

## ناهنجاریهای کروموزومهای جنسی انسان

### چگونگی پیدایش و شایعترین انواع شناخته شده

دکتر منوچهر شریعتی\*

وسوتون در سال ۱۹۰۲ راجع باینکه نر و ماده شدن موجودات چند یاخته‌ای به علت اثر کروموزومهای خاصی صورت میگیرد در سال ۱۹۰۶ ویلسون وجود دو نوع کروموزوم را در خانواده نیم بالان (مانند شپش و ساس وغیره) ثابت کرد. در همین سال مسوتگمری (Montgomery) کروموزومهای غیرجنسی یا بدنی (اتوزومی) را از بقیه کروموزومها جدا نمود. سرانجام در سالهای ۱۹۰۹ و ۱۹۱۱ بترتیب اصطلاح کروموزومهای جنسی X و Y بتوسط ویلسون بکار رفت [۱۳].

سپس با تحقیقات و مطالعات دانشمندانی مانند مورگان (Morgan) در سالهای ۱۹۱۶ تا ۱۹۲۵، ویلسون (Wilson) و بووری (Boveri) و دیگران رابطه کروموزومهای جنسی با نر و ماده شدن حیوانات مختلف و همچنین ژنهایی که توسط این کروموزومهای جنسی حمل میشوند تا حد زیادی روشن گردید.

در سال ۱۹۱۲ وینی‌وارتر (Winiwarter) تعداد کروموزومهای جنسی را در نزد انسان بصورت یک ایکس X درمرد و دو ایکس XX در زن معین نمود یعنی به ترتیب دارای ۴۷ و ۴۸ کروموزوم (۱۳)

در سال ۱۹۲۴ پنتر (Painter) تعداد کروموزومهای یاخته‌های بدن انسان را ۴۸ عدد تعیین نمود که در آن کروموزومهای جنسی در جنس مؤنث بصورت XX و در جنس مذکر به وضعیت XY مشخص شدند (۱۴)

سرانجام در سال ۱۹۵۶ جیوولون (Tjio & Levan) [۱۶] از یک طرف و فورد و هامرتون (Ford & Hamerton) [۵]

مقدمه: در سال ۱۹۵۹ میلادی لزون (Lejeune, J.) و همکارانش در فرانسه با استفاده از روش کشت نسج و تجزیه کروموزومی وجود ناهنجاری کروموزومی را در مبتلایان به سندرم دان (Down's syndrome) ویا منگولیسیم ثابت کردند [۱۲].

این درحقیقت اولین مورد ناهنجاری کروموزومی بود که در انسان شناخته میشود. از این تاریخ به بعد مطالعه وضعیت کروموزومی یاخته‌های بدن انسان و حیوان به ویژه در پاره‌ای از بیماریها و سندرمها (مخصوصاً بیماریهای مادرزادی) از نظر امکان وجود یک ناهنجاری کروموزومی در افراد مظنون مورد توجه و پژوهش قرار گرفت. در نتیجه این مطالعات و تحقیقات تا این تاریخ یعنی نیمه دوم سال ۱۹۷۱ در حدود ۱۳۵ نوع ناهنجاری کروموزومی بصور مختلف در انسان شناخته و گزارش شده است. همه ناهنجاریهای کروموزومی شناخته شده را میتوان در سه دسته جداگانه و بشرح زیر تقسیم بندی نمود:

- ۱- ناهنجاریهای کروموزومهای جنسی X و Y.
  - ۲- ناهنجاریهای کروموزومهای غیرجنسی.
  - ۳- ناهنجاریهای کروموزومهای جنسی و غیرجنسی بصورت توأم.
- در این مقاله تنها بشرح ناهنجاریهای تعدادی کروموزومهای جنسی X و Y مبادرت میشود.

کروموزومهای جنسی:

در تعقیب مطالعات مک کلونگ (McClung) در سال ۱۹۰۱

\* استادیار گروه آسیب شناسی و مسئول آزمایشگاه کشت نسج و توارث یاخته‌ای - انستیتو تاج پهلوی - دانشکده پزشکی -

دانشگاه تهران .

در جایی دیگر ثابت کردند که تعداد کروموزوم‌های یاخته‌های بدن انسان ۴۶ عدد میباشد که از این تعداد ۴۴ عدد آنها اتوزومی و یک زوج بقیه کروموزوم‌های جنسی میباشد که در جنس مذکر بصورت XY و در جنس مؤنث به وضعیت XX میباشد. همچنین مشخص شد که کروموزوم جنسی Y در ردیف کوچکترین کروموزوم‌ها می‌باشد و کروموزوم جنسی X از نظر اندازه جزء کروموزوم‌های نسبتاً بزرگ است.

در سال ۱۹۵۹ میلادی و سپس در سال ۱۹۶۰ در مجمع دنور کروموزوم جنسی X را یکی از بزرگترین کروموزوم‌های دسته C یا گروه X-12-6 تعیین نمودند (۳) که از نظر شکل ظاهری یک کروموزوم با سانترومر میانی (مدی سانتریک) میباشد و کروموزوم جنسی Y را جزء دسته هفتم یا G یعنی دسته کوچکترین کروموزوم‌های بدن قرار دادند (گروه ۲۱ و ۲۲) که در حقیقت یک کروموزوم آکروساتریک میباشد. در سال ۱۹۵۹ ژاکوب و همکارش وجود یک کروموزوم جنسی X اضافه را در مجموعه کروموزوم‌های بیماران مبتلا به سندرم کلینفلتر ثابت کردند این افراد معمولاً دارای وضعیت کروموزومی 47,XXY میباشد (۸). در همین سال فقدان یکی از دو کروموزوم جنسی X در مبتلایان به سندرم ترنر یعنی در حقیقت وضعیت XO، 45، توسط فورد و همکارانش (Ford et al) [۶]، سپس در همان سال وضعیت‌های ۳ و ۴ کروموزومی کروموزوم‌های جنسی X در بعضی از زنان از جمله وضعیت XXX، 47، توسط ژاکوب و استرانگ مشخص گردید [۹].

در سال ۱۹۶۱ وجود وضعیت دو کروموزومی YY بصورت XXYY توسط الیس و همکاران [۴] (Ellis et al) گزارش گردید. از سال ۱۹۶۲ تا ۱۹۶۹ بیش از ۲۰ نوع مختلف ناهنجاری ساختمانی و تعدادی کروموزوم‌های جنسی X و Y و همچنین غیر طبیعی‌های دیگر آنها گزارش گردیده است که شرح همه آنها خارج از این مقاله است. ولی در اینجا خصوصیات شایعترین ناهنجاریهای تعدادی کروموزوم‌های فوق یعنی X و Y شرح داده می‌شود.

شکل کروموزوم‌های جنسی: کروموزوم جنسی X کروموزومی است با سانترومر نیمه میانی (Submetacentric) و از دسته کروموزوم‌های گروه C یعنی سومین گروه کروموزومی بدن. تا قبل از ۱۹۶۵ معتقد بودند که این کروموزوم بزرگترین کروموزوم گروه فوق میباشد و حتی مجمع دنور در سال ۱۹۶۰ این نظر را تأیید میکند [۳]. اما از سال ۱۹۶۵ به بعد و به ویژه با مطالعات یونیس و پاتو

علل و چگونگی ایجاد ناهنجاریهای تعدادی کروموزوم‌های جنسی ناهنجاریهای کروموزوم‌های جنسی معمولاً به دو صورت تعدادی و یا ساختمانی میباشد. ناهنجاریهای تعدادی اعم از اینکه بصورت کاهش و یا افزایش تعداد کروموزوم‌های جنسی باشند در دو حالت ایجاد میشود:

#### ۱- قبل از ایجاد زیگوت

در حالت طبیعی در مرحله تولید اسپرما توئید و اوول (اسپرما توئیز و اووئیز) اسپرما توئیدها و تخمک‌هایی با فرمول کروموزومی زیر به وجود می‌آیند:

شرح	اوول طبیعی	اسپرما توئید طبیعی
فرمول کروموزومی	X	X Y
درصد	۵۰ درصد	۵۰ درصد

کروموزوم جنسی X کروموزومی است با سانترومر نیمه میانی (Submetacentric) و از دسته کروموزوم‌های گروه C یعنی سومین گروه کروموزومی بدن. تا قبل از ۱۹۶۵ معتقد بودند که این کروموزوم بزرگترین کروموزوم گروه فوق میباشد و حتی مجمع دنور در سال ۱۹۶۰ این نظر را تأیید میکند [۳]. اما از سال ۱۹۶۵ به بعد و به ویژه با مطالعات یونیس و پاتو

چون زیگوت از آمیزش يك اسپرما توزوئید با يك تخمك به وجود می آید بنابراین برحسب نوع اسپرما توزوئید دو نوع ترکیب: XX یا XY خواهیم داشت یعنی زن یا مرد کامل. در صورت بروز يك اختلال در مرحله تقسیم اول یا دوم یا سوم اسپرما توزوئید و تخمك های زیر بوجود می آیند:

۱- انواع اسپرما توزوئید از نظر کروموزوم های جنسی و برحسب فراوانی آنها از راست به چپ:

فرآوانی آنها از راست به چپ:

۲- انواع اوول از نظر کروموزوم های جنسی و برحسب فراوانی آنها از راست به چپ:

و از آمیزش هر يك از این اسپرما توزوئیدها با اوول جنین های با فرمول کروموزومی جنسی زیر بوجود می آیند: (نتیجه بعضی از صور ممکن مثلاً XXXXY یا XXXXX بعلت نادر بودن در جدول پائین ذکر نشده است.)

## وضعیت زن ها

## وضعیت مردها

زن طبیعی	۱-XX	مرد طبیعی	۱-XY
زن غیر طبیعی (فوق زن)	۱- XXX	مرد غیر طبیعی (کلین فلتر)	۱- XXY
« « (ترنر)	۲- XO	تابحال گزارش نشده است	۲- YO
« « (فوق زن)	۳- XXXX	مرد غیر طبیعی (کلین فلتر)	۳- XXXY
گزارش نشده	۴- OO	« « «	۴- XXXXY
		« « «	۵- XXXXXY
		« « فوق مرد	۶- XYY
		« « (فوق مرد و کلین فلتر)	۷- XXYY
		« « فوق مرد	۸- YY
		« « « و کلین فلتر	۹- YYXXX

## ۲- بعد از ایجاد زیگوت

چنین غیر طبیعی میگردد. در مورد سندرم ترنر و فوق زن مطالعات فرگوسون اسمیت نشان میدهد که تقریباً ۴۰٪ مبتلایان زائیده مادرانی هستند که نشان در موقع حاملگی بیش از ۳۵ سال بوده است. بنظر میرسد که تغییر وضعیت بدن بعلت افزایش سن یکی از علل اصلی باشد ولی هنوز هم علل و چگونگی تأثیر آن روشن نیست اما بایستی عامل سن را در درجه اول اهمیت قرارداد. (در مورد سندرم دان یا منگولیزم مسلم شده است که هر چه سن مادر بالاتر میرود احتمال پیدایش فرزندی که مبتلی به این سندرم باشد زیادتر است بطوریکه احتمال پیدایش سندرم دان که در مادران ۱۹ سال و کمتر از آن يك به ۱۵۰۰ میباشد در مادران ۴۰ ساله يك به ۱۲۰ و در مادران بالاتر از ۴۴ سال يك به ۶۰ میگردد)

۲- اختلالات هورمونی - عدم اختلال هورمونی بدن ابوبن بویژه مادر در هنگام ایجاد تخمک و سپس لقاح از عواملی است که اخیراً مورد توجه زیاد قرار گرفته است. برحسب مطالعات فیالکوو دیگران اختلال هورمن تیروئید و اختلال غده مذکور در نزد مادران فرزندان که مبتلی به سندرم های ترنر و دان میباشد بنحو

ممکن است اسپرما توزوئیدها و اوول از نظر وضعیت کروموزوم های جنسی طبیعی باشند و زیگوت ایجاد شده هم طبیعی باشد ولی در مرحله تقسیم اولیه به عللی يك یاخته نوع XO و یا XXX و یا XXXY بوجود آید. در این صورت بازنجنین و فرزند بوجود آمده غیر طبیعی است ولی در اینجا وضعیت مزوژائیس وجود دارد مثلاً XO/XX و یا XY/XXY/XX.

ناهنجاریهای ساختمانی در پاره ای از موارد ارثی میباشد و در موارد دیگری مانند ناهنجاریهای تعدادی در مراحل اسپرما توزن و اووژن بوجود می آیند.

در مورد عللی که سبب پیدایش کروموزوم های جنسی غیر طبیعی در اسپرما توزوئید و یا اوول میشود نمیتوان علل خاصی را مشخص نمود اما با توجه به مطالعات انجام شده روشن شده است که عوامل زیر در ایجاد آن دخالت دارند:

۱- افزایش سن - افزایش سن مادر و پدر بدلیل تغییرات هورمونی و یا علل دیگری باعث بوجود آمدن گامت در نتیجه

بارزی وجود دارد.

### شرح شایعترین ناهنجاریهای تعدادی کروموزومهای جنسی X و Y

الف- وضعیت XO درزن (سندرم ترنر)

سندرم ترنر در سال ۱۹۳۸ بطور بالینی مورد شناخت و گزارش دکتر ترنر واقع شد لیکن علت پیدایش آن معلوم نبود. در سال ۱۹۵۴ دکورت و همکارانش ثابت کردند که کروماتین جنسی مبتلایان به این سندرم منفی است و سپس با مطالعات ارثی توسط پولانی و همکارانش در سال ۱۹۵۶ و بالاخره با تجزیه کروموزومی یک بیمار مبتلا توسط فورد و همکارانش در سال ۱۹۵۹ وضعیت کروموزومی XO 45, ثابت شد [۲-۷-۱۰].

علائم بالینی:

گرچه این سندرم دارای انواع مختلف میباشد و تابلوی بالینی هر گروه با گروه دیگر تساحدی متفاوت است و حتی در یک گروه هم علائم بالینی ثابت نیست ولی بهر حال این بیماران دارای سه دسته علائم میباشد که عبارتست از:

۱- کوتاهی قد و قامت و کم بودن رشد و نمو بدن.

۲- کامل نبودن و یا عدم وجود صفات ثانویه جنسی.

۳- ناهنجاریهای مختلف و گوناگون (گردن کوتاه -

انگشتان مشخص- غیر طبیعیهای قلب و عروق - ناهنجاریهای عمومی اعضاء داخلی - کمی نیروی مغزی و دماغی - اختلال وضعیت هورمونی و به ویژه FSH, 17k (و غیره)

بطوریکه در دخترانی که داری رشد و نمو طبیعی نیستند و صفات جنسی در آنان مشخص نشده و یا اصولاً بوجود نیامده است و دارای اختلالات قاعدگی و از همه مهمتر عدم بروز حالت قاعدگی میباشد باید باین سندرم توجه زیاد داشت و با تجزیه کروموزومی بیماران و تهیه کاریوتیپ به تشخیص صحیح دست یافت.

ب: وضعیت XXX درزن (سندرم فوق زن)

وجود یک و گاهی دو کروموزوم جنسی X اضافه تر از حد طبیعی (XX) در جنس زن سبب پیدایش حالتی میشود که بنام سندرم فوق زن (Super Female) شناخته میشود.

نخستین مورد این وضعیت کروموزومی در سال ۱۹۵۹ میلادی توسط ژاکوب و همکارانش شناخته شد [۹] و تا بحال موارد متعددی دیگری توسط عدهای از متخصصین گزارش گردیده است. مبتلایان به این وضعیت کروموزومی دارای علائم بالینی

مشخصی نیستند و حتی از نظر تولید مثل در اکثر موارد دارای وضعیت طبیعی میباشند اما بهر حال در بعضی از آنها علائمی مانند کمبود رشد دستگاه تناسلی و یا اختلالات دیگری در دستگاه تناسلی - پائین بودن سطح هوش و حافظه و نظایر آن دیده میشود اما بهر صورت بطور کلی این بیماران ظاهراً سالم میباشند. لکن در صورتیکه تعداد کروموزومهای جنسی ۵ یا ۴ عدد باشند در این صورت علائم ظاهری شدیدتر میباشد. [۱۱-۱۷]

ج: وضعیت XXY در مرد (سندرم کلینفلتر)

این سندرم بطور بالینی در ۱۹۴۲ شناخته شد و سپس در سال ۱۹۵۹ وجود وضعیت کروموزومی XXY در نزد اکثر بیماران مبتلی به این سندرم توسط ژاکوب و همکارانش مسلم شد [۸]. این سندرم که مخصوص جنس مرد است معمولاً در سنین قبل از بلوغ آثار و علائم مشخصی که دال بر وجود آن باشد ندارد و تنها در سنین بعد از بلوغ و در بعضی موارد ممکن است آنرا تشخیص داد و یا حتی ممکن است در این سن هم کاملاً شناخته نشود.

بطور کلی از نظر بالینی مهمترین علائمی که در عدهای از بیماران در سنین بعد از بلوغ دیده میشود عبارتند از:

رشد پستانها - کمی موهای صورت - بعضی علائم مشابه خواجها - و در خیلی موارد فقدان اسپرم. معمولاً مبتلایان به این سندرم به دلیل ناراحتیهای یاد شده و به ویژه نداشتن اولاد به پزشک مراجعه میکنند و پس از آزمایش کروماتین جنسی و بالاخره تجزیه کروموزومی تشخیص بیماری داده میشود.

از نظر آسیب شناسی تغییرات مختلفی در بافت بیضه دیده میشود که در بیشتر موارد بصورت عدم تکامل بافت بیضه میباشد. همچنین عدهای از مبتلایان دارای قدرت هوش و حافظه کمتری میباشند. این سندرم نیز مانند سایر ناهنجاریهای کروموزومی غیر قابل علاج میباشد.

د: وضعیت XYY و یا سندرم فوق مرد

وجود وضعیت XYY در نزد مردان برای نخستین بار در سال ۱۹۶۱ توسط ساندبرگ و همکاران [۱۵] ثابت شد و سپس در سالهای ۱۹۶۲ و ۶۵ و ۶۷ و ۶۸ موارد دیگری از این وضعیت گزارش گردید. وضعیت بالینی بیماران گزارش شده با یکدیگر متفاوت بوده است. نکته مهمی که در بیشتر موارد صادق بوده است بلندی قد در نزد مبتلایان است. همچنین بر حسب مطالعات بارتلت و همکاران (Bartlett, D.) در سال ۱۹۶۸ [۱] در تعدادی از مبتلایان خصوصیات و صفات مربوط به آثار و علائم مردی بحالت تشدید وجود داشته است بطوریکه بعضی از آنها دارای سوابق

وزن و همچنین وضعیت‌های مختلفی با وجود ناهنجاریهای ساختمانی کروموزوم‌های جنسی مخصوصاً در کروموزوم جنسی X بصورت از بین رفتن قسمتی از یک یا دوبازوی آن و غیره بطور فراوان گزارش گردیده است که شرح آن خارج از این مقاله است. نکته مهمی که باید یادآوری شود این است که امکان بروز کلیه وضعیت‌های ممکنه در نزد هر دو جنس موجود میباشد. به همین دلیل است که کار تجزیه کروموزومی کاری بسیار دقیق است و باید افراد کاملاً ورزیده و متخصص در این رشته به عمل تجزیه کروموزومی مبادرت ورزند تا با آشنائی کامل به جنبه‌های مختلف آن بتوانند جواب صحیح و حقیقی بیمار را آنچنان که کروموزوم های آنها نشان میدهد دریابند و گزارش دهند.

جنبه و جنایت بیشتری بوده‌اند و شاید انگیزه جنایات هم تنها وجود وضعیت کروموزومی YY بوده است و تجمع دو کروموزوم YY در نزد آنها سبب تغییر تعادل روانی و فکری آنها و گرایش بسوی تندخویی و جنایت بوده است. بدیهی است که این مسئله يك حقیقت نیست اما قابل ملاحظه است.

#### ه: وضعیت‌های دیگر

وضعیت‌های XX در نزد مرد و حالاتی که در آنها وضعیت‌های مختلف YY, XX وجود داشته است مانند وضعیت XO, XY, XXY, XX, XO, XY در نزد هر دو جنس مرد

#### REFERENCES :

- 1- Bartlett, D. J., et al. *Nature*, 219: 351, 1968.
- 2- Borgaonkar, D. S. *Ann. Genetique*, 12: 67, 1968
- 3- Denver Report, *Lancet*, 1: 1063, 1960.
- 4- Ellis, J. R. et al. *Ann. Human Genet*, 25: 145, 1961.
- 5- Ford, C. E. & Hamerton, J. L. *Nature*. 178: 1020, 1965.
- 6- Ford, C. E. & et al. *Lancet* 1: 711, 1959.
- 7- Hauschka, T. S. et al. *Amer. J. Human Genet*, 14: 22, 1962.
- 8- Jacobs, P. A. & Strong, J. A. *Nature*, 183: 302, 1959.
- 9- Jacobs, P. A. & et al. *Lancet* 1: 423, 1959
- 10- Klay, L. J. et al. *Amer. J. Obst. Gynec.* 99: 495, 1967
- 11- Kohn, G. et al. *J. Pediat*, 2: 428, 1968.
- 12- Lejeune, J. et al. *C. R. Acad Sci* 428: 1721, 1959.
- 13- Mittwoch, U. *Sex Chromatin*. 105: 140 AP. N. Y. 1967
- 14- Painter, T. S. *Amer. Natural*, 58: 506, 1924.
- 15- Sandberg, A. A. et al, *Lancet* 2: 488, 1961.
- 16- Tjio, J-H. & Levan, A., *Hereditas*, 42: 1, 1956.
- 17- Valentine, G. H. *Clinic Pediat*, 8: 630, 1969.
- 18- Zech, L. *Exp. Cell. Res*, 58: 463, 1969.