابارور نمی‌کرده است. اما به کمک تکنیک NGS، می‌توان هزاران نقطه را روی تمام کروموزوم‌ها بررسی کرد. روش جدید این امکان را برای ما فراهم می‌کند که بتوانیم اکثر مشکلات کروموزومی جنین را تشخیص دهیم. همچنین تحقیقات نشان داده این تست، شانس موفقیت IVF را از ۳۰ تا درصد ۷۰ درصد افزایش داده و به ۶۰ تا ۷۰ درصد افزایش داده و درحقیقت کمکی بزرگ به زوج‌هایی است که IVF‌های متعدد، ناموفق یا سقط‌های مکرر داشته‌اند. انجام روش PGS-NGS در زنانی هم که قصد دارند در سنین بالا (بالای ۳۵ سال) باردار شوند، سبب افزایش قدرت باروری می‌شود. از سوی دیگر این شیوه در مواردی که فاکتورهای ناباروری مردانه وجود دارد نیز مؤثر است. همچنین در خانواده‌هایی که در آنان سابقه ابتلا به بیماری‌های ژنتیکی کروموزومی مانند انواع ترانس‌لوکاسیون‌ها وجود داشته باشد، می‌توان با انتخاب جنینی که از بقیه سالم‌تر است، به تولد نوزاد سالم کمک کرد. از دیگر کاربردهای این تست، تشخیص سسرطان است. مرحله قبل از لانه‌گزینی جنین (پیش از بارداری) و خودداری از انتقال جنین‌های دارای ژن‌های سرطانی به رحم مادر است که این شیوه در مورد افرادی که در خانواده آنان زمینه ارثی ابتلا به سرطان مانند سرطان پستان وجود دارد، شیوه‌ای بسیار ایمن و مطمئن است. از دیگر تشخیص‌های علم ژنتیک، تشخیص بیماری‌های متابولیک است. در علم پزشکی، تشخیص بالینی و آنزیمی بیماری حتماً مستلزم تشخیص مولکولی است؛ چراکه وقتی یک بیماری را در خانواده‌ای تشخیص می‌دهیم، پس از اقدامات درمانی برای بیمار، قدم بعدی جلوگیری از تولد فرزندان مبتلای دیگر در آن خانواده است. برای این کار بهترین شیوه بهره‌گیری از روش‌های تشخیصی مولکولی است. روش‌های ژنتیک می‌دهد که برخلاف گذشته که هر بیماری با یک تست ژنتیک مشخص می‌شد، بتواند مجموعه‌ای از ژن‌ها را (حدود ۱۰۰ تا ۱۵۰ و در مواردی ۵۰۰ ژن) همزمان و با کمک روش مولکولی بررسی کند؛ اقدامی که اگر در سال‌های گذشته انجام می‌شد، نه‌تنها مستلزم صرف زمانی چندساله بود که هزینه‌ای بالغ بر چند صد میلیون تومان را دربرداشت، اما امروزه می‌توان در مدت حدود شش تا هشت‌هفته و با هزینه‌ای معادل یک تست ژنتیک، تمام این ژن‌ها را بررسی کرد که این امر تحولی شگرف در علم ژنتیک به شمار می‌رود؛ زیرا با وجود تأثیر پزشکان متخصص در مواردی شاهدیم آنان به تشخیص بیماری نمی‌رسند که خوشبختانه این روش‌ها آنان را در تشخیص‌های جدید یاری می‌رساند. وقتی یک متخصص ژنتیک با استفاده از تکنیک‌های نسل جدید ژنتیک مولکولی به تشخیص صحیح رسید، گام بعدی جلوگیری از تکرار آن در نسل جدید خواهد بود. حتی در مواردی که بارداری رخ داده است، با به‌طورکلی سیاست‌گذاران حوزه سلامت و به‌ویژه رسانه‌ها در این حوزه وارد عمل شده و با اطلاع‌رسانی مناسب از هزینه‌های بعدی که به سیستم درمان کشور تحمیل خواهد شد، جلوگیری کنند.

✚ فوق‌تخصص نازایی و ناباروری رئیس مرکز تحقیقات سلولی صامر

نگاه نو

سیمای تار بیماری‌های ژنتیک

پیشرفت‌ها به‌کندی جریان دارد



یوسف شفتی فوق‌تخصص ژنتیک

از هنگامی که مرگ‌ومیر بر اثر بیماری‌های عفونی، روده‌ای و تغذیه‌ای و نیز بیماری‌هایی مانند اسهال، وبا، حصبه، آبله، سرخ و... کاهش یافت، توجه پزشکان و خانواده‌ها به بیماری‌های نادر معطوف شد. بیماری‌هایی که اساس ژنتیکی داشتند و اغلب هنگام تولد بدون علامت بودند. یعنی بیماران به‌تدریج علامت‌دار و دچار معلولیت، عقب‌ماندگی ذهنی و مرگ زودهنگام می‌شدند. این گروه از بیماری‌ها به دلیل اینکه با وراثت مغلوب «اوتوزومی» منتقل می‌شوند (البته موارد نادری هم هستند که با وراثت مغلوب وابسته به X به ارث می‌رسند) در ازدواج‌های فامیلی شایع‌تر بوده و با بروز یک مورد در خانواده با احتمال ۲۵ درصدی در حاملگی‌های بعدی تکرار می‌شوند. ۵۰، ۶۰ سال پیش، کتابی با عنوان «الگوهای وراثتی مندلی در انسان» چاپ شد که در آن حدود هزار و ۵۰۰ بیماری ژنتیکی فهرست شده بود. حدود ۱۰۰سال پیش تعداد این بیماری‌ها به شش تا هفت‌هزار افزایش یافت. هم‌اینک تعداد این بیماری‌ها به بیش از ۲۲ هزار نوع بیماری ژنتیکی فهرست‌شده رسیده است. با توجه به اینکه هر یک از ما دارای ۳۵ هزار ژن هستیم، درصورتی‌که هر ژن باعث ایجاد فقط یک بیماری در ما شود، در آینده ۳۵ هزار نوع بیماری در انسان تشخیص داده و وارد این فهرست می‌شود. از این مجموعه بیماری‌ها، بیش از ۵۰۰ نوع بیماری به‌عنوان بیماری‌های متابولیک شناخته و فهرست شده‌اند که از میان آنها حدود ۴۰ تا ۵۰ بیماری به دلیل شیوع بالای آن و ابتلای نوزادان به آن (که اغلب سبب معلولیت و مرگ زودرس در آنان می‌شود)، اهمیت ویژه دارند.

شیوع برخی از بیماری‌های متابولیک، یک در چهار تا پنج هزار تولد زنده است. برخی دیگر ندارند و شیوع آنها، یک در هر ۵۰ هزار تا یک در صد هزار تولد زنده است. اما در مجموع باید گفت ۲۰ درصد بیماری‌های دوره نوزادی و کودکی و به همین میزان مرگ‌ومیر نوزادان و شیرخواران را بیماری‌های متابولیک تشکیل می‌دهد. در ایران که از ازدواج‌های فامیلی نسبتاً شایع است، در مواردی که یکی از اقوام مشترک زوج دارای بیماری ژنتیک باشد، امکان بروز آن در فرزند بیشتر می‌شود. در مناطقی از کشور که شاهد بروز برخی معلولیت‌ها هستیم، بررسی سابقه ژنتیک نشان می‌دهد که دو نفر نه‌تنها دخترعمو، پسرعمو که دخترخاله، پسرخاله نیز هستند و این مسئله احتمال ابتلا به بیماری ژنتیک را در فرزندانشان چند برابر افزایش می‌دهد. در اینجا آنچه اهمیت می‌یابد، موضوع غربالگری نوزادان با هدف شناخت بیماری‌های ژنتیکی است. سابقه غربالگری نوزادان با هدف اولیه دهه ۶۰ میلادی برمی‌گردد («رپرت کاتری» که خواست قبل از بروز نشانه‌ها، بیماری PKU را تشخیص دهد. برای این کار تست غربالگری PKU به روش کیفی را ابداع کرد. به مرور زمان مشخص شد که بیماری‌های مشابه دیگر را هم می‌توان با روش غربالگری کشف کرد. بیش از ۵۰ سال در کشورهای توسعه‌یافته، این روش برای غربالگری PKU و چند بیماری دیگر به کار گرفته شد که نتایج چشمگیری را به همراه داشت. از اوایل دهه ۶۰ میلادی، غربالگری نوزادی بخش مهمی از خدمات بهداشتی برای شیرخواران در ایالات متحده را تشکیل می‌داد که به‌تدریج در سایر جمعیت‌ها هم پیگیری شد. بعد از به‌کارگیری تست «کاتری» به‌تدریج فناوری‌های دیگر هم وارد این عرصه شد. روش‌هایی مانند «کروماتوگرافی گازی» و... وجود دارد که دارای محدودیت‌هایی از قبیل بالا‌بودن مواد مثبت کاذب، معدودبودن امکان تشخیص نوزادان به‌خوردار مبتلا به درجه حساسیت و طولانی‌بودن مدت زمان آماده‌سازی نمونه برای آنالیز است. با معرفی تکنولوژی MS/MS و FAB در دهه ۹۰ میلادی، تحول چشمگیری در غربالگری نوزادان پدید آمد، به‌طوری‌که با حذف مرحله جداسازی در روش‌های معمول کروماتوگرافی، مدت آنالیز به کمتر از دو دقیقه کاهش یافت. مزیت دیگر این روش، حساسیت، دقت و ویژگی بالای آن نسبت به روش‌های قبلی است. در چند دهه اخیر پیشرفت‌های شگفت‌آوری در تشخیص، درمان و پیشگیری از بیماری‌ها در تخصص‌های گوناگون پزشکی به دست آمده است، با وجود این در زمینه شناخت بیماری‌های ژنتیکی به‌ویژه بیماری‌های متابولیک، سرعت پیشرفت بسیار کند است. همچنین متأسفانه به آموزش و پژوهش در زمینه بیماری‌های متابولیک بهای لازم و کافی داده نشده؛ به همین دلیل هم بسیاری از پزشکان، دوره‌های طولانی پزشکی عمومی و حتی دوره‌های تخصصی را پشت‌سرگذاشته‌اند و به میدان کار وارد می‌شوند، بدون آنکه به‌طور نظری و عملی با رویکرد بالینی استاندارد این گروه از بیماری‌های بسیار مهم و معلولیت‌زا و کشنده، آشنا شده باشند. همان‌طور که اشاره شد این گروه از بیماری‌ها، ارثی، ژنتیکی و اغلب اوتوزومی هستند و بروز بیماری در یک فرد از خانواده به این معنی است که خانواده در بارداری‌های بعدی هم در معرض خطر است. برای دستیابی به تشخیص، کشف نقص‌های آنزیمی ضروری است و در بسیاری از موارد شناسایی جهش‌های ژنتیکی در ژن‌های مسئول بروز بیماری هم ضرورت می‌یابد.

با وجود آنکه در ایران برخی بیماری‌های ژنتیک تازه شناخته شده‌اند تا جایی که مثلاً وضعیت مبتلایان به بیماری «کم‌خونی داسی‌شکل» و نیز بیماری «فنیل‌کتونوری» تا حدی معلوم شده است. اما متأسفانه اکثر بیماری‌های ژنتیکی در کشور شناخته نشده‌اند. نتیجه این نبود شناخت این است که در مورد شیوع انواع بیماری‌های متابولیک به ایران اطلاع دقیق و مستندی وجود ندارد که این امر ایراد مهمی برای کادر پزشکی ما به شمار می‌رود. درحال‌حاضر ما با متخصصان ژنتیک و دیگر پزشکان در استان‌های مختلف در تماس هستیم و از آنان می‌خواهیم تا جایی که در توانشان است، نسبت به تشخیص بیماری‌های ژنتیک در آن منطقه اقدام کنند. البته اداره ژنتیک و سرطان وزارت بهداشت تا سال‌های اخیر برنامه‌هایی را در قالب مطالعات زیارت تالیید شد در مورد تالاسمی، ناشنایی، فلوپس، هیپوتریئودیسیم، فنیل‌کتونوری و کمبود آنزیم G6PF شروع کرده که احتمالاً درباره سایر بیماری‌های مهم و شایع متابولیک هم تسری خواهد یافت. امید می‌رود این اقدام به روشن‌شدن وضعیت دقیق و سیمای بیماری‌های ژنتیک در کشور منجر شود. نکته مهم در غربالگری نوزادان این است که در صورت مثبت‌بودن تست غربالگری، باید تشخیص بیماری را در روش‌های مطمئن تأیید شود. پس از تشخیص هم ضروری است امکانات برای درمان، پیگیری و پیشگیری از موارد بعدی در اختیار باشد. به عبارتی تنها انجام تست بدون اقدامات درمانی بعدی تلاشی بیبوهه است و فقط سبب نگرانی و فشار روانی به خانواده خواهد شد. خوشبختانه وزارت بهداشت اخیراً مجوز ورود شیرهای رژیمی مخصوصی را برای نوزادان و کودکان مبتلا به بیماری‌های متابولیک صادر کرده که این شیرها و غذاهای کمکی با قیمت بسیار ارزان در اختیار خانواده‌ها قرار می‌گیرد.

✚ فوق‌تخصص ژنتیک پزشکی