

عنوان: چگونه اختلالات خونی ارثی با آزمایش ژنتیک مشخص می‌شوند؟

مقدمه

اختلالات خونی ارثی، گروهی از بیماری‌های ژنتیکی هستند که به دلیل تغییرات در ساختار یا عملکرد ژن‌هایی که در تولید سلول‌های خونی نقش دارند ایجاد می‌شوند. این بیماری‌ها ممکن است بر روی گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید، پلاکت‌ها یا فاکتورهای انعقادی تأثیر بگذارند. برای تشخیص دقیق این اختلالات، آزمایش ژنتیک نقش مهمی ایفا می‌کند، به‌ویژه در مواردی که علائم کلینیکی مبهم هستند یا سابقه خانوادگی بیماری‌های خونی وجود دارد.

انواع اختلالات خونی ارثی

اختلالات خونی ارثی شامل طیف وسیعی از بیماری‌ها هستند، از جمله:

- تالاسمی‌ها: از شایع‌ترین بیماری‌های ارثی هستند که در آن ساخت هموگلوبین دچار اختلال می‌شود.
- کم‌خونی داسی‌شکل (Sickle Cell Anemia): یک جهش خاص در ژن بتا-گلوبین باعث تولید هموگلوبین غیرطبیعی می‌شود.
- کمبود آنزیم G6PD یا فاویسم: موجب تخریب ناگهانی گلبول‌های قرمز در اثر مواجهه با دارو یا مواد غذایی خاص می‌شود.
- هموفیلی: اختلال در فاکتورهای انعقادی خون، بیشتر در مردان دیده می‌شود.
- اسفروسیتوز ارثی: ناهنجاری در غشای گلبول قرمز که باعث همولیز مزمن می‌شود.

چرا آزمایش ژنتیک ضروری است؟

تشخیص اختلالات خونی تنها با علائم بالینی یا آزمایش‌های پایه‌ای مانند CBC امکان‌پذیر نیست، به‌خصوص در موارد خفیف یا نهفته. آزمایش ژنتیک به دلایل زیر اهمیت دارد:

- تشخیص قطعی بیماری
- مشخص شدن نوع جهش ژنی
- مشاوره ژنتیک برای زوج‌ها قبل از ازدواج یا بارداری
- پیشگیری از انتقال به نسل بعد
- برنامه‌ریزی درمانی دقیق و شخصی‌سازی شده

آزمایش ژنتیک چگونه انجام می‌شود؟

برای انجام آزمایش ژنتیک، معمولاً از نمونه خون محیطی یا بزاق استفاده می‌شود. سپس DNA استخراج شده و بررسی می‌شود تا مشخص گردد که آیا در ژن‌های خاصی که با بیماری در ارتباط هستند، جهشی وجود دارد یا خیر. از روش‌های زیر استفاده می‌شود:

- PCR (واکنش زنجیره‌ای پلیمرز) برای تشخیص جهش‌های خاص
- توالی‌یابی ژن (Gene Sequencing) برای بررسی کامل ژن‌های مورد نظر
- MLPA برای بررسی حذف یا اضافه شدن بخش‌هایی از ژن‌ها
- WES (Whole Exome Sequencing) برای شناسایی جهش‌های نادر

مواردی که باید برای آزمایش ژنتیک در نظر گرفت:

- سابقه خانوادگی بیماری خونی
- نتایج غیرطبیعی CBC که با یافته‌های بالینی تطابق ندارند
- زوج‌هایی که قصد فرزندآوری دارند و یکی از آن‌ها ناقل بیماری ارثی است
- کودکانی با علائم مشکوک مانند کم‌خونی مزمن، خونریزی غیرقابل توجیه یا بزرگی طحال

اختلالات خونی ارثی رایج در ایران

در ایران، برخی اختلالات خونی ارثی بیشتر مشاهده می‌شوند. تالاسمی آلفا و بتا در مناطق شمال، جنوب و جنوب‌شرقی کشور شایع است. همچنین G6PD deficiency در جمعیت ایرانی درصد بالایی دارد. آگاهی از این شیوع می‌تواند به برنامه‌ریزی دقیق‌تر برای آزمایش و غربالگری کمک کند.

مشاوره ژنتیک قبل از ازدواج

یکی از مراحل مهم پیشگیری از تولد فرزند مبتلا، مشاوره ژنتیک قبل از ازدواج است. در صورت مشکوک بودن هر دو طرف به ناقل بودن یک بیماری ارثی، آزمایش ژنتیکی تجویز می‌شود. در صورت تأیید، گزینه‌هایی مانند ازدواج نکردن، استفاده از لقاح آزمایشگاهی (IVF) با غربالگری ژنتیکی جنین یا استفاده از اسپرم/تخمک اهداشده قابل پیشنهاد است.

تشخیص قبل از تولد (PND)

در خانواده‌هایی که سابقه فرزند مبتلا دارند، یا زوج‌هایی که ناقل شناخته شده‌اند، می‌توان در هفته‌های ابتدایی بارداری با نمونه‌برداری از پرزهای جفتی یا مایع آمنیوتیک، آزمایش ژنتیکی روی جنین انجام داد. این کار کمک می‌کند تا والدین تصمیم آگاهانه‌تری در مورد ادامه بارداری بگیرند.

تشخیص ناقلان خاموش بیماری

افرادی که ناقل ژن معیوب هستند، ممکن است خود هیچ علامتی از بیماری نداشته باشند اما می‌توانند ژن بیماری‌زا را به فرزندان منتقل کنند. آزمایش ژنتیک این امکان را فراهم می‌کند که ناقلان خاموش (Carrier) شناسایی شوند، خصوصاً در بیماری‌های مغلوب (مانند تالاسمی یا بیماری گوشه)، که دو والد ناقل می‌توانند با احتمال ۲۵ درصد، فرزندی بیمار داشته باشند. شناسایی ناقلان در زمان مناسب به تصمیم‌گیری آگاهانه برای ازدواج و فرزندآوری کمک می‌کند.

نقش ژن‌های دخیل در هموفیلی

در اختلالات خونریزی‌دهنده‌ای مانند هموفیلی A و B، به ترتیب ژن‌های F8 (کدکننده فاکتور ۸) و F9 (کدکننده فاکتور ۹) نقش اصلی را ایفا می‌کنند. این ژن‌ها در کروموزوم X قرار دارند و جهش در آن‌ها سبب کاهش یا عدم عملکرد فاکتورهای انعقادی می‌شود. برخی از جهش‌های شایع در هموفیلی A شامل وارونگی (inversion) در intron 22 یا intron 1 ژن F8 است که به راحتی با تکنیک‌های مولکولی مانند MLPA یا NGS قابل شناسایی هستند. بررسی دقیق این ژن‌ها در برنامه‌ریزی درمان با فاکتور جایگزین، پیشگیری از آلوایمیونیزاسیون و مشاوره ژنتیک اهمیت بسزایی دارد.

ژن‌های دخیل در اختلالات مغز استخوان

در بیماری‌های ارثی نادر مانند آنمی فانکونی (Fanconi anemia)، گروهی از ژن‌ها مانند FANCA، FANCC، FANCG و دیگر اعضای این خانواده دخیل هستند که همگی در مسیر ترمیم DNA نقش دارند. نقص در این ژن‌ها منجر به تجمع آسیب‌های DNA و در نهایت نارسایی مغز استخوان، آنمی آپلاستیک و افزایش خطر سرطان می‌شود. بررسی توالی این ژن‌ها به خصوص در کودکان با علائم غیرمعمول کم‌خونی و ناهنجاری‌های اسکلتی یا رشدی اهمیت زیادی دارد.

ژن‌های کلیدی در اختلالات هموگلوبینوپاتی‌ها

اختلالات ساختاری یا کمی در زنجیره‌های هموگلوبین معمولاً به دلیل جهش در ژن‌های HBB (β -globin)، HBA1 و HBA2 (α -globin) رخ می‌دهند. به عنوان مثال، در کم‌خونی سلول داسی (Sickle Cell

Anemia)، یک جهش نقطه‌ای در ژن HBB منجر به جایگزینی اسیدآمینه‌ی گلوتامیک با والین در موقعیت ششم زنجیره بتا می‌شود. این تغییر کوچک ساختار هموگلوبین را به شدت تغییر داده و منجر به پدیده sickling (هلالی شدن گلبول‌های قرمز) و عوارض گسترده می‌شود. در تالاسمی‌ها، جهش‌ها اغلب شامل حذف یا موتاسیون‌هایی در توالی‌های تنظیمی ژن‌های زنجیره آلفا یا بتا هستند که میزان سنتز این زنجیره‌ها را کاهش داده و باعث ناهماهنگی در ترکیب هموگلوبین می‌شود.

پیشرفت‌های نوین در ژنتیک مولکولی

در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های چشم‌گیری در فناوری‌های ژنتیک، به‌ویژه تکنیک‌هایی مانند NGS (توالی‌یابی نسل جدید)، MLPA و Real-Time PCR، تشخیص اختلالات خونی ارثی را بسیار دقیق‌تر و سریع‌تر کرده‌اند. این روش‌ها نه تنها می‌توانند موتاسیون‌های شناخته‌شده را شناسایی کنند، بلکه توانایی کشف جهش‌های نادر یا جدید را نیز دارند. از این طریق، خانواده‌هایی که پیش از این پاسخ روشنی برای علت بیماری نداشتند، اکنون می‌توانند اطلاعات دقیقی درباره منشأ ژنتیکی اختلالات خونی دریافت کنند.

محدودیت‌های آزمایش ژنتیک

با اینکه آزمایش ژنتیکی بسیار ارزشمند است، اما محدودیت‌هایی نیز دارد:

- همیشه نمی‌تواند نوع یا شدت بیماری را پیش‌بینی کند.
- ممکن است جهش‌هایی شناسایی شود که اثرشان هنوز مشخص نشده (VUS)
- نیاز به تفسیر توسط متخصص ژنتیک بالینی دارد.
- هزینه آن ممکن است بالا باشد و تحت پوشش بیمه نباشد.

نتیجه‌گیری

آزمایش ژنتیکی ابزاری حیاتی در شناسایی و مدیریت اختلالات خونی ارثی است. با انجام این آزمایش‌ها می‌توان بیماری‌های بالقوه را پیش از بروز علائم شناسایی کرده، اقدامات پیشگیرانه انجام داد و نسل آینده را از خطر ابتلا محافظت کرد. در دنیای امروز که سلامت فردی و خانوادگی در اولویت قرار دارد، آگاهی و بهره‌گیری از این دانش می‌تواند به‌طور چشمگیری کیفیت زندگی را افزایش دهد.

منابع

The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden

Red cell membrane: past, present, and future

G6PD deficiency and hemolytic anemia

Genetic screening in the era of personalized medicine

Screening and genetic diagnosis of hemoglobin disorders

The landscape of genetic diseases in Saudi Arabia based on the first 1000 diagnostic panels and exomes

Genetic screening in the Netherlands: a 50-year history