

ناهنجاری‌های کروموزومی در مردان نابارور آزواسپرمی و اولیگواسپرمی

پریسا کلانتری، گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه تهران

حوری سپهری، گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه تهران

محمدتقی اکبری، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زهرا اوسطی آشتیانی، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

فرخنده بهجی، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Chromosomal Anomalies in infertile Azoospermic and Oligospermic Men

ABSTRACT

In this study, chromosome analyses were performed on 70 infertile Azoospermic and Oligospermic (<20 million/ml) men, and also cultures of peripheral blood lymphocytes by high resolution banding method were analysed as well.

It is revealed 8(11.43 percent) men with chromosomal abnormality. There were 31.4 percent patients with azoospermia and 68.6 percent with oligospermia from several thousands to 20×10^6 million/ml and their duration of infertility was at least 2 years. All patients with numerical chromosome anomalies had azoospermia and the most frequent anomaly was 47, XXY chromosomal constitution (Klinefelter's syndrome), found in 8.57 percent of patients. We found that Chromosomal anomalies found in this study were sex chromosome anomalies and an increased rate of numerical chromosomal abnormalities was among men with azoospermia.

As a conclusion, we suggest that all men with azoospermia be considered for cytogenetical evaluation.

Key words: Chromosomal anomalies, Cytogenetics, Male infertility.

چکیده

اسپرماتوزن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در این پژوهش، بررسی‌های کروموزومی بر روی ۷۰ مرد نابارور آزواسپرمی و اولیگواسپرمی (شمارش اسپرمی کمتر از ۲۰ میلیون در میلی‌لیتر) انجام گرفت.

حدود ۱۰ الی ۱۵ درصد از کل ازدواج‌ها نابارور هستند که علت آن در نیمی از موارد مربوط به مرد می‌شود. موضوع ناباروری و ارتباط آن با عوامل ژنتیکی بسیار پیچیده است. عوامل متعددی وجود دارند که

دخالت کرده و باعث ایجاد ناهنجاری‌های کروموزومی می‌گردند. برخی از این ناهنجاری‌ها به ارث می‌رسند، در حالی که برخی بصورت de novo در سلولها بروز می‌کنند و نتیجه آن کاهش در بوجود آوردن اسپرم و یا بوجود آوردن اسپرم‌هایی است که دارای ترکیب کروموزومی غیرمتعادلی هستند و این اختلال گاه در حدی است که از وقوع لقاح جلوگیری می‌کند و در صورتی هم که لقاح انجام بگیرد، از آنجایی که از لحاظ کروموزومی غیرمتعادل و غیر پایدار است، یا منجر به سقط جنین می‌گردد و یا به تولد نوزادی با ناهنجاری‌های کروموزومی منجر می‌گردد (۲).

هدف از این پژوهش تعیین ماهیت و میزان ناهنجاری‌های کروموزومی در مردان نابارور آزواسپرمی و اولیگواسپرمی می‌باشد. امروزه، با پیشرفت تکنیکها و ابزار مولکولی پیشرفته، نقش عوامل ژنتیکی در ناباروری، اهمیت ویژه و قابل توجهی یافته است و از آنجایی که در مقوله "ناهنجاری‌های کروموزومی مردان نابارور" در کشور ما تاکنون هیچ پژوهش دقیقی انجام نگرفته است و پژوهش‌های انجام گرفته نیز بصورت پراکنده و بدون توجه به اطلاعات پرونده‌ای بیماران و روش‌های متنوع در کلینیکهای سیتوژنتیک انجام شده، اجرای این پژوهش ضروری بنظر می‌رسید.

مواد و روش‌ها

نمونه‌های مورد بررسی

در این بررسی، بطورکلی ۷۰ بیمار نابارور آزواسپرمی و اولیگواسپرمی از بخش IVF بیمارستان میرزا کوچک‌خان و بخش IVF بیمارستان شریعتی جمع‌آوری شدند. حدود ۷۳ درصد از این بیماران، از شهرهایی به غیر از تهران مراجعه نموده بودند. بیماران پژوهش حاضر با توجه به تعریف ناباروری، نابارور محسوب می‌گردند، زیرا همه آنها پس از دو سال مقاربت‌های بدون جلوگیری و منظم، حامله نشده بودند.

بررسی‌های کروموزومی پس از کشت دادن لنفوسیت‌های خون محیطی انجام شده و روش نواریندی با قدرت تفکیک بالا (High-Resolution banding) مورد استفاده واقع گردید.

اختلالات کروموزومی در ۸ (۱۱/۴۲ درصد) مورد بدست آمد. از این تعداد، ۳۱/۴ درصد از مردان آزواسپرمی بوده و ۶۸/۶ درصد از آنها اولیگواسپرمی هستند که شمارش اسپرمی آنها از چند صد هزار تا ۲۰ میلیون اسپرم در میلی‌لیتر را شامل می‌گردد. طول مدت ناباروری در مردان مورد مطالعه حداقل ۲ سال است. تمامی بیمارانی که دارای اختلالات کروموزوم‌های جنسی هستند، آزواسپرمی بوده و بیشترین میزان اختلالات ۴۷ کروموزومی را، ترکیب کروموزومی XXY (سندرم کلاین فلتر) بخود اختصاص می‌دهد که در ۸۵/۷ درصد از کل بیماران مورد مطالعه یافت شد. میزان اختلالات کروموزومی بدست آمده در این پژوهش ۱۱/۴۲ درصد می‌باشد. از طرفی، تمامی اختلالات کروموزومی بدست آمده در پژوهش حاضر در کروموزوم‌های جنسی بوقوع پیوسته است همچنین تمامی بیمارانی که دارای اختلالات کروموزومی عددی هستند، آزواسپرمی می‌باشند.

با توجه به یافته‌های این مطالعه، پیشنهاد می‌شود تمام مردان مبتلا به آزواسپرمی مورد بررسی سیتوژنتیکی قرار گیرند

مقدمه

حدود ۱۰ الی ۱۵ درصد از کل ازدواجها نابارور هستند و علت ناباروری تقریباً در نیمی مربوط به مرد و در نیمی دیگر مربوط به زن می‌گردد (۱).

موضوع ناباروری و ارتباط آن با عوامل ژنتیکی بسیار پیچیده است. عوامل متعددی وجود دارند که اسپرماتوزن را تحت تأثیر قرار می‌دهند. یکی از این عوامل شناخته شده، عواملی هستند که در گامتوزن

امکان سنتز DNA مجدداً به سلول داده می‌شود و سپس در هنگامی که بیشترین سلول‌ها در مرحله پروفاز انتهایی یا متافاز ابتدایی هستند، عمل برداشت (با اضافه کردن کلشی‌سین) را انجام می‌دهند و تقسیمات سلول‌ها را در این مراحل مطلوب متوقف می‌کنند.

پس از بدست آوردن گستره‌های کروموزومی بر روی لام‌ها، از نواریندی (banding) کروموزوم‌ها برای شناسایی و بررسی انواع ناهنجاری‌های کروموزومی استفاده شد. از نواریندی (Giemsa)G برای بررسی کروموزومی تمامی بیماران نابارور استفاده کردیم و از نواریندی (Constitutive heterochromatin banding)C و رنگ‌آمیزی (Nuclear Organizer Region staining)NOR در مواقعی که ضروری بنظر می‌رسید، استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج بدست آمده از بررسی کروموزومی مردان نابارور در جدول ۱ ارائه شده است. در بیماران آزواسپرمی، ۷ مورد اختلالات کروموزومی بدست آمده است که ۱۰ درصد از کل جمعیت مردان نابارور را شامل می‌گردد. از این ۷ مورد، ۵ مورد آن کلاین فلتر (۴۷,XXY) بوده (۷/۱۴) درصد از کل جمعیت مردان نابارور مورد مطالعه) و یک مورد آن نیز موزائیک کلاین فلتر (۴۷,XXY/۴۶,XY) (۱/۴۲) درصد از کل جمعیت مردان نابارور مورد مطالعه) می‌باشد که در کل ۸/۵۷ درصد از کل جمعیت مردان نابارور مورد مطالعه را تشکیل می‌دهد. یک مورد اختلال کروموزومی یافت شده که ذکر گردید همگی در مردان آزواسپرمی بوده و از نوع اختلالات کروموزومی عددی می‌باشند. همچنین، تمامی اختلالات عددی بدست آمده در پژوهش حاضر، در کروموزوم‌های جنسی بوقوع

ناباروری همه آنها نیز از نوع اولیه می‌باشد. میانگین سنی مردان نابارور مورد مطالعه ۳۴/۴ است که دامنه آن ۴۲ سال بوده و حداکثر آن ۶۲ و حداقل آن ۲۰ می‌باشد.

از مجموعه بیماران نابارور، ۳۱/۴ درصد (۲۲ نفر) آزواسپرمی، ۱ نفر اولیگواسپرمی، ۲۴/۳ درصد (۱۷ نفر) اولیگوآستنواسپرمی (دارای اختلال در تعداد و تحرک اسپرمها)، ۱ نفر اولیگوتراتواسپرمی (دارای اختلال در تعداد و شکل اسپرمها) و ۴۱/۴ درصد (۲۹ نفر) اولیگوآستنوتراتواسپرمی (دارای اختلال در تعداد، تحرک و شکل اسپرمها) می‌باشند. به این ترتیب گروه مردان اولیگوآستنوتراتواسپرمی بیشترین تعداد افراد (۲۹ نفر) را شامل می‌گردد.

روش مطالعه

نمونه‌های خون بیماران را (که بصورت هیپارینه خونگیری شده‌اند) از بیمارستان به آزمایشگاه منتقل کرده و آنها را در محیط کشت کامل Ham's F-10 کشت می‌دهیم. سپس آنها را در داخل انکوباتور 37°C می‌گذاریم. روشی که در بررسی کروموزومها انجام دادیم، روش نواریندی با قدرت تفکیک بالا (High-Resolution banding) با استفاده از محلول تایمیدین (Thymidine) (غلظت ۱۴/۹mg/ml) می‌باشد. هدف از نواریندی با قدرت تفکیک بالا، بدست آوردن کروموزومهای بلندتر و بانوارهای بیشتر است و به این ترتیب میزان قدرت تفکیک (Resolution) و دقت و حساسیت بررسی‌های کروموزومی نیز افزایش می‌یابد. در این روش، تقسیمات سلولهای لنفوسیت خون را توسط یک ماده همزمان کننده تقسیمات سلولی (مهارکننده همانندسازی DNA) متوقف کرده (توسط اضافه کردن محلول تایمیدین به محیط کشت) و سپس با آزادسازی یکباره سلولها و قرارگرفتن مجدد سلولها در چرخه سلولی (با خارج ساختن تایمیدین از محیط کشت)

در حالیکه این میزان در مردان نابارور اولیگواسپرمی دارای شمارش اسپرمی ۵-۰ (میلیون در میلی لیتر) به ۱/۴۲ درصد (۱۲/۵) از کل اختلالات کروموزومی) و در مردان اولیگواسپرمی با شمارش اسپرمی بیشتر از ۵ (میلیون در میلی لیتر) به صفر کاهش می یابد.

بیشترین اختلال کروموزومی بدست آمده در پژوهش حاضر سندرم کلاین فلتر می باشد. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می شود، از ۱۰ درصد اختلالات کروموزومی که در مردان آزواسپرمی یافت شده بود، ۸/۵۷ درصد آنها به مردان کلاین فلتر تعلق دارد و بعبارتی دیگر ۸۵/۷ درصد از کل مردان نابارور آزواسپرمی مبتلا به سندرم کلاین فلتر هستند.

فرم کلاسیک سندرم کلاین فلتر XXY ، ۴۷ است و پژوهشگران متعددی گزارش کرده اند که حدود ۹۰ درصد موارد کلاین فلتر را بخود اختصاص می دهد و در پژوهش حاضر ۸۳/۴ درصد از کل موارد کلاین فلتر را بخود اختصاص داده است و فرم موزائیک آن ($46,XY/47,XXY$) می باشد که طبق نظر پژوهشگران متعددی (۱ تا ۷)، ۱۰ الی ۲۰ درصد موارد را بخود اختصاص می دهد که در پژوهش حاضر، ۱۶/۶ درصد از موارد را شامل می گردد.

بیماران نابارور کلاین فلتر بررسی شده در این پژوهش، همگی آزواسپرمی، دارای بیضه های کوچک (Microtestes)، قد بلند، ژنیکوماستی بوده و

پیوسته است. در مردان اولیگواسپرمی تنها یک مورد اختلال کروموزومی ($q11.2q11.2$) $XY,del(q11.2)$ ، ۴۶ بدست آمده است که یک اختلال ساختاری محسوب گردیده و ۱/۴۲ درصد از کل ناهنجاری های کروموزومی را بخود اختصاص می دهد. در کل، اختلالات کروموزومی یافت شده در مردان آزواسپرمی و اولیگواسپرمی ۱۱/۴۲ درصد می باشد (اشکال ۱ تا ۶).

جدول ۱- ناهنجاری های بدست آمده از بررسی کروموزومی ۷۰ مرد

نابارور آزواسپرمیک و اولیگواسپرمیک

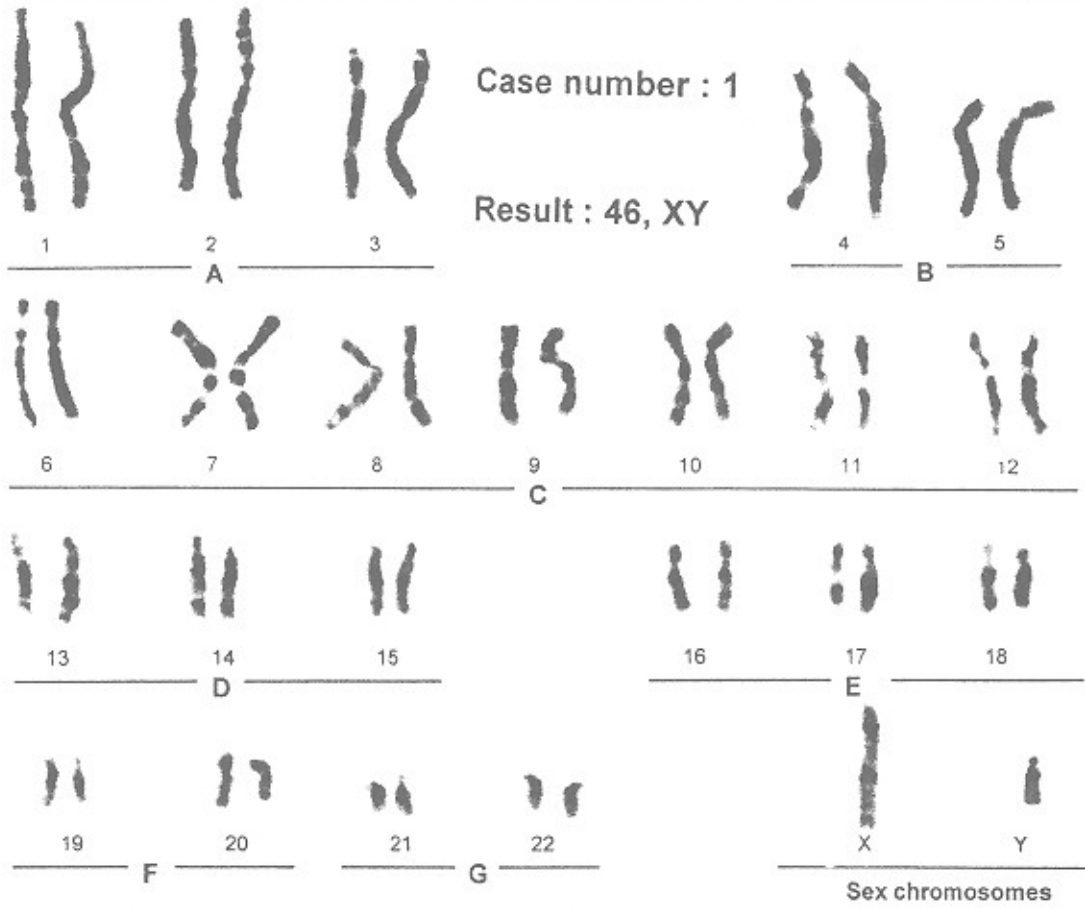
شمارش اسپرمی (میلیون در میلی لیتر)

اختلالات کروموزومی در کل	تعداد	درصد	۰-۵	عددی
	۵	۷/۱۴	۵	۴۷,XXY
	۱	۱/۴۲	۱	۴۷,XXY(۵۰)/۴۶,XY(۵۰)
جمع	۶	۸/۵۷		
	۱	۱/۴۲	۱	۴۵,X(۳۰)/۴۶,XY(۷۰)
جمع	۷	۱۰		
ساختاری				
	۱	۱/۴۲	۱	۴۶,XY,del(Y)(q11.2q11.2)
جمع	۸	۱۱/۴۲		

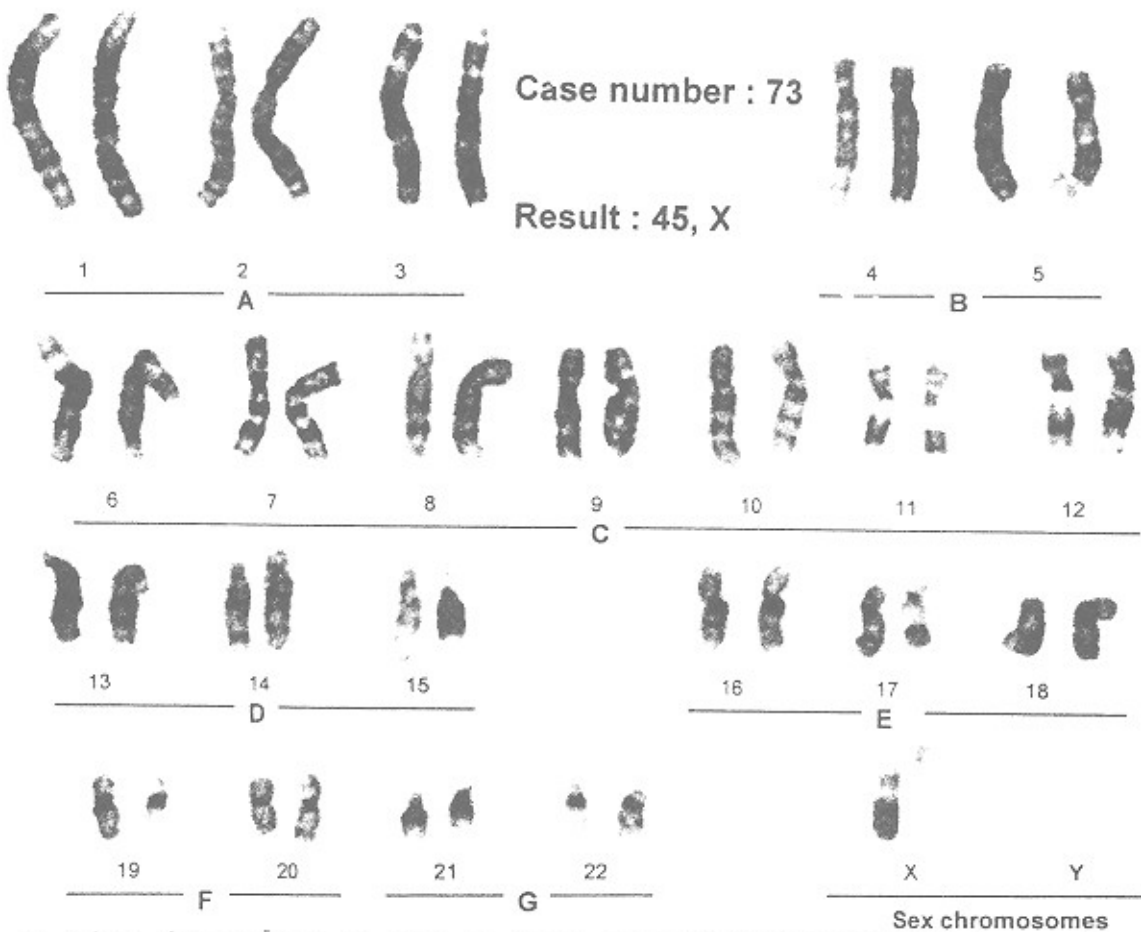
میزان اختلالات کروموزومی بدست آمده ۱۰ درصد (۸۷/۵) درصد از کل اختلالات کروموزومی) است،

جدول ۲- مقایسه میزان مردان کلاین فلتر (در کل جمعیت آزواسپرمیک) در پژوهش Chandley و پژوهش حاضر

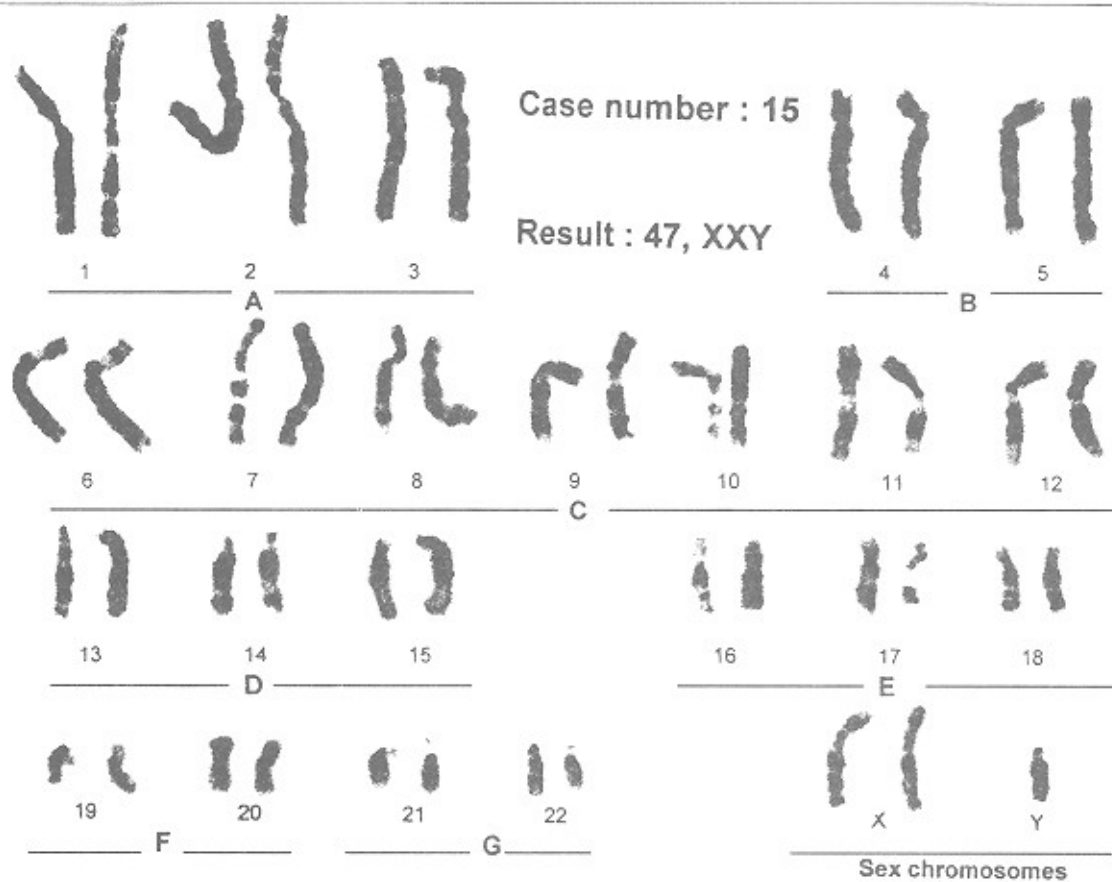
پژوهش	درصد اختلالات کروموزومی در جمعیت مردان نابارور آزواسپرمیک	درصد مردان کلاین فلتر در جمعیت مردان نابارور آزواسپرمیک	درصد مردان کلاین فلتر در کل جمعیت مردان نابارور آزواسپرمیک (در ۱۰۰ نفر)
پژوهش Chandley et al. (۴)	۱۵/۴	۱۲/۹	۸۳/۷۶
پژوهش حاضر	۱۰	۸/۵۷	۸۵/۷



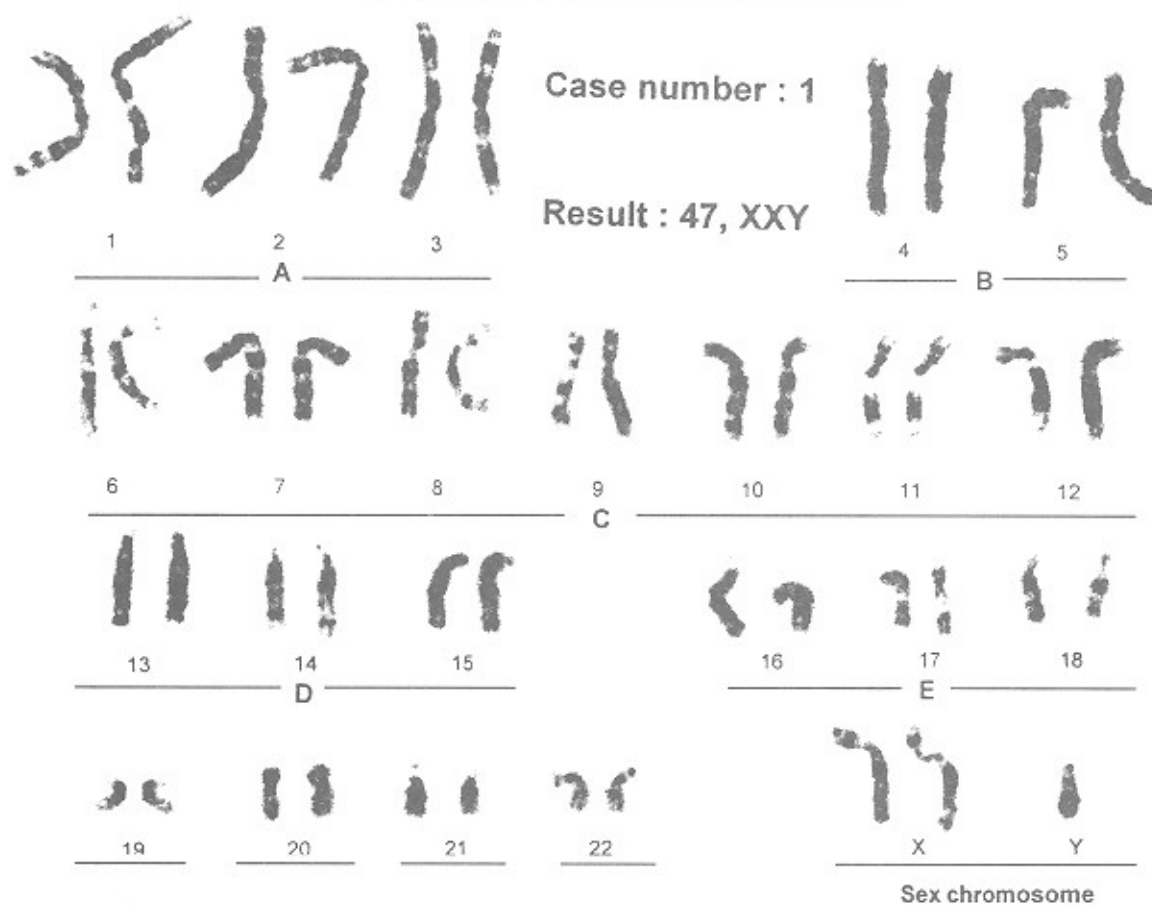
شکل ۳- کاریوتیپ بیمار مزواتیک کلاین فلتر [46,XY(50)/47,XXY(50)] (نوار بندی G) که کاریوتیپ دودمان سلولی 46,XY آن در این شکل ملاحظه می‌شود.



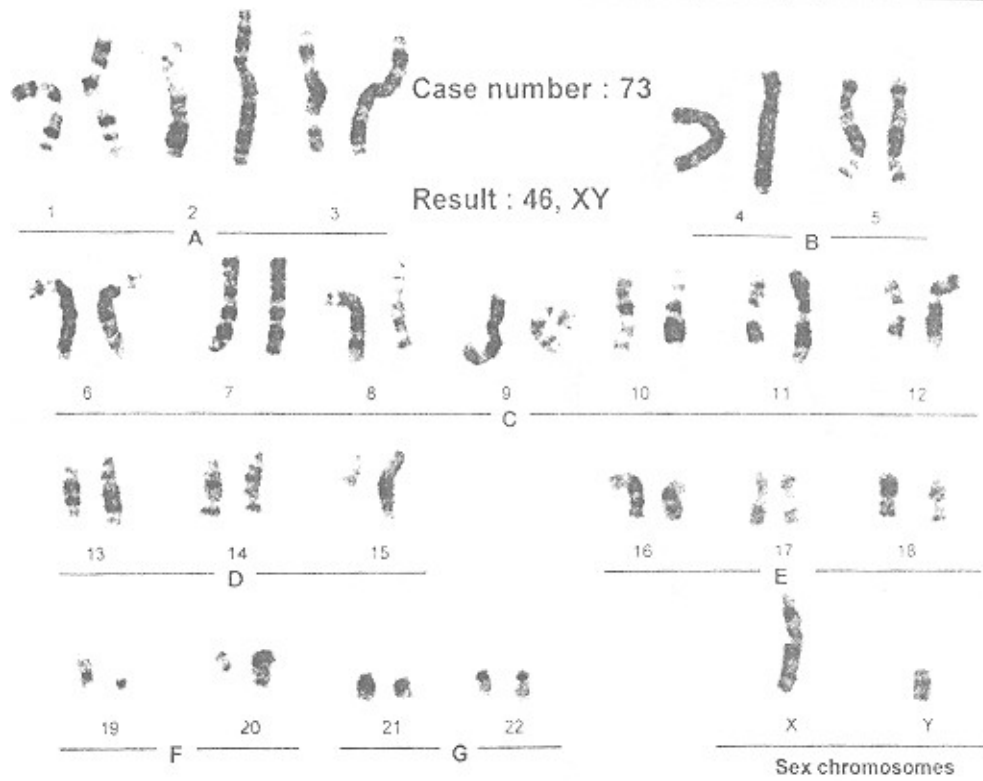
شکل ۴- کاریوتیپ بیمار مزواتیک [46,XY(70)/45,X(30)] (نوار بندی G) که کاریوتیپ دودمان سلولی 45,X آن در این شکل ملاحظه می‌شود.



شکل ۱- کاریوتیپ فرد مبتلا به سندرم کلاین فیلتر (نوار بندی G)

شکل ۲- کاریوتیپ بیمار موزائیک کلاین فیلتر $47,XXY[50]/46,XY[50]$ (نوار بندی G) که کاریوتیپ دودمان سلولی $47,XXY$ آن در این شکل

ملاحظه می‌شود.



شکل ۵- کاریوتیپ بیمار موزائیک کلاین فلتر [46,XY(70)/45,X(30)] (نوار بندی G) که کاریوتیپ دودمان سلولی 46,XY آن در این شکل ملاحظه می‌شود.



شکل ۶- گستره متافازی بیماری با ترکیب کروموزومی 46,XY,del(y)(q11.2 q11.2) (نوار بندی G)

اسپرماتوزنر است. بطور کلی، بیماران با ترکیب کروموزومی ۴۵,X/۴۶,XY/۳۰ درصد خود نشان می دهند. در بیمار مورد مطالعه، ۳۰ درصد متافازها در وضعیت ۴۵,X و ۷۰ درصد متافازها در وضعیت ۴۶,XY گزارش شدند.

بیمار نابارور دیگری که دارای اختلال کروموزومی از نوع ساختاری است، دارای ترکیب کروموزومی (۱۱.۲ q ۱۱.۲) del(Y)(۴۶,XY) می باشد و جزو گروه مردان نابارور اولیگواسپرمی (از نوع شدید و با شمارش اسپرمی ۲۰۰۰۰۰ اسپرم در میلی لیتر) قرار دارد. این بیمار ۳۵ ساله، با فدی بسیار کوتاه و دندانهایی فوق العاده خراب می باشد.

ما در سطح مطالعات سیتوژنتیکی متوجه حذف نسبتاً بزرگی در منطقه Yq۱۱ شدیم (فقط یک نوار باریک یوکروماتینی در بازوی بلند کروموزوم Y قرار دارد) که این منطقه یوکروماتینی بوده و از آنجایی که فاقد هرگونه نواربندی می باشد، تعیین منطقه دقیق حذف و پیدا کردن مناطق شکست در سطح سیتوژنتیک امکان پذیر نبود.

جدول ۴، نتایج و مطالعات پژوهشگران را در مورد میزان ناهنجاری های کروموزومی مردان نابارور در نواحی مختلف جهان نشان می دهد. حداقل اختلالات کروموزومی بدست آمده ۲/۲ درصد (مطالعات Chandley و همکاران (۲۲)) و حداکثر ۸/۹ درصد (Tiepolo و همکاران (۱۳)) در کل مردان نابارور، ۱۴ درصد (Hendry و همکاران (۱۲)) در مردان نابارور با شمارش اسپرمی کمتر از ۲۰ میلیون در میلی لیتر و ۱۵/۴ درصد در مردان آزواسپرمی (Chandley و همکاران (۱۲)) می باشد. سهم قابل توجهی از نوسانهای میزان ناهنجاری های کروموزومی در سرناسر نقاط جهان به روش تحقیق، تعداد نمونه ها، فاکتورهای انتخاب نمونه و... مربوط است. درصد اختلالات بدست آمده در پژوهش حاضر ۱۱/۴۲ درصد می باشد (جدول ۴).

صفات ثانویه جنسی در این افراد بطور کامل ظهور نکرده است. بیوپسی بیضه در مورد تمامی این بیماران، هیالینیزه شدن لوله های منی ساز، آتروفیه شدن بیضه ها و فقدان اسپرماتوزنر را نشان می دهند.

اطلاعات هورمونی مربوط به ۴ بیمار کلاین فلتر، مورد بررسی قرار گرفت و نتایج آن در جدول ۳ ذکر شده است. میانگین میزان FSH، ۴۴/۰۷ MIU/ml بدست آمده که نسبت به دامنه (range) طبیعی که ۸-۲ MIU/ml می باشد، افزایش قابل توجهی را نشان می دهد. متوسط میزان LH، ۲۸/۵۲ MIU/ml بدست آمد که نسبت به دامنه طبیعی که ۱۰-۵ MIU/ml است، افزایش قابل توجهی را نشان می دهد و نهایتاً متوسط میزان تستوسترون، ۴/۷۶ nmol/l بدست آمده که کاهش قابل ملاحظه ای را نسبت به دامنه طبیعی ۱۰-۳۵ nmol/l نشان می دهد.

جدول ۳- بررسی میزان هورمون های LH,FSH و تستوسترون (T) در بیماران مبتلا به سندرم کلاین فلتر

هورمون ها	متوسط میزان هورمون ها	دامنه طبیعی
FSH	۴۴/۰۷	۸-۲ MIU/ml
LH	۲۸/۵۲	۱۰-۵ MIU/ml
T	۴/۷۶	۱۰-۳۵ nmol/l

طبق نتایج بدست آمده، ترکیب کروموزومی موزائیک [۴۶,XY(۷۰)/۴۵,X(۳۰)] مورد بیمار نابارور دیگری بود که در جمعیت بیماران نابارور آزواسپرمی قرار دارد و ۱/۴۲ درصد از کل بیماران را بخود اختصاص می دهد. این بیمار ۳۵ ساله بوده، آزواسپرمی و با قد کوتاه می باشد (صفت کوتاهی قد، صفتی است که در بسیاری از افرادی که دارای چنین ترکیب کروموزومی هستند، مشاهده شده است). بیوپسی بیضه ها در این فرد مؤید آتروفی شدن بیضه و فقدان

جدول ۴- نتایج بدست آمده از بررسی‌های کروموزومی مردان نابارور در سرتاسر جهان که توسط پژوهشگران متعددی انجام گرفته است.

اختلالات کروموزومی %	تعداد مردان	گروه مردان نابارور مورد مطالعه	منطقه پژوهش	پژوهشگران (سال)
۶/۶	۱۳۶۳	کل مردان نابارور	اوپسالا (سوئد)	Kjessler و همکاران، (۸)۱۹۷۲
۲/۲ ۱۵/۴ ۶	۲۳۷۲	کل مردان نابارور مردان آزواسپرمی مردان نابارور با شمارش اسپرمی < ۲۰ میلیون در میلی‌لیتر	ادینبورگ (انگلیس)	Chandley و همکاران (۴)۱۹۷۹
۱۳	۲۰۲	مردان نابارور با شمارش اسپرمی < ۲۰ میلیون در میلی‌لیتر	بروکسل (بلژیک)	Shoysman و Koulischer (۹)۱۹۷۴
۱۴	۲۰۰	مردان نابارور با شمارش اسپرمی < ۲۰ میلیون در میلی‌لیتر	لندن (انگلیس)	Hindry و همکاران، (۵)۱۹۷۶
۷/۳	۲۲۴۷	کل مردان نابارور	پادویا (شمال ایتالیا)	Tiepolo و همکاران، (۱۴)۱۹۸۱
۷/۳	۳۴۲	مردان ناباروری که حداقل یکی از پارامترهای اسپرمی‌شان طبیعی نباشد	اومه‌آ (Umea) (سوئد)	Abramsson و همکاران (۱)۱۹۸۲
۷/۳	۸۲۰	مردان نابارور با شمارش اسپرمی < ۲۰ میلیون در میلی‌لیتر	بلگراد (یوگسلاوی)	Micic و همکاران (۱۱)۱۹۸۴
۴/۶	۲۰۰۰	کل مردان نابارور	دوسلدورف (آلمان)	Behrend و همکاران (۳)۱۹۹۷
۱۱/۴۲	۷۰	مردان نابارور با شمارش اسپرمی < ۲۰ میلیون در میلی‌لیتر	تهران (ایران)	پژوهش حاضر

بحث

می‌شوند، در حالی که با انجام یک بررسی کروموزومی، لزومی به انجام بسیاری از این روشهای درمانی نخواهد بود.

لزوم انجام بررسی‌های کروموزومی برای مردان نابارور آزواسپرمی توسط Kjessler (۱)، Chandley و همکاران (۲) و Abramsson و همکاران (۳) نیز ارائه شده‌است.

همانطور که در جدول ۲ ملاحظه گردید، در پژوهش Chandley و همکاران (۲) از ۱۵/۴ درصد اختلالات کروموزومی که در مردان آزواسپرمی یافت شده بود، ۱۲/۹ درصد آنها به مردان کلاین فلتر تعلق داشت و بعبارتی دیگر، ۸۳/۷۶ درصد از کل مردان نابارور آزواسپرمی را تشکیل می‌دهد. تعداد مردان کلاین فلتر

از آنجایی که میزان خیلی بالایی از اختلالات کروموزومی در مردان نابارور را مردان آزواسپرمی (مخصوصاً سندرم کلاین فلتر) تشکیل می‌دهند، می‌توان چنین نتیجه گرفت که می‌بایست برای تمامی مردان نابارور آزواسپرمی که به کلینیکهای ناباروری مراجعه می‌کنند، بررسی‌های کروموزومی انجام بگیرد و این امری است که در کشور ما، بعلت عدم اطلاع از اهمیت این مسأله نادیده گرفته می‌شود و صرفاً در موارد بسیار معدودی، بیماران نابارور آزواسپرمی مورد بررسی‌های کروموزومی قرار می‌گیرند و چه بسا بسیاری از بیماران ناباروری که دارای اختلالات کروموزومی هستند، جهت درمان، تحت جراحی‌های متعددی قرار گرفته و هزینه‌های سنگینی را متقبل

تستوسترون ظهور صفات ثانویه جنسی است. میزان و درجه مرد بودن (Virilization) در مورد افرادی که دارای فرمول کروموزومی ۴۵,X/۴۶,XY می‌باشند، به درصد سلولهای ۴۶,XY مرتبط است (۶،۷).

در بیماران مورد مطالعه در پژوهش حاضر، ۳۰ درصد متافازها در وضعیت ۴۵,X و ۷۰ درصد متافازها در وضعیت ۴۶,XY گزارش شده‌اند و بنابراین در این بیمار، بیضه‌ها حضور دارند، اما دیسژنزی (عدم تکامل جنینی) و آتروفی شدن شدید در آنها مشاهده می‌شود. البته قابل ذکر است که کشت لئوسیت‌های خون تعیین کننده اصلی نیست، بلکه کشت سلولهای غدد جنسی و بافت پوست در این افراد اهمیت زیادی دارد که در پژوهش حاضر نمی‌گنجید، اما در منابع متعددی (۲ تا ۱۲) نشان داده شده است که فرمول ژنتیکی، سلولهای لئوسیت خونی با سلولهای غدد جنسی کاملاً متفاوت بوده است.

Vogt و همکاران (۸)، پژوهش جالب توجهی را بر روی بیمارانی نابارور که دارای حذف Yq11 بودند، انجام دادند که در پژوهش حاضر، ما با توجه به نتایج بدست آمده در مطالعه این پژوهشگران، می‌توانیم منطقه احتمالی حذف در Yq11 را تعیین کنیم. این دانشمندان نتیجه گرفته‌اند که مردان ناباروری که دارای حذف در منطقه پروکسیمال (نزدیک به سانترومر) Yq11 هستند، مؤید وجود بیماری، فقط سلولهای سرتولی (Sertoli cell only) است.

مردان ناباروری که دارای حذف در منطقه میانی Yq11 هستند، دارای توفی در اسپرماتوژنز (در مرحله اسپرماتوسیتی) و مردان ناباروری که دارای حذف در منطقه دیستال (دور از سانترومر) Yq11 هستند، تصویری از یک جمعیت هتروژن که از تعداد کمی اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت و اسپرماتید تشکیل شده است را در لوله‌های منی ساز نشان می‌دهند. این مردان دچار اولیگواسپرمی شدید (Severe) می‌باشند،

بدست آمده در پژوهش حاضر فقط کمی بیشتر از نتایج و تعداد مردان کلاین فلتر بدست آمده در تحقیق Chandley و همکاران (۲) است و نزدیکی آن کاملاً مشهود می‌باشد، بنابراین درصد خیلی بالایی از ناهنجاری‌های کروموزومی در مردان آزواسپرمی را کلاین فلترها تشکیل می‌دهند.

همانطور که در جدول ۳ ملاحظه گردید، تغییرات اندوکرینی در بیماران کلاین فلتر، نتیجه منطقی پاتولوژی بیضه‌هاست. تغییرات در ترشح هورمون‌های بیضه‌ای و ناتوانی اپی‌تلیوم لوله‌های منی‌ساز جهت ایجاد سیگنال‌های فیدبکی کافی برای کنترل غلظت FSH می‌تواند توجیهی برای افزایش FSH سرم در این مردان نابارور (آزواسپرمی) باشد. در واقع آسیب لوله‌های منی‌ساز و نتیجتاً سلولهای سرتولی که در داخل آنها قرار دارند، باعث می‌شود که سلولهای سرتولی صدمه دیده، میزان کمتری اینهیبین (inhibin) و سایر استروئیدها را آزاد کنند. در کل، امروزه بسیاری از محققان معتقدند که در اکثر موارد، اختلال عمل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز نسبت به آسیب‌های بیضه‌ای ثانویه است و از آن ناشی می‌شود. هر چقدر این آسیب اپی‌تلیال سمینوفری بیشتر باشد، غلظت FSH بیشتر افزایش می‌یابد و مطالعات دانشمندان بیانگر وجود یک ارتباط معکوس بین تعداد اسپرماتوگونیوم‌های لوله سمینوفر و غلظت FSH سرم است. در کل، افزایش میزان FSH سرمی در مردان آزواسپرمی و اولیگواسپرمی شدید، نمایانگر اپی‌تلیوم سمینوفری است که دچار هیپواسپرماتوژنز شدیدی (Sever Hypospermatogenesis) شده است (۴،۵).

چنانچه در جدول ۳ مشاهده می‌شود، میزان LH افزایش یافته و میزان تستوسترون کاهش شدیدی را نشان می‌دهد. همچنین، بعلت کاهش ترشح تستوسترون در این بیماران، صفات ثانویه جنسی همانند توزیع موها بر روی سینه و صورت، ظهور نمی‌کند، زیرا چنانچه می‌دانیم، یکی از اعمال

در حالی که در دو وضعیت اول، بیماران آزواسپرمی هستند.

از آنجایی که بیمار مورد مطالعه در پژوهش حاضر، تنها دارای شمارش اسپرمی ۲۰۰۰۰۰ اسپرم در میلی‌لیتر بوده و بیوسپی بیضه در این فرد نیز نشان دهنده وجود یک جمعیت هتروژن از تعداد معدودی اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرماتید و اسپرم می‌باشد، می‌توان این بیمار را در گروه سوم مردان مورد مطالعه در پژوهش Vogt و همکاران (۱۹۹۶) قرار داد و از آنجایی که سه وضعیت مزبور در ارتباط با حضور سه لوکوس متفاوت AZF (Azoospermic factor) بنام‌های AZFa، AZFb، AZFc می‌باشد (لوکوس‌های متعددی که اسپرماتوژنز را کنترل می‌کنند و اختلال در عمل یا حذف آنها منجر به آزواسپرمی یا اولیگواسپرمی شدید می‌گردد)، می‌توان اذعان داشت که بیمار مورد مطالعه ما دارای حذف نسبتاً بزرگی در Yq۱۱ است که شامل AZFc می‌گردد. از طرفی دیگر، این فرد دارای قدی بسیار کوتاه و دندانهای فوق‌العاده خراب می‌باشد که توجیه این فنوتیپ‌ها به این ترتیب است که ژن‌های تعیین‌کننده اندازه قد و طول دندان در منطقه Yq۱۱ قرار دارند (البته ژن‌های کنترل‌کننده طول قد در نواحی متعددی از ژنوم قرار گرفته‌اند). ژن مسئول طول قد (رشد سلولی) را CGY (Cell Growth Chromosome) و ژن مؤثر بر روی اندازه دندان را TSY (Tooth Size Y Chromosome) نامیده‌اند (۱۰، ۹).

این دو ژن به احتمال بسیار زیاد در این فرد حذف شده‌اند و این فنوتیپ‌ها تأییدی بر وجود در منطقه Yq۱۱ می‌باشند و با بررسی‌های مولکولی می‌توان

منطقه دقیق حذف را در این بیمار یافت. همانطور که در جدول ۴ ملاحظه شد، میزان ناهنجاری‌های کروموزومی در پژوهش حاضر، در مقایسه با نتایج مطالعات Chandley و همکاران ۶ درصد (۴)، Koulischer و Schoysman ۱۳ درصد (۱۱) و Hendry و همکاران ۱۴ درصد (۱۲) گزارش شده است. این محققین، همگی مانند پژوهش حاضر بر روی مردان نابارور با شمارش اسپرمی کمتر از ۲۰ میلیون مطالعه کرده‌اند. نتایج کار ایشان، معقول بنظر می‌رسد و به این ترتیب نتایج بدست آمده از تحقیق حاضر بسیار نزدیک به برآوردهای حاصله از تحقیقات انجام شده در سایر کشورهای جهان می‌باشد. قابل ذکر است که این پژوهش همچنان ادامه دارد و با افزایش تعداد بیماران مورد بررسی، با دقت بیشتری می‌توان انواع ناهنجاری‌ها و میزان آنها را ارائه داد.

سپاسگزاری

از آقای امید نصیحی هرندی که در تمامی مراحل مخصوصاً فتمیکروسکوپی و تهیه عکس‌ها تلاش فراوانی نموده‌اند، سپاس می‌نمایم. همچنین از خانم دکتر فیروزه اکبری اسبق در تهیه بیماران نابارور و ارائه راهنمایی‌های با ارزش و خانم فریبا سلامی که در تمامی مراحل آزمایشگاهی مارا باری دادند کمال تشکر را داریم. در انتها از کلیه پرسنل محترم گروه ژنتیک و گروه آسیب‌شناسی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران و بخش IVF بیمارستان میرزا کوچک‌خان که در انجام این پژوهش نهایت لطف و همکاری را داشته‌اند، صمیمانه قدردانی و تشکر می‌نمایم.

منابع

- 1- Kjessler B, In Durchon M (ed). Fecondite et sterilité du male 1972: 205-225.
- 2- Chandley, A C. The Chromosomal basis of human infertility. British Medical Bulletin 1979;35(2): 181-186.
- 3- Abramsson L, Beckman G, Duchek M, et al. Chromosomal aberrations and male infertility. The journal of Urology 1982;128: 52-53.
- 4- Levalle O A, Zylbersztein C, et al. Serum luteinising hormone pulsatility and intratesticular testosterone and estradiol concentrations in idiopathic infertile men with high and normal follicle stimulating hormone serum concentrations. Human Reproduction 1994;9(5): 781-787.
- 5- Hudson B, Baker H, Eddie L, et al. Bioassays for inhibin: a critical review. J Reprot Fertil 26 (suppl) 1979: 17-23.
- 6- Rosenberg C, Frota-Pessoa O, Ulanna-Morgante A M, et al. Phenotypic spectrum of 45,X/46,XY individuals. Am J Med Genet 1987; 27: 553-559.
- 7- Ayuso M C, Bello A, et al. Cytogenetic and clinical findings in ten 45,X/46,XY patients. Clin Genet 25 1984: 336-340.
- 8- Vogt P H. Human Y Chromosome function in male germ cell development. Advances in Developmental Biology 4 1996: 191-257.
- 9- Yunis E, Garcia-Conti F L, Torres de Caballero O M . Yq deletion, Aspermia, and short stature. Hum Genet 1977; 39: 117-122.
- 10- Simpson J. Genetics in obstetrics and gynecology. Second Edition W B, Saunders Company 1992.
- 11- Koulischer L, Schoysman R. Chromosomes and human infertility: Mitotic and meiotic Chromosome studies in 202 consecutive male patients. Clin Genet 1974; 5: 116.
- 12- Hendry E F, Polane Pugh R C B. 200 Infertile males: Correlation of Chromosome, Histological, Endocrine and Clinical Studies. British Journal of Urology 1979;48: 899-908.
- 13- Tiepolo L, Zuffardi O, Fraccaro M, et al. Chromosome abnormalities and male infertility. In: Frajese G, Hafez E S E, Conti G, Fabbrini A, editors. Oligospermia: Recent progress in andrology. Raven Press, New York 1981; 233-245.