



# Study on Types of Chromosomal Abnormalities among Children and Adolescents in Hamadan

## ARTICLE INFO

### Article Type

Original Research

### Authors

Bahreini F.\*<sup>1</sup> PhD,  
Shamloei N.<sup>2</sup> MSc,  
Amini R.<sup>1</sup> PhD

### How to cite this article

Bahreini F, Shamloei N, Amini R. Study on Types of Chromosomal Abnormalities among Children and Adolescents in Hamadan. Pajouhan Scientific Journal. 2021;19(5):1-6.

## ABSTRACT

**Aims** Problems caused by chromosomal abnormalities along with long-term disabilities can have devastating effects on the patient, family, health care system and society. In this study, we have tried to investigate chromosomal abnormalities in people under 18 years of age using the karyotype technique.

**Materials & Methods** In the present study, the cytogenetic results of karyotyping 150 children and adolescents during 2016-1400 after clinical examination and suspected chromosomal abnormalities were investigated. The Harvest test was performed for blood lymphocytes after 72 hours of culture. Then, G-band smearing and staining steps were performed according to the standard protocol and chromosomal analysis was performed according to ISCN 2016.

**Findings** In the present study, out of 150 suspects examined, only 40 chromosomal abnormalities were confirmed. The mean±SD age of boys and girls with karyotype-confirmed chromosomal abnormalities was 3.87±4.26 and 3.30±4.23 years, respectively. The most common chromosomal disorder was Down syndrome. In this study, 60% of the disorders were some (24 patients) and the remaining 40% were structural (16 patients).

**Conclusions** This study showed a relatively high prevalence of chromosomal abnormalities in children. The most common of these are trisomy 21 and sex chromosome abnormalities, respectively.

**Keywords** Chromosomes; Child; Adolescent; Karyotype

<sup>1</sup>Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup>Genetic Department, Farabi Laboratory, Hamadan, Iran

### \*Correspondence

Address: Academic address: Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Shahid Fahmideh Street, Hamadan, Iran. Postal code: 6517838738.

Phone: +98 (81) 38380572

Fax: +98 (81) 38380208

f.bahreini2824@gmail.com

### Article History

Received: September 05, 2021

Accepted: September 07, 2021

ePublished: December 21, 2021

## CITATION LINKS

[1] Etiology and clinical presentation of birth defects: population ... [2] Congenital anomalies ... [3] March of dimes global report on birth defects ... [4] Emery's elements of medical ... [5] Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality ... [6] Investigation of chromosomal abnormalities ... [7] ISCN: an international system for human cytogenomic ... [8] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ... [9] Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical ... [10] Analysis of clinical features predicting etiologic yield ... [11] Retrospective karyotype study in mentally retarded ... [12] Yield of karyotyping in children with developmental ... [13] Consensus statement: chromosomal microarray is ... [14] Diagnostic yield of various genetic approaches in ... [15] Postnatal developmental delay and chromosomal ... [16] Chromosome testing in children with developmental delay ... [17] Diagnostic yield of the comprehensive assessment of ... [18] Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young ... [19] Chromosome abnormality rate among Iranian patients ... [20] Chromosomal abnormalities associated with mental ... [21] Chromosomal investigations in patients with mental ... [22] Karyotypic analysis of chromosomal polymorphism ... [23] Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ... [24] Primary amenorrhea and XY karyotype: identifying ... [25] Prevalence of X-aneuploidies, X-structural abnormalities ... [26] Incidence, prevalence, diagnostic delay ...

## بررسی انواع اختلالات کروموزومی در کودکان و نوجوانان شهر همدان

فاطمه بحرینی\* PhD

مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

نگار شاملوی MSc

بخش ژنتیک، آزمایشگاه فارابی، همدان، ایران

راضیه امینی PhD

مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

### چکیده

**اهداف:** مشکلات ناشی از اختلالات کروموزومی همراه ناتوانی‌های دراز مدت می‌تواند تأثیرات مخربی بر فرد مبتلا، خانواده، سیستم مراقب بهداشتی و جامعه اعمال کند. در این مطالعه سعی شد با استفاده از تکنیک کاربوتایپ به بررسی اختلالات کروموزومی در افراد زیر ۱۸ سال بپردازیم.

**مواد و روش‌ها:** در مطالعه حاضر نتایج سیتوژنتیکی حاصل از کاربوتایپینگ ۱۵۰ کودک و نوجوان طی سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۴۰۰ پس از معاینه بالینی و شک به اختلال کروموزومی مورد بررسی قرار گرفت. تست هاروست برای لنفوسیت‌های خون پس از ۷۲ ساعت کشت انجام شد. سپس به ترتیب مراحل لام‌گیری و رنگ‌آمیزی G-Band طبق پروتکل استاندارد انجام شد و آنالیز کروموزومی طبق ISCN 2016 انجام شد.

**یافته‌ها:** در مطالعه حاضر از بین ۱۵۰ فرد مشکوک مورد بررسی، تنها اختلالات کروموزومی ۴۰ نفر تایید شد. میانگین  $\pm$  انحراف معیار سنی پسران و دختران مبتلا به اختلالات کروموزومی تایید شده با کاربوتایپ به ترتیب  $3/87 \pm 4/26$  و  $3/30 \pm 4/23$  سال بود. در این مطالعه ۶۰٪ اختلالات تعدادی (۲۴ نفر) و مابقی (۱۶ نفر) ساختاری بود.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه شیوع نسبتاً بالایی از ناهنجاری‌های کروموزومی در کودکان را نشان داد. به طوری که می‌توان به شایع‌ترین آن‌ها به ترتیب تریزومی ۲۱ و ناهنجاری‌های کروموزوم جنسی اشاره کرد.  
**کلیدواژه‌ها:** کروموزوم، کودک، نوجوان، کاربوتایپ

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۱۶

\*نویسنده مسئول: f.bahreini2824@gmail.com

### مقدمه

مشکلات ناشی از اختلالات کروموزومی همراه ناتوانی‌های درازمدت می‌توانند تأثیرات مخربی بر فرد مبتلا، خانواده، سیستم مراقب بهداشتی و جامعه داشته باشند<sup>[1]</sup>. به طور تقریبی ۲۰٪ از نقایص تولد به علت اختلالات کروموزومی و بیماری‌های ژنتیکی رخ می‌دهد که به ترتیب ۲۰ و ۱۰٪ مرگ نوزادی در ایران و جهان را به خود اختصاص می‌دهد<sup>[2]</sup>.

این اختلالات می‌توانند در هنگام بارداری، تولد، نوزادی یا حتی در دوران بزرگسالی تشخیص داده شوند. سالانه حداقل ۷/۶ میلیون کودک با اختلالات ژنتیکی شدید یا ناهنجاری‌های مادرزادی متولد می‌شوند. به طوری که بیماری‌های ژنتیکی و اختلالات مادرزادی، دومین علت شایع مرگ در نوزادان را به خود اختصاص داده است<sup>[3]</sup>. در این میان حدود ۲۰/۲٪ از مبتلایان با نقایص تولد با علت

مشخص ژنتیکی تشخیص داده می‌شوند که سهم اختلالات کروموزومی ۱۵/۸٪ است<sup>[1]</sup>.

به طور کلی اختلالات کروموزومی به دو دسته تعدادی و ساختاری رده‌بندی می‌شود که می‌تواند کروموزوم‌های جنسی و غیرجنسی را درگیر کند. در اختلالات تعدادی، تعداد کروموزوم تغییر می‌کند و می‌تواند به صورت اضافه یا کم‌شدن یک کروموزوم خود را نشان دهد که به ترتیب تریزومی و مونوزومی نامیده می‌شود. در اختلالات ساختاری، بخشی از ساختمان کروموزوم دستخوش یکسری تغییرات نظیر حذف، مضاعف‌شدن، واژگونی یا جابجایی می‌شود؛ این تغییرات می‌تواند متاثر از سن مادر و خطاهای ناشی از تقسیم سلولی در طی گامتوژنز یا تکامل جنین باشد<sup>[4]</sup>.

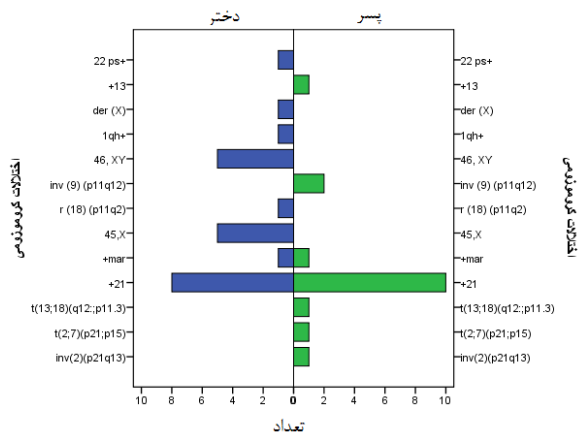
بسیاری از اختلالات کروموزومی از طریق تکنیک کاربوتایپینگ با رزولوشن بالا به سرعت قابل تشخیص است. با توجه به اینکه قدرت تشخیص کاربوتایپ به حدود ۵ تا ۱۰ مگاباز محدود می‌شود، لذا در سایر موارد تشخیص از طریق تکنیک‌هایی نظیر FISH، MLPA و ArrayCGH مقدر است<sup>[5,6]</sup>.

عموماً درمانی برای این اختلالات وجود ندارد، اما شناسایی این بیماران می‌تواند فرآیند مشاوره ژنتیک را تسهیل نموده و از تولد مجدد کودک با ناهنجاری‌های کروموزومی پیشگیری نماید. همچنین شناسایی زود هنگام می‌تواند شرایطی را فراهم نماید تا در صورت نیاز اقدامات مداخله‌ای نظیر کاردرمانی، گفتار درمانی در زمان مناسب ارایه شود و از ناتوانی‌های ناشی از عدم مداخله درمانی-حمایتی به موقع پیشگیری شود. بنابراین، با توجه به افزایش سن ازدواج و به طبع آن افزایش سن مادران باردار، این مطالعه با هدف تعیین فراوانی اختلالات کروموزومی و انواع آن در کودکان و نوجوانان شهر همدان مورد بررسی قرار گرفت.

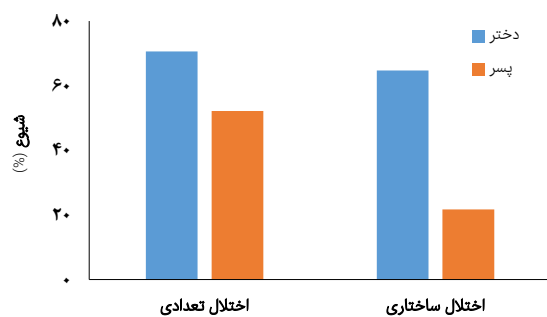
### مواد و روش‌ها

برای بررسی فراوانی و نوع اختلالات کروموزومی در کودکان و نوجوانان، نتایج سیتوژنتیکی حاصل از کاربوتایپینگ ۱۵۰ کودک و نوجوان که به علت تاخیر تکاملی، عقب‌ماندگی ذهنی، قد کوتاه و چهره دیسمورفیک در طی سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۴۰۰ که توسط پزشک متخصص پس از معاینه بالینی و شک به اختلال کروموزومی برای بررسی ژنتیکی به آزمایشگاه ژنتیک ارسال شده بود، مورد بررسی قرار گرفت. پس از اخذ رضایت‌نامه از والدین، ۵ سی‌سی خون وریدی از فرد مبتلا گرفته، لنفوسیت‌های خون پس از ۷۲ ساعت کشت هاروست داده شدند، سپس به ترتیب مراحل لام‌گیری و رنگ‌آمیزی G-Band بر طبق پروتکل استاندارد انجام شد. در مطالعه حاضر، آنالیز کروموزومی مطابق با دستورالعمل ISCN 2016 انجام شد<sup>[7]</sup>. به منظور توصیف مشاهدات جمع‌آوری شده از فراوانی، درصد، شکل و جدول توافقی استفاده شد. همچنین متغیرهای کمی با دو شاخص میانگین و انحراف معیار نمایش داده شدند. در این پژوهش آزمون Z برای مقایسه نسبت و شیوع اختلالات در دو گروه مستقل از هم به کار رفت و در تحلیل مشاهدات از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶

معنی‌داری نداشت ( $p=0/238$ ). در حالی که شیوع اختلالات ساختاری در دختران ( $64/7\%$ ) نسبت به پسران ( $21/7\%$ ) به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ( $p=0/003$ ).

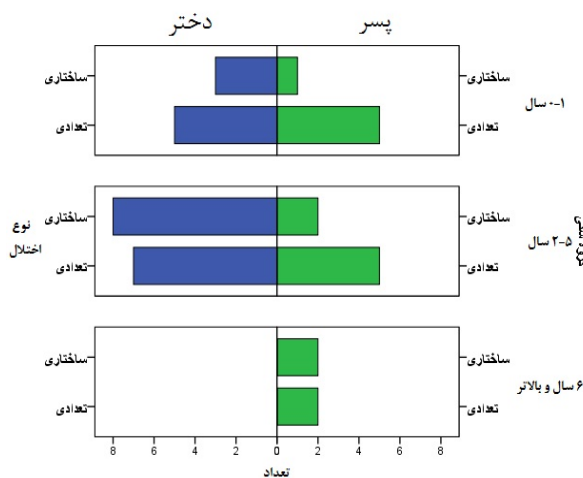


نمودار ۱) انواع اختلالات کروموزومی بر حسب جنسیت در بین ۴۰ بیمار



نمودار ۲) شیوع انواع اختلالات کروموزومی تاییدشده (ساختاری و تعدادی) در کودکان و نوجوانان پسر و دختر

در این پژوهش اکثر اختلالات (تعدادی و ساختاری) یافت‌شده در سنین ۵ سال و کمتر بود. شیوع اختلالات ساختاری نسبت به اختلالات تعدادی در هر دو جنسیت بیشتر بود. تنها چهار پسر ۶ سال و بالاتر وجود داشت که ۲ نفر از آنان مبتلا به اختلال ساختاری و ۲ نفر مبتلا به اختلال تعدادی بودند (نمودار ۳).



نمودار ۳) توزیع سنی-جنسی کودکان و نوجوانان با اختلالات ساختاری و تعدادی یافت‌شده با کاربوتایپ

استفاده شد. سطح معنی‌داری کمتر از  $0/05$  در نظر گرفته شد. به‌منظور بررسی وجود یا عدم وجود اختلافات از آزمون‌های دو-دامنه استفاده شد اما برای تعیین اختلافات جهت‌دار از آزمون‌های یک‌دامنه استفاده شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۱۵۰ کودک و نوجوان مشکوک به اختلالات کروموزومی در بازه سنی ۰-۱۸ سال مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین  $\pm$  انحراف معیار سنی کل افراد برابر  $3/48 \pm 4/23$  سال بود. توزیع سنی-جنسی افراد مشکوک به اختلالات کروموزومی در جدول ۱ نمایش داده شد. همان‌طور که در این جدول مشاهده می‌شود، اکثر افراد مشکوک به اختلالات کروموزومی در رده سنی ۵ سال و کمتر هستند ( $87/3\%$ ). تعداد دختران مشکوک به اختلالات کروموزومی تقریباً ۲ برابر تعداد پسران است (جدول ۱).

جدول ۱) توزیع سنی-جنسی افراد مشکوک به اختلالات کروموزومی (اعداد داخل پیرانتظ برحسب درصد هستند)

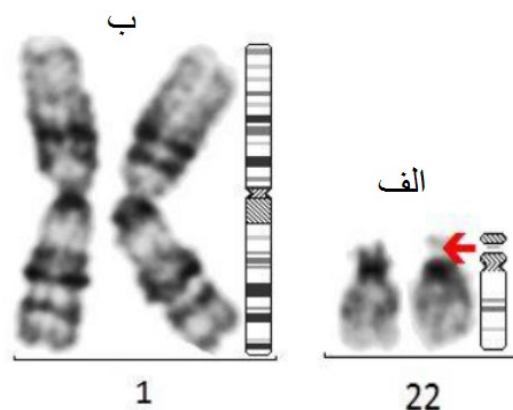
گروه‌های سنی	کل	پسر	دختر
۰-۱	۴۸ (۳۲)	۱۵ (۳۱/۹)	۳۳ (۳۲)
۲-۵	۸۳ (۵۵/۳)	۱۵ (۴۸/۹)	۶۸ (۵۸/۳)
۶+	۱۹ (۱۲/۷)	۹ (۱۹/۱)	۱۰ (۹/۷)
کل	۱۵۰ (۱۰۰)	۴۷ (۱۰۰)	۱۰۳ (۱۰۰)

در مطالعه حاضر از بین ۱۵۰ فرد مشکوک مورد بررسی، تنها اختلالات کروموزومی ۴۰ نفر با روش کاربوتایپ تایید شد ( $26/7\%$ ). میانگین  $\pm$  انحراف معیار سنی پسران و دختران مبتلا به اختلالات کروموزومی تاییدشده با کاربوتایپ به‌ترتیب  $3/87 \pm 4/26$  و  $3/30 \pm 4/23$  سال بود (میانگین  $\pm$  انحراف معیار سن بیماران =  $2/95 \pm 3/04$  سال). همچنین دامنه سنی افراد با اختلالات کروموزومی برابر ۰-۱۲ سال بود.

نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که ۲۳ نفر ( $57/5\%$ ) از افراد با اختلالات کروموزومی تاییدشده با کاربوتایپ دارای جنسیت پسر و ۱۷ نفر ( $48/5\%$ ) آنان دختر بودند. شایع‌ترین اختلالات در پسران به‌ترتیب سندرم داون (۱۰ نفر) بود. این مطالعه نشان داد که سه اختلال کروموزومی شایع در بین دختران به ترتیب سندرم داون (۸ نفر)،  $45,X$  (۵ نفر) و  $46,XY$  (۵ نفر) بود. در این مطالعه مجموعاً ۷ اختلال کروموزومی در کودکان و نوجوانان پسر مشاهده شد؛ در حالی که در بین دختران ۸ اختلال یافت شد (نمودار ۱). همان‌طور که نمودار ۱ نشان داد، تنها دو اختلال کروموزومی سندرم داون و  $+mar$  در بین پسران و دختران مشترک بود.

انواع اختلالات به دو دسته اختلالات تعدادی (۲۴ نفر) و اختلالات ساختاری (۱۶ نفر) تقسیم شد و همان‌طوری که در نمودار ۲ مشاهده شد، شیوع اختلالات تعدادی مشاهده‌شده از جمله جابجایی، واژگونی، کروموزوم مارکر و کروموزوم حلقوی در بین کودکان و نوجوانان پسر ( $52/17\%$ ) و دختر ( $7/59\%$ ) از لحاظ آماری تفاوت

در پایان نیز باید اشاره کرد که ۲ هترومورفیسم  $22ps+$  (شکل ۱-الف) و  $1qh+$  (شکل ۱-ب) در دختران مورد بررسی مشاهده شد و در پسران، هترومورفیسمی مشاهده نشد.



شکل ۱) هترومورفیسم مشاهده شده در دختران

### بحث

ضرورت بررسی ژنتیکی بیماران با تاخیر تکاملی، عقب ماندگی ذهنی، چهره دیسمورفیک و ابهام تناسلی امری آشکار است [8, 9]. این تحقیق، اولین مطالعه روی فراوانی و نوع اختلالات کروموزومی کودکان و نوجوانان با استفاده از تکنیک کاریوتیپ در استان همدان است. یکی از نقاط قوت این مطالعه یکدست بودن پروسه آزمایشگاهی بررسی نمونه‌ها در یک آزمایشگاه رفال اشاره کرد. در مطالعه حاضر تعداد اختلالات کروموزومی تایید شده با کاریوتیپ در پسران نسبت به دختران بیشتر بود. در سایر مطالعات نیز نسبت فراوانی اختلالات کروموزومی در پسران نسبت به دختران بیشتر گزارش شده است [10-12] که با نتایج این مطالعه هم‌راستا است. میانگین سنی مبتلایان در این مطالعه ۲/۹۵ سال محاسبه شد که با میانگین سنی نمونه‌های مورد بررسی در مطالعه سرور و همکاران ۲/۸ سال [10] و سادک و همکاران ۲/۰۶ سال [12] هم‌خوانی داشت. بر اساس نتایج، ۲۶/۷٪ از کودکان و نوجوانان مشکوک به ناهنجاری کروموزومی با استفاده از تکنیک کاریوتیپ تشخیص اختلال داده شدند. در حالی که سادک به ترتیب ۶۱/۱٪ و ۷/۴٪ موارد مشکوک را با احتساب تریزومی و بدون تریزومی تایید نمودند. شایان ذکر است که این میزان در مطالعات میلر و راج به ترتیب ۳٪ و ۱/۲٪ گزارش شده بود [13, 14]. همچنین مطالعات احمد و گراهام این میزان را بین ۶/۷٪ تا ۵۰٪ گزارش داده بودند [15, 16]. در مطالعه حاضر از تکنیک کاریوتیپ با رزولوشن بالا استفاده شده بود و ممکن است که علت تفاوت با مطالعه میلر و راج در میزان رزولوشن کاریوتیپ باشد. از طرفی، کلیه بیماران ما به یک آزمایشگاه ارجاع شده بودند، لذا این امر هم‌خوانی و یکدستی بیشتری در پروسه آزمایش ایجاد می‌کند. اگرچه این نکته حائز اهمیت است که در مواردی مانند عقب‌ماندگی ذهنی و تاخیر تکاملی که عموماً با اختلالات ساختاری کروموزومی

همراه است، این میزان می‌تواند به زیر ۳٪ و در موارد تریزومی تا حدود ۵۰٪ نیز افزایش یابد [12]. از سوی دیگر، ممکن است که اختلالات مذکور الزاماً به علت ناهنجاری‌های کروموزومی ایجاد نشده باشند و سایر علل ژنتیکی مسبب آنها باشد؛ به طوری که در دو مطالعه باتاگلیا [17] و شول [18] سهم اختلالات کروموزومی را به ترتیب ۲۸ و ۱۰٪ گزارش کرده‌اند که برای بررسی‌های بیشتر نیازمند استفاده از تکنیک‌های با رزولوشن بالاتر نظیر ArrayCGH است. شایع‌ترین اختلال یافت شده در مطالعه حاضر در هر دو جنسیت سندروم داون بود و پس از آن اختلالات کروموزوم‌های جنسی و در مرتبه بعد، اختلالات ساختاری قرار داشت که این نتایج با مطالعه سادک [12]، بهجتی [19] و دوتا [20] هم‌خوانی داشت؛ هر چند که در مطالعه تیزریا و همکاران [11] اختلالات ساختاری بیشترین سهم را به خود اختصاص داده بود. شایان ذکر است که اختلالات ساختاری در عقب‌ماندگی ذهنی نقش قابل توجهی دارند [21] و از آنجا که در مطالعه ذکر شده تمامی بیماران با عقب‌ماندگی ذهنی مورد ارزیابی ژنتیکی قرار گرفتند، نتیجه حاصله دور از انتظار نیست.

در مطالعه حاضر دو مورد کروموزوم مارکر با منشا ناشناخته در یک پسر و یک دختر گزارش شد که این نتیجه با گزارش سادک و تیزریا هم‌خوانی داشت [11, 12]. علاوه بر این، در این مطالعه دو مورد هترومورفیسم در کروموزوم ۲۲ و کروموزوم ۱ مشاهده شد. توالی‌های تکراری DNA در ژنوم انسان به‌عنوان هترومورفیسم قلمداد می‌شوند که این نواحی بسیار پلی‌مورفیک هستند. این هترومورفیسم‌ها شامل تغییر در اندازه بلوک‌های هتروکروماتینه، ساتلیت‌ها، توالی‌های تکراری و واژگونی‌ها است که بر فنوتیپ فرد اثری ندارند. در مطالعه واگاسیا و همکاران که روی افراد نابارور انجام شده بود، اختلال کروموزومی  $22ps+$  بیشترین فراوانی (۲۱/۲٪) را در میان هترومورفیسم‌ها به خود اختصاص داده بود [22]. در مطالعه حاضر، ۵ دختر با ژنوتیپ  $46,xy$  تایید شد، در حالی که در مطالعه ثریا، این اختلال ۶/۸٪ گزارش شده بود [23] و در برخی مطالعات ۳۷/۰٪ و ۲۰٪ گزارش شده است [24, 25]. شایان ذکر است که شیوع کلی این اختلال ۶/۴٪ تولد دختر تخمین زده شده است و این اختلال تحت عنوان اختلالات تکامل جنسی (DSD) شناخته می‌شود که در آن تکامل کروموزومی و گنادی غیرمعمول است [26]. به طوری که این افراد دخترانی با ژنوتیپ مردانه هستند که شایع‌ترین علت آن عدم حساسیت به آندروژن به علت نقص در گیرنده آندروژنی است که توارث وابسته به X نشان می‌دهد. همچنین در ۱۰ تا ۲۰٪ از موارد جهش در ژن SRY عامل ایجاد اختلال ذکر شده است [26].

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که بررسی سیتوژنتیکی می‌تواند به‌عنوان بررسی روتین در زوجین در معرض خطر بالا برای داشتن فرزند با ناهنجاری کروموزومی مد نظر قرار گیرد و به دنبال آن مشاوره ژنتیک بر اساس نتایج سیتوژنتیکی امکان پیشگیری از تولد کودک با ناهنجاری کروموزومی را امکان‌پذیر می‌سازد.

spectrum disorders and dysmorphic features. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(6):589-99.

10- Srour M, Mazer B, Shevell M. Analysis of clinical features predicting etiologic yield in the assessment of global developmental delay. *Pediatrics*. 2006;118(1):139-45.

11- Teixeira WG, Marques FK, Menezes Freire MC. Retrospective karyotype study in mentally retarded patients. *Rev Assoc Med Bras* (1999). 2016;62(3):262-8.

12- Sadek A, Mohamed M. Yield of karyotyping in children with developmental delay and/or dysmorphic features in Sohag University Hospital, Upper Egypt. *Egypt J Med Human Genet*. 2018;19(3):253-9.

13- Miller D, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5):749-64.

14- Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A*. 2006;140(19):2063-74.

15- Ahmed MN, DeLong GR, Qumsiyeh MB. Postnatal developmental delay and chromosomal abnormalities. *Clin Pediatr*. 2000;39(4):233-5.

16- Graham SM, Selikowitz M. Chromosome testing in children with developmental delay in whom the aetiology is not evident clinically. *J Paediatr Child Health*. 1993;29(5):360-2.

17- Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet*. 1999;82(1):60-6.

18- Shevell M, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young children with global developmental delay. *J Pediatr*. 2000;136(5):593-8.

19- Behjati F, Ghasemi Firouzabadi S, Kahrizi K, Kariminejad R, Bagherizadeh I, Ansari J, et al. Chromosome abnormality rate among Iranian patients with idiopathic mental retardation from consanguineous marriages. *Arch Med Sci*. 2011;7(2):321-5.

20- Dutta S, Shaw J, Siha S, Mukhopadhyay K. Chromosomal abnormalities associated with mental retardation in female subjects. *Indian J Hum Genet*. 2009;15(1):28-31.

21- Santos C, Boy R, Santos J, Silva M, Pimentel M. Chromosomal investigations in patients with mental retardation and/or congenital malformations. *Genet Mol Biol*. 2000;23(4):703-7.

22- Vaghasia KK, Shah ND, Shah PS, Bhatt VM, Shah SP, Rao MV. Karyotypic analysis of chromosomal polymorphism in relation to reproductive failure. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2017;9(4):140-3.

23- Jiao X, Qin C, Li J, Qin Y, Gao X, Zhang B, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2012;27(7):2201-7.

24- Machado Rosa RF, Papandreu Dibi R, Vieira Toscani N, Leiria Moura da Silva L, Gazzola Zen PR, Graziadio C, et al. Primary amenorrhea and XY karyotype: identifying patients in risk. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(11):566-72. [Portuguese]

25- Geckinli BB, Toksoy G, Sayar C, Soylemez MA, Yesil G, Aydin H, et al. Prevalence of X-aneuploidies, X-structural abnormalities and 46, XY sex reversal in Turkish women

این مطالعه شیوع بالایی از ناهنجاری‌های کروموزومی در کودکان نشان داد. به طوری که می‌توان به شایع‌ترین آن‌ها به ترتیب تریزومی ۲۱ و ناهنجاری‌های کروموزوم جنسی اشاره کرد.

**تشکر و قدردانی:** از تمامی افرادی که در این تحقیق ما را یاری کردند به ویژه از مسئولین در معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه که از این مطالعه حمایت کردند، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

**تأییدیه اخلاقی:** پژوهش حاضر بر اساس اصول اخلاقی انجام شده و توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان مورد تایید قرار گرفته است (کد اخلاق: IR.UMSHA.REC.1400.482).

**تعارض منافع:** هیچ تعارض منافی وجود ندارد.

**سهم نویسندگان:** فاطمه بحرینی (نویسنده اول)، روش‌شناس/پژوهشگر کمکی/تحلیلگر آماری/نگارنده بحث (۳۴٪)؛ نگار شاملوئی (نویسنده دوم)، نگارنده مقدمه/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۳۳٪)؛ راضیه امینی (نویسنده سوم)، پژوهشگر کمکی (۳۳٪).

**منابع مالی:** دانشگاه علوم پزشکی همدان از این مطالعه حمایت مالی نموده است.

## منابع

1- Feldkamp M, Carey J, Byrne JL, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ*. 2017;357:j2249.

2- World Health Organization. Congenital anomalies [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [Cited 2020 Dec 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>.

3- March of Dimes. March of dimes global report on birth defects [Internet]. New York: March of Dimes; 2006 [Cited 2020 Dec 1]. Available from: <https://www.marchofdimes.org/mission/march-of-dimes-global-report-on-birth-defects.aspx#>

4- Turnpenny P, Ellard S. Emery's elements of medical genetics. 16<sup>th</sup> Edition. Elsevier; 2017.

5- Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST, Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011;13(7):680-5.

6- Mohammadzadeh A, Akbaroghli S, Aghaei-Moghadam E, Mahdieh N, Shervin Badv R, Jamali P, et al. Investigation of chromosomal abnormalities and microdeletion/microduplication(s) in fifty Iranian patients with multiple congenital anomalies. *Cell J*. 2019;21(3):337-49.

7- McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. ISCN: an international system for human cytogenomic nomenclature (2016). Basel: Karger. 2016.

8- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). 5<sup>th</sup> Edition. Washington: American Psychiatric Pub; 2013.

9- Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism

Fedder J, Main K, et al. Incidence, prevalence, diagnostic delay, and clinical presentation of female 46,XY disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4532-40.

with primary amenorrhea or premature ovarian insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:211-5.  
26- Berglund A, Johannsen T, Stochholm K, Viuff M,