

Study of Systemic Malformations and Chromosomal Anomalies among Patients with Anophthalmia, Microphthalmia and Coloboma

Narooie-Nejad M, PhD; Zanjani H, MD*; Akbarpour R, MD; Khaje A, MD

Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

*Correspondence: ha-zanjani@yahoo.com

Purpose: To assess the frequency and type of associated malformations and chromosomal anomalies among patients with anophthalmia, microphthalmia, and coloboma in Sistan and Baluchestan province.

Methods: Patients with a clinical diagnosis of anophthalmia, microphthalmia, or coloboma were examined to find any anomaly in craniofacial, muscle-skeletal, cardiac, neurologic and urogenital systems. Also, karyotyping was performed to diagnose any chromosomal anomalies.

Results: Different kinds of systemic anomalies were detected in six of 26 patients (23.1 %). None of the patients had any kind of chromosomal anomalies. Neurologic disorders were the most frequent systemic anomalies among the patients (19.2%), followed by craniofacial anomalies (11.2 %). All of the systemic anomalies were found in anophthalmic and microphthalmic cases but not in cases with coloboma.

Conclusion: Due to the likelihood of systemic disorders in patients with anophthalmia and microphthalmia, regular and systemic examinations seems necessary in these patients.

Keywords: Anophthalmia, Chromosomal Anomalies, Coloboma, Microphthalmia, Systemic Anomalies

• Bina J Ophthalmol 2016; 21 (4): 329-334.

Received: 1 March 2016

Accepted: 10 April 2016

بررسی اختلالات سیستمیک و ناهنجاری‌های کروموزومی در بیماران مبتلا به آنوفتالموس، میکروفتالموس و کلوبوما

دکتر مهرناز نارویی‌نژاد^۱، دکتر حبیب‌اله زنجانی^۲، دکتر رضا اکبرپور^۳ و دکتر علی خواجه^۴

هدف: تعیین میزان فراوانی ناهنجاری‌های کروموزومی و اختلالات سیستمیک همراه در بیماران مبتلا به میکروفتالموس، آنوفتالموس و کلوبوما.

روش پژوهش: بیماران مبتلا به آنوفتالموس، میکروفتالموس یا کلوبوما تحت معاینات سیستمیک و ارزیابی اندام‌های مختلف بدن از نظر وجود یا عدم وجود ناهنجاری سر و صورت، عضلانی-اسکلتی، سیستم عصبی و ادراری-تناسلی و قلبی قرار گرفتند. همچنین ارزیابی کاربوتایپ خون محیطی جهت بررسی اختلالات کروموزومی انجام پذیرفت.

یافته‌ها: در مجموع از ۲۶ بیمار، ۶ نفر مبتلا به اختلالات سیستمیک مختلف بودند (۲۳/۱ درصد). در میان اختلالات مختلف، اختلالات سیستم عصبی با ۱۹/۲ درصد بیش‌ترین شیوع و پس از آن اختلالات سر و صورت با ۱۱/۲ درصد، رتبه دوم را از نظر میزان فراوانی به خود اختصاص داده بودند. همچنین اختلالات سیستم ادراری-تناسلی و قلبی و عضله-اسکلتی هر کدام در ۳/۸ درصد بیماران مورد مطالعه یافت شدند. این اختلالات در حالی است که هیچ یک از بیماران از نظر اختلالات کروموزومی دارای کاربوتایپ غیرطبیعی نبودند. تمامی ناهنجاری‌های سیستمیک در بیمارانی وجود داشت که مبتلا به آنوفتالموس یا میکروفتالموس بودند، در حالی که هیچ یک از بیمارانی که کلوبوم تنها داشتند، دارای اختلال سیستمیک نبودند.

نتیجه‌گیری: با توجه به شایع‌تر بودن اختلالات سیستمیک مختلف در بیماران مبتلا به آنوفتالموس و میکروفتالموس، انجام معاینات سیستمیک در تمامی این بیماران لازم به نظر می‌رسد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۵؛ دوره ۲۱، شماره ۴: ۳۳۴-۳۲۹.

• پاسخگو: دکتر حبیب‌اله زنجانی (e-mail: ha-zanjani@yahoo.com)

- ۱- استادیار- دکترای ژنتیک- مرکز تحقیقات ژنتیک در بیماری‌های غیرواگیر- دانشگاه علوم پزشکی زاهدان- زاهدان- ایران
 ۲- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی زاهدان- زاهدان- ایران
 ۳- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی فسا- فارس- ایران
 ۴- استادیار- متخصص اطفال- مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوجوانان- دانشگاه علوم پزشکی زاهدان- زاهدان- ایران
 زاهدان- بیمارستان فوق تخصصی چشم‌پزشکی الزهرا (س)

تولد این اختلالات کمک کنند^۱. این مطالعه با هدف بررسی فراوانی اختلالات سیستمیک مختلف و نیز ناهنجاری‌های کروموزومی در بیماران مبتلا به آنوفتالموس، میکروفتالموس، کلوبوما برای اولین بار در استان سیستان و بلوچستان صورت گرفت.

روش پژوهش

در این مطالعه بررسی موارد، تعداد ۲۶ بیمار (۱۵ دختر و ۱۱ پسر) که در فاصله زمانی سال‌های ۱۳۹۴ و ۱۳۹۳ به بیمارستان چشم‌پزشکی الزهرا مراجعه نموده و مبتلا به آنوفتالموس، میکروفتالموس و یا کلوبوما بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. پس از تشخیص بیماری توسط متخصص چشم، شرح حال کامل در مورد سن، وجود بیماری‌های همراه، سابقه بیماری مشابه در خانواده و وجود نسبت خانوادگی بین پدر و مادر برای فرد بیمار اخذ شد. در مطالعه بالینی، بیماران آنوفتالمی با عدم وجود گلوب و یا بافت‌های چشمی تعریف شدند. میکروفتالمی به عنوان چشم و یا قرنیه کوچک غیرعادی تعریف شد (قطر قدامی خلفی کره چشم کم‌تر از ۱۶ میلی‌متر در بدو تولد و ۱۹ میلی‌متر در ۱۲ ماهگی و قطر قرنیه کم‌تر از ۱۰ میلی‌متر هنگام تولد) که یک چشم کوچک بدون شکل مشخص و فاقد عملکرد است و با نقص در بسته شدن شکاف جنینی همراه است. در واقع در این بیماری با وجود این که اجزا ساختاری چشم وجود دارد ولی چشم کوچک بوده و عملکردی نیست. این اندازه‌گیری به عنوان یک راهنمای تشخیصی در نظر گرفته شد و نه شاخص تشخیص. کلوبوما (Coloboma) به عنوان نقص در هر یک از بافت‌های چشم تعریف شد که مربوط به عدم بسته شدن Fetal Fissure می‌باشد و نوعی اختلال تکامل در شکل‌گیری چشم در دوران جنینی محسوب می‌شود که ممکن است قسمت‌های مختلف چشم از شبکیه تا عنبیه و پلک و حتی عصب بینایی را درگیر نماید. در این اختلال، یک یا چند قسمت از اجزای ساختاری چشم به طور مادرزادی به صورت کامل تکوین نیافته‌اند^۱.

بیماران علاوه بر معاینات چشمی شامل ارزیابی بینایی و فشار

مقدمه

میکروفتالموس، آنوفتالموس و کلوبوما از جمله ناهنجاری‌های مادرزادی چشم می‌باشند که در بارداری رخ می‌دهند. این اختلالات در واقع نقایص تکاملی محسوب شده و می‌توانند به صورت مجزا یا جزئی از یک سندرم باشند. میکروفتالموس، اختلالی است که طی آن یک یا دو چشم به طور غیرطبیعی کوچک هستند، در حالی که آنوفتالموس عدم حضور یک یا هر دو چشم است. کلوبوما شامل از دست رفتن قطعه‌ای از بافت‌هایی است که ساختار چشم را تشکیل می‌دهند و با توجه به اندازه و محل رخداد در چشم، می‌تواند تظاهرات مختلفی داشته باشد. برآورد شده است کلوبوما عامل ۳ تا ۱۱ درصد از نابینایی در کودکان می‌باشد^۱.

شیوع آنوفتالموس بین ۳ تا ۶ مورد از هر ۱۰۰۰۰۰ مورد تولد زنده و میکروفتالموس و کلوبوم ۱۴ تا ۳۵ از هر ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده می‌باشد^۲. این ناهنجاری‌ها می‌توانند با سندروم‌ها یا ناهنجاری‌های کروموزومی مختلف و انواع اختلالات سیستمیک همراهی داشته باشند^۳. با وجودی که نمی‌توان به طور قطع عامل بروز این بیماری‌ها را تعیین نمود، اما عوامل ژنتیکی و محیطی را در بروز آن‌ها دخیل دانسته‌اند. علاوه بر اختلالات کروموزومی، جهش در برخی ژن‌ها را نیز عامل بروز این بیماری‌ها می‌دانند: مانند NAA10^۴ Meis1^۵ SOX2 and PAX6^۶،^۷ VSX2^۸. اما هنوز نمی‌توان الگوی وراثتی مشخصی را برای این بیماری‌ها ارائه داد. اشکال شدید این بیماری‌ها غیر قابل درمان هستند، اما احتمال می‌رود درمان‌های پزشکی و جراحی در بیماران با میکروفتالمی خفیف کمک‌کننده باشند.

با توجه به احتمال وجود ناهنجاری‌های سیستمیک مختلف با این بدشکلی‌ها و شدت ناتوانایی‌های ناشی از آن، شناخت اختلالات سیستمیک همراه و در صورت لزوم درمان به موقع آن‌ها از اهمیت زیادی برخوردار است^۳. هم‌چنین از آنجا که این اختلالات تکاملی می‌توانند با ناهنجاری‌های کروموزومی مختلفی همراه باشند، شناخت این ناهنجاری‌های کروموزومی می‌تواند به درک ماهیت و علت بروز این ناهنجاری‌ها و نیز در غربالگری و تشخیص قبل از

گستره‌های کروموزومی توسط رنگ گیمسا، بررسی میکروسکوپی کروموزوم‌ها صورت گرفت. اطلاعات حاصل شده از آزمایشات و معاینات در فرم اطلاعاتی تهیه شده ثبت گردید.

یافته‌ها

مطالعه حاضر روی ۲۶ بیمار (۱۵ دختر و ۱۱ پسر) مبتلا به آنوفتالموس، میکروفتالموس، کلوبوم که طی سال‌های ۹۳ و ۹۴ به مرکز چشم‌پزشکی الزهرا زاهدان مراجعه کردند، انجام شد. میانگین سن بیماران ۳ سال با حداقل ۳ ماه و حداکثر ۱۰ سال بود. این ۲۶ بیمار از ۲۱ خانواده بودند که در ۱۷ خانواده هر کدام یک فرزند مبتلا و در ۴ خانواده بیش از یک فرزند مبتلا وجود داشت. از میان این ۴ خانواده نیز در ۳ مورد ۲ فرزند مبتلا و در یک مورد ۳ فرزند مبتلا وجود داشت. با اخذ شرح حال از والدین مشخص شد از ۲۱ زوج، در ۸ زوج (۳۸ درصد) نسبت خانوادگی وجود داشت و فرزندان مبتلا در این ۸ خانواده حاصل ازدواج فامیلی بودند. هم‌چنین در تمامی ۴ خانواده‌ای که بیش از یک فرزند مبتلا وجود داشت، پدر و مادر نسبت فامیلی با هم داشتند. از میان ۲۶ بیمار، ۲ بیمار مبتلا به آنوفتالموس، ۸ بیمار میکروفتالموس، ۱۲ بیمار کلوبوم و ۴ بیمار میکروفتالموس و کلوبوم بودند.

از بین ۱۲ بیماری که تنها به کلوبوم مبتلا بودند، در ۹ بیمار کلوبوم در یک محل آناتومیک و در ۳ بیمار در دو محل آناتومیک وجود داشت. از ۹ بیماری که کلوبوم در یک محل داشتند ۵ مورد کلوبوم عنبیه، ۲ مورد کلوبوم پلک و ۲ مورد کلوبوم شبکیه داشتند و از ۳ بیماری که کلوبوم در دو محل داشتند ۲ مورد در عنبیه و شبکیه و یک مورد کلوبوم در شبکیه و دیسک اپتیک وجود داشت (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی محل آناتومیک ابتلا به کلوبوم

محل کلوبوم	تعداد (درصد)
عنبیه	۵ (۴۱٫۷)
پلک	۲ (۱۶٫۷)
شبکیه	۲ (۱۶٫۷)
عنبیه + شبکیه	۲ (۱۶٫۷)
دیسک اپتیک + شبکیه	۱ (۸٫۲)

از میان ۴ بیماری که هم‌زمان مبتلا به میکروفتالموس و کلوبوم بودند، یک مورد میکروفتالموس و کلوبوم عنبیه، یک مورد

چشمی و معاینه اتاق قدامی و خلفی و وجود انحراف چشمی، تحت معاینات سیستمیک و ارزیابی اعضا مختلف بدن از نظر وجود یا عدم وجود ناهنجاری سر و صورت، عضلانی-اسکلتی، سیستم عصبی و ادراری-تناسلی و قلبی قرار گرفتند.

در این بررسی، به اختلالات سر و صورت به وجود Mandibular Hypoplasia، Micrognathia، Craniosynostosis، شکاف کام، شکاف لب، ناهنجاری در شکل گوش خارجی، وجود Tag Skin در لاله گوش توجه شد. در ارزیابی عضلانی-اسکلتی نیز به مواردی مانند سینداکتیلی (Syndactyly)، براکی‌داکتیلی (Brachydactyly)، پلی‌داکتیلی (Polydactyly)، اسپانیا بیفیدا (Spina Bifida) دقت شد. در ارزیابی سیستم عصبی به وضعیت تکامل یا تاخیر تکامل عصبی، وجود فلج مغزی، عقب‌افتادگی ذهنی، میکروسفالی، هیدروسفالی، ناهنجاری اعصاب جمجمه‌ای (کرانیال)، ناهنجاری‌های ساختاری مغز توجه شد. در ارزیابی سیستم ادراری-تناسلی به هیپوسپادیا (Hypospadias)، کریپتورکیدیزم (Cryptorchidism)، فتق اینگوینال، میکروپنیس (Micropenis)، ناهنجاری‌های Utero-vaginal، برگشت ادراری، فقدان کلیه یا اجزای تناسلی توجه گردید.

در صورت نیاز از اقدامات پاراکلینیکی مثل انجام رادیوگرافی‌های ضروری یا آزمایشات تکمیلی بهره گرفته شد. هم‌چنین مشورت با همکاران سایر رشته‌ها از جمله متخصص قلب جهت انجام اکوکاردیوگرافی صورت گرفت. نتایج معاینات سیستمیک در فهرستی که از قبل جهت ثبت اطلاعات تهیه شده بود ثبت گردید.

بعد از انجام معاینات سیستمیک و ثبت نتایج، بیماران جهت انجام کاریوتایپ کروموزوم‌ها به مرکز ژنتیک بیمارستان علی‌اصغر زاهدان ارجاع داده شدند. در صورتی که در یک خانواده بیش از یک فرد مبتلا وجود داشت فقط یکی از آن‌ها تحت کاریوتایپ و آنالیز کروموزومی قرار گرفت.

برای این منظور سلول‌های خون محیطی در محیط کشت سلولی در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷۲ ساعت تکثیر داده شدند. سپس سلول‌ها با محلول $10 \mu\text{g/ml}$ کولسمید به مدت ۴۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد تیمار شدند. در مرحله بعد سلول‌ها به همراه ۱۰ میلی‌لیتر محلول هیپوتونیک کلریدپتاسیم (۰٫۰۷۵ M) به مدت ۲۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شده تا با استفاده از مایع تثبیت‌کننده (یک‌سوم اسیداستیک و دوسوم الکل متیلیک)، تثبیت (فیکساسیون) سلول‌ها انجام پذیرد. پس از لام‌گیری و رنگ‌آمیزی

اسکتلی در بیماران، جز یک مورد سینداکتیلی که در واقع Skin Syndactyly بود، یافته غیرطبیعی دیگری یافت نشد. در مورد اختلالات قلبی در میان بیماران مورد مطالعه در یک مورد Patent Foramen Oval و پرولاپس دریچه میترال بدون نارسایی (Regurgitation) وجود داشت. در ارزیابی اختلالات سیستم عصبی، ۵ بیمار از ۲۶ بیمار (۱۹/۲ درصد) مبتلا به اختلالات مختلف سیستم عصبی بودند که از این میان ۲ مورد میکروسفالی، یک مورد Quadriplegic CP و Cystic Encephalomalacia، و ۲ مورد عقب ماندگی ذهنی و تاخیر تکامل عصبی وجود داشت. در بررسی اختلالات ادراری- تناسلی به جز یک مورد شناخته شده آژنزی کلیه (Renal Agenesis)، اختلال دیگری یافت نشد. همچنین در همین بیمار سابقه مقعد سوراخ نشده هنگام تولد و جراحی به این علت نیز وجود داشت.

میکروفتالموس و کلوبوم شبکیه و ۲ بیمار نیز میکروفتالموس و کلوبوم پلک داشته و مبتلا به سندرم گلدنهار بودند. در مجموع از ۲۶ بیمار، ۶ نفر مبتلا به اختلالات سیستمیک مختلف بودند (۲۳/۱ درصد).

با توجه به این که در خانواده‌هایی که بیش از یک فرزند مبتلا داشتند، فقط در یکی از فرزندان مبتلا کاریوتایپ کروموزومی انجام شد، در نهایت ۲۱ کاریوتایپ صورت گرفت که تمامی این ۲۱ کاریوتایپ‌ها طبیعی بوده و فاقد ناهنجاری کروموزومی مانند تریزومی و منوزومی و جابجایی و حذف و اضافه بودند. در ارزیابی ناهنجاری‌های سر و صورت در ۳ نفر از بیماران، اختلالات مورد نظر یافت شد (۱/۲ درصد). یک مورد مبتلا به شکاف کام و شکاف لب بود و در ۲ مورد Hemifacial Microsomia و نیز ناهنجاری شکل گوش خارجی و Ear Tag وجود داشت که مبتلا به سندرم گلدنهار بودند. در بررسی ناهنجاری‌های عضلانی-

جدول ۲- توزیع فراوانی انواع اختلالات سیستمیک

تعداد	نوع اختلال
۱	ناهنجاری‌های سیستم عصبی: CP و انسفالوپاتی سیستمیک
۲	میکروسفالی
۲	عقب ماندگی ذهنی
۱	ناهنجاری‌های سر و صورت: شکاف کام و شکاف لب
۲	Hemifacial Microsomia و ناهنجاری گوش خارجی
۱	ناهنجاری‌های قلبی: پرولاپس میترال و PFO
۱	ناهنجاری‌های عضله- اسکتلی: Syndactyly
۱	ناهنجاری‌های سیستم ادراری- تناسلی: Renal Agenesis

بیماری که کلوبوم تنها داشتند، دارای اختلال سیستمیک نبودند. جهت مقایسه فراوانی وضعیت طبیعی و غیرطبیعی (وجود ناهنجاری سیستمیک) بین دو گروه فوق، از آزمون دقیق فیشر استفاده شد که نتایج تفاوت آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان داد ($P=0.017$).

بحث

در مطالعه حاضر که بر روی ۲۶ بیمار مبتلا به آنوفتالموس، میکروفتالموس و کلوبوم صورت گرفت، در مجموع ۶ نفر (۲۳ درصد) مبتلا به اختلالات سیستمیک مختلف بودند که این میزان در میان بیماران مبتلا به آنوفتالموس یا میکروفتالموس ۴۲/۹

از بین اختلالات مختلف، اختلالات سیستم عصبی با ۱۹/۲ درصد بیش‌ترین شیوع و پس از آن، اختلالات سر و صورت با ۱۱/۲ درصد رتبه دوم را از نظر میزان فراوانی در بین بیماران داشتند. همچنین اختلالات سیستم ادراری- تناسلی و قلبی و عضلانی- اسکتلی هر کدام در ۳/۸ درصد بیماران مورد مطالعه یافت شدند. این در حالی است که هیچ یک از بیماران از نظر اختلالات کروموزومی دارای کاریوتایپ غیرطبیعی نبودند.

تمامی ناهنجاری‌های سیستمیک در بیمارانی وجود داشت که مبتلا به آنوفتالموس یا میکروفتالموس یا میکروفتالموس و کلوبوم بودند و در واقع ۶ نفر از این گروه ۱۴ نفره، مبتلا به اختلالات سیستمیک بودند (۴۲/۹ درصد)، در حالی که هیچیک از ۱۲

نتایج متفاوتی حاصل گردد.

در بررسی‌های انجام شده در این تحقیق، تمامی ناهنجاری‌های سیستمیک در بیمارانی وجود داشت که مبتلا به آنوفتالموس یا میکروفتالموس یا میکروفتالموس و کلوبوم بودند و در واقع ۶ نفر از این گروه ۱۴ نفره، مبتلا به اختلالات سیستمیک بودند (۴۲/۹ درصد)، در حالی که هیچ‌یک از ۱۲ بیماری که فقط کلوبوم داشتند، دارای اختلال سیستمیک نبودند. مقایسه فراوانی وضعیت طبیعی و غیرطبیعی (وجود ناهنجاری سیستمیک)، نتایج تفاوت آماری معنی‌داری را بین دو گروه بیماران نشان داد ($P=0/017$).

با توجه به وجود این تفاوت معنادار در فراوانی اختلالات سیستمیک در مبتلایان به کلوبوم با مبتلایان به آنوفتالموس و میکروفتالموس به نظر می‌رسد بهتر است در مطالعات، دو گروه از بیماران به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گیرند و با توجه به شایع‌تر بودن اختلالات سیستمیک مختلف در بیماران مبتلا به آنوفتالموس و میکروفتالموس، انجام معاینات سیستمیک در تمامی این بیماران با دقت بیشتری صورت گیرد تا در صورت لزوم این اختلالات به موقع تحت درمان قرار گیرند.

مطابق اطلاعات موجود، این مطالعه برای اولین بار در استان سیستان و بلوچستان انجام شده است و به عنوان اولین قدم در راه شناسایی ماهیت این بیماری‌ها در این منطقه جغرافیایی در نظر گرفته می‌شود. نبود ناهنجاری‌های کروموزومی در مبتلایان به آنوفتالموس یا میکروفتالموس احتمال وجود اختلالات مولکولی در این دسته از بیماران را مطرح می‌نماید. بدیهی است تکمیل این تحقیق با بررسی‌های گسترده‌تر بر روی تعداد بیشتر بیماران میسر می‌گردد.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر از بین اختلالات مختلف، اختلالات دستگاه عصبی بیش‌ترین شیوع را در بین بیماران مورد مطالعه داشت. پس از آن اختلالات کرانیوفاسیال در رتبه دوم قرار گرفت و همچنین اختلالات دستگاه ادراری و قلبی و عضلانی- اسکلتی نیز در بیماران مورد مطالعه یافت شدند و هیچ کدام از بیماران از نظر اختلالات کروموزومی دارای کاریوتایپ غیرطبیعی نبودند. پیشنهاد می‌گردد برای تمامی بیماران مبتلا به آنوفتالموس و میکروفتالموس، مشاوره با متخصص اطفال از نظر بررسی اختلالات سیستمیک همراه صورت گیرد تا در صورت وجود اختلال، به موقع تشخیص و تحت درمان قرار گیرد.

درصد بود. همچنین در مطالعه حاضر، اختلالات سیستم عصبی مرکزی با ۱۹/۲ درصد بیش‌ترین شیوع را در بیماران مورد مطالعه داشت. پس از آن اختلالات سر و صورت با ۱۱/۲ درصد رتبه دوم را از نظر میزان فراوانی در بین بیماران داشت. اختلالات دستگاه ادراری- تناسلی و قلبی و اسکلتی- عضلانی هر یک در ۳/۸ درصد بیماران مورد مطالعه یافت شدند و هیچ‌یک از بیماران از نظر اختلالات کروموزومی دارای کاریوتایپ غیرطبیعی نبودند. البته بررسی کاریوتایپ خون محیطی قادر به تشخیص ریزحذف‌ها نمی‌باشد و بدین منظور باید از بررسی‌های سیتوژنتیک مولکولی کمک گرفت.

در مطالعه‌ای که در انگلستان صورت گرفت. اختلالات سر و صورت شایع‌ترین اختلال بود و پس از آن، اختلالات قلبی عروقی و گوارشی در رتبه‌های بعدی قرار داشتند^{۱۰}. در مطالعه‌ای در فرانسه، در ۲۵ درصد بیماران اختلالات کروموزومی وجود داشت و شایع‌ترین اختلالات همراه نیز عبارت بودند از: اختلالات عضله- اسکلتی و قلبی- عروقی و مغزی^{۱۱}. در مطالعه‌ای در سوئد، ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به آنوفتالمی و میکروفتالمی دارای اختلالات کروموزومی بودند^{۱۲}. در مطالعه‌ای که در آلمان صورت گرفت، ۶۹ درصد بیماران دارای اختلالات سیستمیک همراه اختلالات عصبی بوده و ۴۵ درصد آن‌ها اختلالات کروموزومی داشتند که شایع‌ترین آن‌ها سندرم داون بود^{۱۳}. در مطالعه استرالیا، شایع‌ترین اختلال در مبتلایان به آنوفتالموس اختلالات عصبی بود، در حالی که در سایر بیماران اختلالات ادراری تناسلی از شیوع بیش‌تری برخوردار بود^{۱۴}.

شایع‌ترین اختلالات سیستمیک در مطالعه ما، با بعضی از این مطالعات مشابه می‌باشد^{۱۳،۱۴} که مانند مطالعه ما شایع‌ترین اختلالات عصبی بود ولی فراوانی این اختلالات در مطالعه ما به وضوح کم‌تر از این مطالعات بود.

در اکثر مطالعات صورت گرفته روی بیماران مبتلا به آنوفتالموس و میکروفتالموس، ناهنجاری‌های کروموزومی از شیوع قابل ملاحظه‌ای برخوردار بودند. در مطالعه حاضر با وجود سابقه ازدواج فامیلی والدین در ۳۸ درصد موارد، هیچ ناهنجاری کروموزومی در بیماران یافت نشد. این نتیجه به طور محدود در برخی مطالعات دیگر نیز حاصل شد^{۱۵،۱۶}.

البته باید خاطر نشان کرد، تعداد بیمارانی که در این مطالعات تحت بررسی قرار گرفته‌اند بیش‌تر از مطالعه ما بود و شاید با ادامه این مطالعه در سال‌های آینده بر روی تعداد بیش‌تری از بیماران

منابع

1. Kelberman D, Lily Islam, Jörn Lakowski, et al. Mutation of SALL2 causes recessive ocular coloboma in humans and mice. *Human molecular genetics* 2014;23:2511-2526.
2. Tucker S, Jones B, Collin R. Systemic anomalies in 77 patients with congenital anophthalmos or microphthalmos. *Eye* 1996;10:310-314.
3. Verma AS, FitzPatrick DR. Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:47.
4. Esmailpour T, Riazifar H, Liu L, et al. A splice donor mutation in NAA10 results in the dysregulation of the retinoic acid signalling pathway and causes Lenz microphthalmia syndrome. *J Med Genetics* 2014;51:185-196.
5. Marcos S, et al. Meis1 coordinates a network of genes implicated in eye development and microphthalmia. *Development* 2015;142:3009-3020.
6. Matsushima D, Heavner W, Pevny LH. Combinatorial regulation of optic cup progenitor cell fate by SOX2 and PAX6. *Development* 2011;138:443-454.
7. Manuel M, Prall T, et al. Overexpression of Pax6 results in microphthalmia, retinal dysplasia and defective retinal ganglion cell axon guidance. *BMC developmental biology* 2008;8:1.
8. Reis LM, Khan A, Kariminejad A, et al. VSX2 mutations in autosomal recessive microphthalmia. 2011.
9. Slavotinek AM. Eye development genes and known syndromes. *Molecular genetics and metabolism* 2011;104:448-456.
10. Shah SP, Taylor A, Sowden J, et al. Anophthalmos, microphthalmos, and typical coloboma in the United Kingdom: a prospective study of incidence and risk. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:558-564.
11. Stoll C, Alembik C, et al. Associated malformations among infants with anophthalmia and microphthalmia. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2012;94:147-152.
12. Källén B, Tornqvist K. The epidemiology of anophthalmia and microphthalmia in Sweden. *European journal of epidemiology* 2005;20:345-350.
13. Burck U, Brönneke J, Held K. Congenital malformations in the area of the eye and their significance in the diagnosis of major syndromes and in genetic counseling. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1983;183:22-27.
14. Skalicky SE, et al. Microphthalmia, anophthalmia, and coloboma and associated ocular and systemic features: understanding the spectrum. *JAMA ophthalmology* 2013;131:1517-1524.
15. Yu C, Zhengmao H, Jingzhi L, et al. Clinical and genetic features of a dominantly-inherited microphthalmia pedigree from China 2009.
16. Ventura P, Debarba RB, Zago B, et al. Clinical anophthalmia and coloboma associated with systemic malformations: etiology and ophthalmologist-patient relationship. *Revista Brasileira de Oftalmologia* 2015;74:396-399.