دو فصلنامه طب جنوب
دانشگاه علوم پزشكي و خدمات بهداشتي درماني بوشهر
سال هفتم، شماره ۲، صفحه ۱۲۲- ۱۲۷ (اسفند۱۳۸۳)

اپيدميولوژي ژنتيكي سندروم دان در ايران*

دكتر منوچهر شريعتي**

دانشيار بخش ژنتيک، دانشكده پزشكي، دانشگاه علوم پزشكي بوشهر

چكيده :

سندرم دان شايع ترين و شناخته ترين اختلال غير طبيعي كروموزومي انساني است كه شيوع ۰/۱۳ درصد دارد. تريسومي كروموزم ۲۱ به صورت آزاد يا ترانس لوكه است. براي اشكار نمودن اپيدميولوژي اين سندروم، ۵۴۵ بيمار داراي كاريوتيپ غير طبيعي مرتبط با سندروم دان كه طي سال هاي ۱۳۴۴ تا ۱۳۸۳ توسط نگارنده مورد بررسي قرار گرفته بودند، بازنگري شد. رنگ آميزي متداول بين سال هاي ۱۳۴۴ تا ۱۳۵۲ روش كلاسيک گيمسا بود و از سال ۱۳۵۲ به بعد از روش هاي باندينگ Q و G استفاده شده است (در سطح ۳۵۰ تا ۴۰۰ باند). فراواني تريسومي آزاد كروموزوم شمارة ۲۱ به صورت كامل ، موزائيسم و ترانس لوكه به ترتيب ۷۷/۵ ، ۱۸/۰ و ۴/۵ درصد بود.نسبت مذكر به مؤنث ۱/۳۴ بود. متوسط سن مادران بيماران ۲۹/۰۳ سال (ميانه ۲۷ سال) بود. اين مقدار براي پدران ۳۴/۶ سال (با ميانه ۳۳ سال) بود. اين مطالعه نشان مي دهد كه ميانگين سن مادران ايراني ۶ سال كمتر از متوسط كشورهاي غربي است.

واژگان كليدي: سندروم دان، تريسومي آزاد ۲۱، كاريوتيپ، اپيدميولوژي ژنتيكي

---

* اين پروژه با بودجه و امكانات مركز پژوهشهاي سلامت خليج فارس انجام گرديده است.

** بوشهر، خيابان معلم، دانشگاه علوم پزشكي، مديريت پژوهشي تلفن ۲۵۲۸۵۸۷-۰۷۷۱ ص.پ: ۳۶۳۱

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-12]

مقدمه

سندروم دان شايع ترين غير طبيعي كروموزومي نوزادان در سراسر جهان است كه فراواني آن در اين گروه ۰/۱۳ درصد است(۱). شناسايي باليني اين سندروم در سال ۱۸۶۶ توسط دكتر دان و توصيف دقيق باليني آن توسط وي و فراواني سندروم دان در اجتماعات مختلف و توجه به احتمال ژنتيک بودن آن از حدود سالهاي ۱۹۳۰ به بعد سبب گرديد كه پروفسور لوژون فرانسوي (۲) در سال ۹-۱۹۵۸ با مطالعه ۹ كودک مبتلا به اين سندروم وجود تريسومي كروموزم ۲۱ را به عنوان علت ژنتيكي پيدايش سندرم دان به اثبات برساند و در حقيقت رشته سيتوژنتيک باليني متولد گردد .

وجود رابطه بين سن مادر و پيدايش فرزند مبتلا به سندروم دان با مطالعه سن مادران در عده اي از مبتلايان سندروم دان در سال ۱۹۳۲ مورد بررسي پن روز Penrose و همكارانش قرار گرفت (۳) و مطالعات پس از آن هم نشان داد كه با افزايش سن مادر در هنگام حاملگي شانس پيدايش جنين داراي تريسومي ۲۱ نيز افزايش مي يابد به طوري كه متوسط سن مادران مطالعه شده تا سال هاي دهه ۷۰ بين ۳۵ تا ۳۸ سال تعيين گرديد.

مجموعه اين مطالعات سبب گرديد كه از حدود سالهاي ۱۹۷۰ به بعد منحني رابطه موجود بين سن مادر و پيدايش تريسومي ۲۱ در تمام كتب كلاسيک سيتوژنتيک و بيماريهاي اطفال ارائه گردد و حتي در چاپ ششم كتاب ژنتيک پزشكي تامسون سال ۲۰۰۲ و بيماري هاي داخلي هريسون چاپ سال ۲۰۰۴ عينا اراده گردد(۴).

در كشور ما و در خاورميانه نخستين آزمايشگاه سيتوژنتيک پزشكي و باليني در سال ۱۳۴۴ توسط نگارنده تاسيس گرديد (۵) و اولين بيماري هم كه مورد مطالعه اين جانب قرار گرفت و توسط استاد دكتر قريب معرفي گرديد يک پسر بچه ۱۰ ساله مبتلا به سندروم دان بود كه گزارش علمي آن در بهمن ماه ۱۳۴۴ در كنفرانس ساليانه بيماريهای كودكان ارائه گرديد و سپس در مجله دانشكده پزشكي هم به چاپ رسيد (۶).

از آذرماه سال ۱۳۴۴ تا فروردين ماه سال ۱۳۸۳ در بين ۶۵۰۰ مورد تجزيه كروموزومي انجام شده توسط نگارنده تعداد ۷۶۳ مورد نوزادان يا اطفال مشكوک به سندروم دان مورد آزمايش و بررسي كاريوتيپي قرار گرفتند كه از اين ميان تعداد ۵۴۵ نفر داراري تريسومي كروموزوم شماره ۲۱ بودند كه در اين گزارش متوسط و ميانگين سن مادران و پدران آنها در هنگام تولد گزارش مي گردد كه با متوسط و ميانگين هاي گزارش شده براي مبتلايان به سندروم دان در كشورهاي اروپايي يا آمريكايي تفاوت قابل ملاحظه اي دارد و نشان مي دهد كه در يک برنامه كشوري سلامت ژنتيكي Genetic Health و براي انجام تشخيص قبل از تولد غير طبيعي هاي عمده كروموزومي كه در آمريكا و اروپا سن ۳۸ – ۳۵ سال در نظر گرفته شده است . حداقل در كشور ما و شايد اساسا در منطقه خاورميانه بايست سن انجام آزمايش تشخيص قبل از تولد غير طبيعي هاي كروموزومي را به ۳۰ – ۲۹ سال كاهش داد .

مواد و روش كار

از آذر ماه ۱۳۴۴ كه اولين مورد سندروم دان در ايران با تجزيه كروموزومی خون يک بيمار ۱۰ ساله مورد بررسی كروموزومی و اپيدميولوژيكی توسط نگارنده قرار گرفت (۵). تا فروردين ۱۳۸۲ جمعا ۷۶۳ مورد كشت براي تعيين كاريوتيپ نوزادان ، كودكان و يا افراد مشكوک به دارا بودن سندروم دان توسط نگارنده در آزمايشگاه سيتوژنتيک دكتر شريعتي انجام شده است.

از بيماران بر حسب شرايط سنی و جسمی آنان يک تا پنج سانتي متر مكعب خون وريدي در مجاورت هپارين اخذ و كشت گرديد (۶). بين سالهاي ۱۳۴۴ تا ۱۳۴۸ از روش كشت گلبولهاي سفيد جدا شده از گلبولهاي قرمز و بر اساس دستور العمل مورد Moorhead (۷) استفاده گرديد و پس از آن از طريقه كشت مجموعه خون به روش قطره اي (WBC) استفاده شد . محيط كشت مصرفي بين سالهاي ۱۳۴۴ تا ۱۳۵۲ محيط ۱۹۹ ساخت Difco و از سال ۱۳۵۲ تا سال ۱۳۵۵ محيط

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-12]

RPMI1640 و از سال ۱۳۵۶ تا سال ۱۳۶۴ از محیط اختصاصی MARZY و M & M و یا محیط McCoy,5A و از سال ۱۳۶۵ تا کنون از محیط اختصاصي Mccoy5A بوده است. به این محیط ها حسب مورد ۱۵ تا ۲۵ درصد سرم اضافه گردیده است . سرم مصرفي بین سالهاي ۱۳۴۴ تا ۱۳۴۸ سرم انسان $HSAB^+$ تهیه شده توسط نگارنده و از سال ۱۳۴۸ تا ۱۳۵۷ سرم انسان $HSAB^+$ و یا سرم جنین گاو (FCS) ساخت Difco و از سال ۱۳۵۸ به بعد انحصارا سرم جنین گاو (FCS) محصول Gibco یا FLOW یا Sigma بود .

جهت تحریک میتوزي از PHA ساخت Difco یا Gibco و PWM ساخت Gibco یا Sigma استفاده شده است و براي توقف تقسیم در مرحله متافاز از کلسیمید ساخت Ciba و یا Sigma استفاده گردید.

مدت زمان کشت نمونه خون ۷۰ ساعت و مدت تاثیر کلسیمید ۲ تا ۶ ساعت بود و براي ثابت کردن سلولها از محلول کارنوي تازه استفاده شد. لام ها به روش Air-drying تهیه و رنگ آمیزي متداول بین سال هاي ۱۳۴۴ تا ۱۳۵۲ روش کلاسیک گیمسا بود و از سال ۱۳۵۲ به بعد از روش هاي باندینگ Q و G استفاده شده است (در سطح ۳۵۰ تا ۴۰۰ باند).

در هفت مورد برای بررسی موزائیسم از کشت کوتاه مدت سلولهای مغز استخوان نیز استفاده گردیده است .

براي مطالعه کروموزومي تعداد ۳۵ میتوز مناسب در زیر میکروسکوپ انتخاب و به دقت شمارش و مطالعه گردید و سپس از هر بیمار یک حلقه فیلم (۳۶ عکس) گرفته شده و از بین میتوزها تعداد ۱۰ میتوز چاپ و کاریوتیپ گردید. از سال ۱۳۵۸ به بعد به علت اشکالات ناشی از شرایط جنگ تحمیلی تعداد عکس هاي گرفته شده از هر بیمار از ۳۶ عدد به ۱۲ عدد کاهش داده شد و کاریوتیپ ۵ سلول تهیه گردید. براي انجام کاریوتیپ از دستور العمل هاي کنگره هاي دنور ، شیکاگو ، لندن ، پاریس و سرانجام دستور العمل هاي ISCN (۸) استفاده گردید.

نتایج

از تعداد ۷۶۳ بیمار مشکوک به سندروم دان بررسي شده توسط نگارنده که توسط بیش از ۱۲۰ نفر از همکاران پزشک و متخصص از سراسر ایران به اینجانب معرفی شدند تعداد ۵۴۵ بیمار داراي کاریوتیپ غیر طبیعي مرتبط با سندروم دان بودند. که از این میان ۴۱۷ بیمار داراي تریسومي آزاد کروموزوم شماره ۲۱ به صورت کامل (۷۷/۵ درصد) و تعداد ۹۹ نفر دارای انواع موزایسم کروموزومی (۱۸ درصد) و تعداد ۲۹ نفر (۴/۵ درصد) دارای انواع ترنسلوکیشن کروموزوم ۲۱ به کروموزوم های شماره های ۱۴ ، ۱۵ و ۲۱ بودند. فراواني انواع کاریوتیپ غیر طبیعي مرتبط با سندروم دان به تفکیک جنس در جدول یک نشان داده شده است.

سن ۳۲۸ نفر از مبتلایان به سندروم دان در هنگام تعیین کاریوتیپ زیر یکسال و سن ۱۹۶ نفر آنها کمتر از ۶ شش ماه (حداقل سن بیماران ۱ روز و حداکثر سن آنها ۲۸ سال) بود.

از نظر نسبت جنسی بیماران تعداد ۳۱۲ نفرشان (۵۷/۲۴ درصد) از جنس مذکر و تعداد ۲۳۳ نفرشان (۴۲/۷۶ درصد) از جنس مونث بودند (نسبت مذکر به مونث برابر ۱/۳۴).

جدول ۱) فراواني کاریوتیپ هاي غیر طبیعي مرتبط با سندروم دان به تفکیک جنس در ایران

	مذکر	مونث	کل
آزاد و کامل	*(۵۷/۶) ۲۴۰	(۴۲/۴) ۱۷۷	(۷۷/۵) ۴۱۷
ترانسلوکه	(۴۸/۳) ۱۴	(۵۱/۷) ۱۵	(۱۸/۰) ۲۹
موزائیسم	(۵۲/۵) ۵۲	(۴۷/۵) ۴۷	(۴/۵) ۹۹
کل	(۵۶/۱) ۳۰۶	(۴۳/۹) ۲۳۹	(۱۰۰) ۵۴۵

* اعداد بصورت (درصد) تعداد مي باشند.

سن مادران بیماران داراي کاریوتیپ غیر طبیعي مرتبط با سندروم دان۷/۷ ± ۲۹/۰۳ سال (میانه ۲۷ سال) و سن پدران بیماران داراي کاریوتیپ غیر طبیعي مرتبط با سندروم دان نیز ۹/۲ ± ۳۴/۶ سال (میانه ۳۳ سال) بود.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-12]

متوسط سن مـادران در هنگـام تولـد بيمـارانی کـه دارای تريسومی آزاد و کامل کرومـوزومی ۲۱ بـوده انـد ۲۹/۰۷ سال و متوسط سن پدران در هنگام تولد ۳۴/۰ سال بود .

بحث

وجود رابطه بين سن مادر در هنگـام حـاملگي و پيـدايش سندروم دان از حدود سال ۱۹۰۹ مورد توجه شـاتل ورث Shuttleworth (۹) قـرار گرفـت و در سـال ۱۹۳۲ بـا گزارش پن روز Penrose (۳) کـه در آن افـزايش قابـل ملاحظه اي بين بالا بودن سن مادر در هنگـام حـاملگي و بـالا رفـتن ضـريب پيـدايش جنـين سـندروم دان را در مطالعات گسترده خود مشاهده و گـزارش نمـود، ابعـادي جهـاني گرفـت . بعـد از اينکـه در سـال ۱۹۵۹ وجـود تريسومي کروموزوم ۲۱ به عنوان عامل پيـدايش سـندروم دان توسط لوژون (۲) به اثبات رسيد و سپس انواع تـرنس لوکيشـن و موزائيسـم هـم در مبتلايـان بـه سـندروم دان مشاهده و گزارش شد (۱۰). مطالعـات زيـادي در مراکـز مختلف در مورد رابطه سن مادر و سـندروم دان انجـام و منتشر گرديد که اکثر آنها موید وجود رابطه مستقيمي بـين افزايش سن مـادر و افـزايش ضـريب تولـد فرزنـد داراي سندروم دان بود(۱۱). اما نگارنده از همـان آغـاز کـار در سال ۱۳۴۴ (۱۹۶۵) متوجه گرديـد کـه در کشـور مـا بـر خلاف گزارش هاي منتشر شده توسط منـابع غربـي اکثـر مبتلايان به سندروم دان زائيده مـادران بـالاي ۳۵ الـي ۳۸ سال نيستند. اما وجود چند مـورد محـدود نمـي توانسـت موید اين نظر در آن زمان باشد و لذا مطالعه گسترده تعداد چندصد مورد سندرم دان مورد توجـه قـرار گرفـت و بـه صورت طرحـي مسـتمر از سـال ۱۳۵۵ بـه مرحلـه اجـرا درآمد. بر اساس نتايج حاصل از مطالعه ۵۴۵ بيمـار مبـتلا به سندروم دان که کاريوتيپ آنها تائيد کننده سـندروم دان است و به ويژه با توجه به مطالعه دقيق آماري سن مادران و پـدران تعـداد ۴۱۷ بيمـار داراي تريسـومي کامـل آزاد کروموزومي ۲۱ مشخص است که در کشـور مـا متوسـط سن مادران در هنگام حـاملگي ۶ سـال کمتـر از رقـم ۳۵ سال کشورهاي غربي بوده و دقيقا ۲۹/۰۷ سال مي باشد .

در بررسـي آمارهـاي منتشـره از کشـورهاي آسـيايي و خاورميانه مشاهده گرديد که در يک گزارش از هند که در سال ۲۰۰۱ و توسط جايوتي Jyotty منتشر شده اسـت و در آن ۸۲۵ بيمار مبتلا به سندروم دان مورد بررسـي قـرار گرفتند متوسط سن مادران ۳۰/۳۴ سـال گـزارش گرديـده است (۱۲).

و در گـزارش ديگـري کـه اخيـراً از هنـد در سـال ۲۰۰۴ توسط کاوا Kava بـر روي ۳۰۱ بيمـار کاريوتيـپ شـده منتشر شده است متوسط سن مادران ۲۶/۸ سال اعلام شده است که حتي از سن ۲۹/۰۷ ما نيز کمتر است (۱۳) .

از طرفي در گزارش دکتر مختار از مصر که در سال ۲۰۰۳ و با مطالعه ۶۷۳ بيمار مبتلا بـه سـندروم دان منتشـر شـد متوسط سن مادران ۳۸/۲ سال اعلام گرديـد (۱۴). آسـتت Astete از شيلي هم در سال ۱۹۹۱ با مطالعه سن مـادران تعداد ۲۵۷ فرد مبتلا به سندروم دان متوسط سن مادران را ۳۴/۱ سال گزارش کرده است (۱۵).

در لبنان بر حسب گزارش سـال ۱۹۹۸ دکتـر زاهـد و بـر روي ۲۸۰ بيمار مبتلا به سندروم دان متوسط سـن مـادران ۳۲/۱۹ بوده است (۱۶).

در گزارش دکتر آوادي از کويت (۱۷) در سال ۱۹۹۰ کـه در آن ۶۳۵ مورد سندرم دان طي سـالهاي ۱۹۸۰ تـا ۱۹۸۶ مورد بررسي قرار گرفته است متأسفانه سن والـدين آنـان ارائه نگرديده است.

در کشور ليبی هم در شمال آفريقا بر اساس گزارش ورمـا Verma در سال ۱۹۹۰ متوسط سـن مـادران ۳۵/۶ سـال می باشد . (۱۸)

بنابراين و بر اساس سوابق و آمار موجود مسلم مي گـردد کـه در پيـدايش جنـين هـاي داراي تريسـومي ۲۱ آزاد و حداقل در کشور ما و همچنـين در هندوسـتان بـالا بـودن سن مادران در هنگام حاملگي همان تاثير بـالا بـودن سـن مادران در کشورهاي غربي را ندارد و قطعا عوامل ديگري به جز سن مادران در پيدايش سـندروم دان در ايـران نيـز دخالت موثر دارند .

از طرفي اين مطالعه و مطالعه انجام شده در هندوسـتان و در لبنان نشان مي دهد که براي تعيـين حـداقل سـن لازم

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-12]

براي انجام تشخيص قبل از تولد سندروم دان و اساسا همه غير طبيعي هاي عمده كروموزومي در ايران نبايد به عدد ۳۵ الي ۳۸ رايج در غرب متكي بود و از نظر مسائل مربوط به سلامت ژنتيكي Genetic Health در شرايط ما بايستي اين سن را با يافته هاي آماري در ايران تقليل داد و احتمالا عدد ۳۰ تا ۳۲ را انتخاب نمود .

با توجه به اینکه بیماران مطالعه شده در این تحقیق ۴۰ ساله به صورت کاملا غیرانتخابی از سراسر ایران معرفی شده و مورد بررسی قرار گرفته اند و از طرفی تعداد آنها هم از نظر آماری در مقایسه با آمار بسیاری از کشورها و حتی کشورهای غربی بسیار بالا می باشد بنابراین پائین بودن حداقل ۶ سال متوسط سن مادران در سندروم دان در ایران به عبارت دیگر جوانتر بودن مادران ایرانی به مدت حداقل ۶ سال قطعی و مسلم به نظر رسیده و با آمار متعدد ارائه شده از هندوستان که از نظر نژادی و خصوصیات جمعیتی بسیار شبیه به خصوصیات نژادی و جمعیتی ایران است تطابق کامل دارد .

تشکر و تقدیر

در انجام اين تحقيق گسترده چهل ساله همكاري باليني عده زيادي از همكاران پزشک و متخصصين اطفال ، زنان و زايمان ، داخلي و غدد شايان سپاس و تقدير است . زيرا اكثريت بيماران مطالعه شده در اين تحقيق توسط اين همكاران از سراسر ايران به اينجانب معرفي شده اند و مورد آزمايش تجزيه كروموزومي و تهيه كاروپوتيپ قرار گرفتند . فهرست اسامي همه انها خود نياز به چند صفحه نام دارد كه متاسفانه به علت محدوديت جا اجبارا بايد از آن صرف نظر كرد اما يادآوري نام چند نفر از كساني كه تعداد زيادي از مبتلايان به سندروم دان را به اينجانب معرفي كردند لازم و ضروري است . به ويژه بايد از جنابان آقايان و خانمها دكترها : قريب ، حكيميان ، مولوي ، زنگنه ، مظفريان ، پيرنيا ، گوگاني ، حقيقي ، مدني ، كبيري ، مصطفوي ، پژوهي ، نخجواني ، اقصي ، خاتمي ، لاريجاني ، كيهاني ، رمضان زاده ، سيادتی ، مرشد ، نيلفروشان ، عسكری ، كرباسی ، سالاريان ، مرنديان ، مرندی ، عزيزی ، فرهودی ، غفرانی ، آشتيانی پور ، بهادری ، عظيمي ، مدرسي ، رودنشين و نبي پور صميمانه تشكر گردد . همچنين بايد از كمک هاي آزمايشگاهي خانمها اشرف شريفي ، ناهيد يادگاري ، رويا ديانت ، زهرا حميدي ملايري ، ساقي وزيري ، فريده فرزان فر و آقاي علي اميري هم كه طي سالهاي ۱۳۴۸ تا ۱۳۷۷ مرا صميمانه مساعدت كردند و همه آنها هم كارهاي آزمايشگاهي سيتوژنتيک پزشكي را زير نظر اينجانب فراگرفته و به خوبي هم از عهده آموزش برآمدند تشكر و سپاسگزاري نمايم . همچنين از مساعدت هاي رايانه ای خانم دكتر پازوكی و خانم مانا رسائی و خانم حمادی در تايپ اين مقاله صميمانه تشكر مي كنم . انجام اين تحقيق گسترده در ايران با كمک هاي موثر مالي موسسه سرطان دانشگاه تهران و همچنين مساعدت هاي مركز پژوهش هاي سلامت خليج فارس وابسته به دانشگاه علوم پزشكي بوشهر صورت گرفته است .

References :

1. Iliyasu Z,Gilmour WH ,Stone DH . Prevalence of Down syndrome in Glasgow, 1980-1996. Health Bull (Edinb) 2002;60:20-26 .
2. Lejuene J, Turpin MR, Gauiter M .Etude des chromosomes de neuf enfants mongolins. Cont Rend Acad Sci 1959;248:1721-1722 .
3. Penrose LS . The relative effects of paternal and maternal age in mongolism .J Genet 1933;27:219-224 .
4 .Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF . Genetics in Medicine. 6th ed. New York: W. B. Saunders, 2002, 158
5. Shariaty M. Chromosomal studies in Iran during 1965-1969.report of 122 cases. Second Iranian Genetics Congress ,Tehran 1970, 123-131.
6.Shariaty M. Down syndrome in Iran. J Gener Med Tehran Uni 1967; 14:325-331.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-12]

7. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, et al. Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood .Exp Cell Res 1960;20:613-616.
8. ISCN. An International System For Human Cytogenetic Nomenclature. Mitelman F(ed). S.Karger-Basel,1995
9. Shuttleworth GE . Mongolism imbecility . Br Med J 1909 ; 2 :661-665 .
10.Gorlin RJ. Classical chromosome Disorders .In: Yunis JJ (ed). New chromosomal syndromes. Academic Press, 1977, 74-79.
11 . Verma IC, Mathews AR ,Faghih A, et al. Cytogenetic analysis of Down syndrome in Libya . Indian J Pediatr 1990 ;57 :245-248.
12. Jyothy A, Kumar KS, Mallikarjuna GN, et al . Parental age and the origin of extra chromosome 21 in Down syndrome . J Hum Genet. 2001 ;46 :347-350.
13. Kava MP, Tullu MS, Muranja MN. Down syndrome: clinicical profile from India. Arch Med Res 2004,35:31-35.
14. Mokhtar MM, Abdol Aziz AM, Nazmy NA. Cytogenetic profile in down syndrome in Alexandria, Egypt. East Med Health J 2003, 9:37-44.
15. Astete C , Youlton R , Castillo S, et al. Clinical and cytogenetic analysis of 257 cases of Down syndrome. Rev Chil Pediatr 1991 ;62 :99-102.
16.Zahed L, Megarbane A. A cytogenetic register of down syndrome in Lebanon.Commun Genet1998;1:84-89.
17 . Awadi SA ,Farag TI , Teebi AS, et a . Down Syndrome in Kuwait. Am J Hum Genet 1990;7: 87-88 .
18.Verma IC ,Mathew S, Elango R ,Shukla A. Cytogenetic studies in Down syndrome. Indian Pediatr 1991;28 :991-996.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-12]