



آزمایشگاه ژنتیک
مرکز درمان ناباروری شیراز
دکتر سیروس رستمی

Genetic Causes of Female Infertility

متخصص ژنتیک : دکتر رضا پژومند

علل ژنتیکی
ناباروری در زنان



ژنتیک ناباروری در زنان

- سندرم ترنر
Turner Syndrome
- اختلالات کروموزومی
Chromosomal Aberration
- سندرم X شکننده
Fragile X syndrome



t e a i

ناتوانی یک زوج در باردار شدن پس از یک سال رابطه جنسی بدون جلوگیری از بارداری را طبق تعریف ناباروری می نامند. ناباروری در ۱۵ تا ۲۰٪ از زوج ها دیده می شود.

علل ناباروری می تواند مربوط به زن یا مرد یا هر دو باشد. حدود ۴۰٪ از مشکلات ناباروری مربوط به مردان، ۴۰٪ مربوط به زنان و حدود ۱۰٪ مربوط به هر دو است. در حدود ۱۰٪ از ناباروری زوج ها نیز عامل ناباروری مشخص نیست.

شایع ترین علل ناباروری در زنان

- اختلال در تخمک گذاری
- اختلالات آناتومیکی رحم
- اندومتریوز
- مشکلات دستگاه ایمنی بدن
- مشکلات ژنتیکی

علت های ژنتیکی مختلفی در رابطه با ناباروری در زنان شناسایی شده است. از بین دلایل مختلف ژنتیکی ناباروری در زنان، اختلالات تعدادی کروموزومی نظیر سندرم ترنر و اختلالات ساختاری کروموزومی مانند جابه جایی های کروموزومی و همچنین سندرم X شکننده، از شایع ترین علل ژنتیکی ناباروری در زنان می باشند.

سندرم ترنر Turner Syndrome

یک ناهنجاری کروموزومی است و شایع ترین اختلال کروموزومی در زنان است. زنان مبتلا به این سندرم تنها یک کروموزوم X دارند یا یکی از دو کروموزوم X آنها دچار مشکلات ساختاری از قبیل ایزوکروموزوم بازوی بلند X و یا کروموزوم X حلقوی می باشد.

جنین های دچار سندرم ترنر در معرض خطر بالایی برای مرگ در دوران جنینی قرار دارند، بطوری که اکثریت جنین های مبتلا به این سندرم، خود بخود سقط می شوند. دختران مبتلا به ترنر در اکثر مواقع نابارور هستند، زیرا تخمدان های آنها قادر به تولید تخمک نیست، اما درصد کمی از زنان جوان مبتلا به ترنر (که در بیشتر موارد بیماری به صورت موزایسیسم می باشد) ممکن است دوره کوتاهی از عمرشان بارور باشند. این افراد ظاهری کاملاً زنانه دارند که با قد کوتاه و در برخی مواقع با عدم تکامل صحیح تخمدان (Gonadal Dysgenesis) مشخص می شوند.

مشکلات قلبی - عروقی، سینه پهن و فاصله بیش از حد نوک پستان ها، وجود بخشی پره مانند در قسمت پوست بین گردن و شانه از دیگر

علامت های بیماری می باشد.

سندرم ترنر ممکن است قبل از تولد (Prenatal) و یا در دوران کودکی شناسایی شود. در برخی اوقات تشخیص بیماری در بیمارانی که سندرم ترنر با علامت های خفیف دارند با تاخیر مواجه شده و در دوران بلوغ ممکن است تشخیص صورت پذیرد. در صورت تشخیص دقیق و به موقع بیماری ترنر از آنجاییکه بیماران تحت مراقبت های پزشکی قرار می گیرند، بیماران می توانند تقریباً زندگی همراه با سلامت را داشته باشند. با بررسی کروموزومی نمونه خون بیمار (آزمایش کاریوتایپ) می توان به وجود سندرم ترنر پی برد.

تعدادی از زنان مبتلا به ترنر می توانند با استفاده از تخمک های اهدایی و باروری آزمایشگاهی (مصنوعی) (IVF) حاملگی های موفق داشته باشند.

در برخی از بیماران مبتلا به سندرم ترنر برخی از رده های سلولی به صورت سالم بوده (XX، 46) و تنها اختلال سندرم ترنر در درصدی از سلول های آنها مشاهده می گردد و ممکن است

جنین یا اختلالات کروموزومی شدید (عدم بالانس ماده ژنتیکی)، جنین قبل از آگاهی مادر به بارداری سقط می‌گردد. بنابراین در موارد سقط مکرر و یا ناباروری انجام آزمایش کاریوتایپ حتماً به زوجین توصیه می‌گردد. با توجه به اینکه اکثریت گامت‌های این افراد از لحاظ ژنتیکی نامتعادل هستند بنابراین انجام PGD (تشخیص ژنتیکی بیماری‌های جنین پیش از انتقال به رحم مادر) با روش array CGH برای این افراد بسیار کمک‌کننده است و می‌تواند فرد را صاحب فرزند نماید.

علامت‌های بالینی آنها خفیف‌تر شده و تنها علامت اختلال نارسایی زودرس تخمدان (POI) وجود داشته باشد. تنها ۱۰٪ از زنانی که مبتلا به سندرم ترنر هستند قاعدگی خواهند داشت، در مقابل ۴۰٪ از زنانی که از موزایسیسم سندرم ترنر رنج می‌برند، می‌توانند سال‌ها قاعدگی منظم قبل از بروز اختلال نارسایی زودرس تخمدان (POI) داشته باشند. این عامل توجیه‌کننده‌ی بروز برخی از موارد POI در بیماران می‌باشد.

اختلالات کروموزومی Chromosomal Aberration

از دیگر علل شایع در ناباروری وجود اختلالات کروموزومی می‌باشد. رایج‌ترین علت اختلال کروموزومی، جابجایی‌های کروموزومی می‌باشد که باعث ایجاد گامت‌های نامتعادل از لحاظ کروموزومی می‌شود و در این موارد اکثریت گامت‌های تولید شده توسط این افراد قابلیت باروری ندارند و در صورت باروری، جنین‌های ایجاد شده از این گامت‌ها، می‌توانند مبتلا به اختلالات کروموزومی باشند و در برخی از مواقع به علت ایجاد



آزمایشگاه ژنتیک
مرکز درمان ناباروری شیراز
دکتر سیروس رستمی

G C of Inf

متخصص ژنتیک : دکتر رضا پژومند

علل ژنتیکی
ناباروری در زنان

سلول های Germ Cell به بیش از ۲۰۰ تکرار CGG (جهش کامل) افزایش یابد و این پدین معنی است که زنان حامل پیش جهش و بستگان وی در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به سندرم X شکننده هستند.

سندرم X شکننده Fragile X syndrome

سندرم X شکننده شایع ترین نوع عقب ماندگی ذهنی ارثی و دومین عامل عقب ماندگی ذهنی پس تریزومی ۲۱ می باشد. این سندرم شایع ترین علت ژنتیکی برای عقب ماندگی ذهنی در مردان است. این سندرم توجیه کننده حدود ۶٪ از موارد عقب ماندگی ذهنی در بین پسر بچه ها می باشد. الگوی وراثت سندرم X شکننده، وابسته به جنس غالب است، بطوریکه در صورت وجود جهش در تنها یکی از کروموزوم های X می تواند بیماری بروز کند. ژن مسنول ایجاد سندرم X شکننده FMR1 (Fragile X Mental Retardation) می باشد و بر روی کروموزوم X قرار دارد. علت ایجاد این سندرم افزایش تکرار توالی (CGG) و در نتیجه اختلال در بیان ژن FMR1 می باشد. تعداد تکرار توالی CGG در افراد سالم تا ۴۵ تکرار می باشد. افرادی که تعداد تکرار توالی CGG آنها بین ۵۶ تا ۲۰۰ باشد را به عنوان ناقل آکل پیش جهش می شناسند و در صورت افزایش تکرار توالی CGG به بیش از ۲۰۰ تکرار، بیماری بروز می نماید. به این ترتیب که افزایش تعداد تکرار ها باعث عدم بیان ژن FMR1 می شود.

مهم ترین جنبه سندرم X شکننده، بروز ناباروری در برخی از بیماران ناقل آکل پیش جهش می باشد. به طور کلی حدود ۱ در هر ۱۵۰ زن در دنیا، ناقل آکل پیش جهش (در محدوده ۲۰۰-۵۶ تکرار) هستند. در زنان حامل پیش جهش، تعداد تکرار ها می تواند در

با این حال، خطر افزایش تکرار های CGG در پیش جهش و تبدیل شدن به جهش کامل در نسل بعد، به اندازه تکرار های اولیه (CGG) او بستگی دارد. کوچکترین تعداد تکرار CGG که می تواند افزایش یافته و به یک جهش کامل در نسل بعدی تبدیل شود، ۵۶ تکرار است. یکی از علائم بالینی که در زنان حامل آکل پیش جهش به خوبی شناخته شده است، افزایش خطر ابتلا به نارسایی زودرس تخمدان (POI) می باشد، که به عنوان شروع یانسیگی قبل از سن ۴۰ سالگی شناخته شده است.

در حدود ۲۵ درصد از زنان حامل آکل پیش جهش دچار POI می شوند. علاوه بر این، در حدود ۱۴٪ از POI های خانوادگی، حامل آکل پیش جهش هستند. به طور کلی زنانی با سابقه ی فامیلی POI و پیش جهش می توانند کاندید مناسبی برای انجام IVF و نگهداری جنین و یا ذخیره سازی بافت تخمدان قبل از ایجاد POI باشند. علی رغم اینکه خانم هایی که حامل پیش جهش هستند و مبتلا به بیماری سندرم X شکننده نیستند می توانند این بیماری را به فرزندان خود خصوصاً فرزندان پسر منتقل کنند (آکل پیش جهش

در تخمک می تواند به جهش کامل تبدیل شده و منجر به بیماری شود). از آنجاییکه مرد تنها یک X دارد شدت و علامت های بیماری در مرد ان بسیار بیشتر می باشد.

بنابر این در صورت وجود خانمی با علائم POI و افزایش سطح FSH و کاهش سطح LH در سنین زیر ۴۰ سال، بررسی ژنتیکی می تواند برای جلوگیری از تولد فرزندی مبتلا در خانواده یا بستگان درجه اول بسیار کمک کننده باشد.

یکی از مهمترین تظاهرات بالینی زن دارای پیش جهش سندرم X شکننده وجود اختلال نارسایی زودرس تخمدان می باشد (POI)، از آنجاییکه سایر زنان خانواده ی بیمار مذکور دارای شانس افزایش یافته بروز POI هستند و همچنین در صورت بارداری خطر به دنیا آمدن فرزند بیمار مبتلا به سندرم X شکننده وجود دارد، لذا انجام آزمایش ژنتیکی سندرم X شکننده برای آنها بسیار توصیه می گردد.

این نکته قابل توجه است که در زنان مبتلا به اختلال نارسایی زودرس تخمدان احتمال تخمک گذاری اتفاقی در ۱۰٪ موارد گزارش شده است، این مورد به ویژه در بیمارانی که استروژن درمانی برای آنها تجویز

می گردد، حائز اهمیت است. بنابراین در این افراد احتمال بارداری و تولد فرزند مبتلا به سندرم X شکننده وجود دارد.

انجمن متخصصین زنان و زایمان آمریکا پیشنهاد کرده است که برای افراد با شرایط زیر آزمایش سندرم X شکننده الزامی است:

● زنانی که در خانواده آنها افرادی با سابقه ی اختلالات سندرم X شکننده، عقب افتادگی ذهنی با علل ناشناخته، اوتیسم و نارسایی زودرس تخمدان وجود دارد کاندید مشاوره ژنتیک و بررسی وجود آکل پیش جهش برای سندرم X شکننده می باشند.

● زنان مبتلا به نارسایی زودرس تخمدان و یا افزایش سطح سرمی FSH قبل از سن ۴۰ سالگی بدون علت مشخص، ارزیابی وجود آکل پیش جهش برای سندرم X شکننده در آنها الزامی است.

● در صورت شناسایی ناقلین سندرم X شکننده انجام آزمایش تشخیص پیش از تولد (PND) بیماری سندرم X شکننده برای جنین الزامی است.

آزمایش هایی که در این مرکز در ارتباط باناباروری و سقط انجام می گیرد :

تشخیص بیماری های ژنتیکی قبل از لانه گزینی (PGD)

- تشخیص ناتعادلی کروموزومی تمام کروموزوم ها با روش بسیار پیشرفته array CGH
- تشخیص آنیوپلویدی کروموزوم های ۲۱،۲۲، ۱۸، ۱۶، ۱۵، ۱۳، ۱۲، X، Y با روش FISH
- جلوگیری از انتقال بیماری های ژنتیکی از قبیل تالاسمی، SMA، هموفیلی و... به جنین
- انتخاب جنسیت جنین با صحت ۱۰۰٪ با استفاده از روش های ژنتیکی پیشرفته

تشخیص علل ژنتیکی ناباروری مردان و زنان

- علل ناباروری در مردان با بررسی ریز حذف های کروموزم Y
- بررسی ژنتیکی نارسایی زودرس تخمدان
- عدم حساسیت به آندروژن
- تشخیص علل ژنتیکی سقط جنین

• تشخیص ناهنجاری های کروموزومی در جنین سقط شده با روش بسیار پیشرفته array CGH (کاریوتایپ مونکولی)

- تشخیص علل سقط در مادر با بررسی ژنتیکی ژن های دخیل در افزایش خطر ترومبوز (انعقاد خون)



c
e
i
t
y

Tosee Center 071 - 32 29 19 78 - 9

از آنجایی که مشکلات ژنتیکی نقش موثری در ناباروری دارند بنابراین در کنار بررسی سایر علل ناباروری، انجام آزمایشات ژنتیکی (مانند کاریوتایپ و بررسی ژن FMR1) می تواند در تشخیص و درمان بعضی از ناباروری ها موثر باشد. همچنین با توجه به شیوع بالای حاملین پیش جهش سندرم X شکننده در جامعه که در بیشتر مواقع تنها با نارسایی اولیه تخمدان (POI) خود را نشان می دهد بررسی ژن FMR1 قبل از شروع پروتوکل درمانی در مراحل اولیه نارسایی تخمدان نقش مهمی در جلوگیری از تولد فرزند مبتلا، در فرد و خانواده ی فرد حامل پیش جهش دارد.

مرکز درمان ناباروری شیراز
آزمایشگاه ژنتیک پزشکی

- ۰۷۱ - ۳۶ ۲۷ ۵۵ ۱۱
- WWW.SHIRAZFERTILITY.COM

- چهارراه زرگری . ابتدای بلوار
- مطهری شمالی . بن بست سوم