



آزمایشگاه ژنتیک  
مرکز درمان ناباروری شیراز  
دکتر سیروس رستمی

# Genetic Causes of male Infertility

متخصص ژنتیک : دکتر رضا پژومند

علل ژنتیکی  
ناباروری در مردان



i  
s  
e  
l

### ژنتیک ناباروری در مردان

#### اختلالات کروموزومی

- جنسی
- اتوزوم

#### ریز حذف های کروموزوم Y

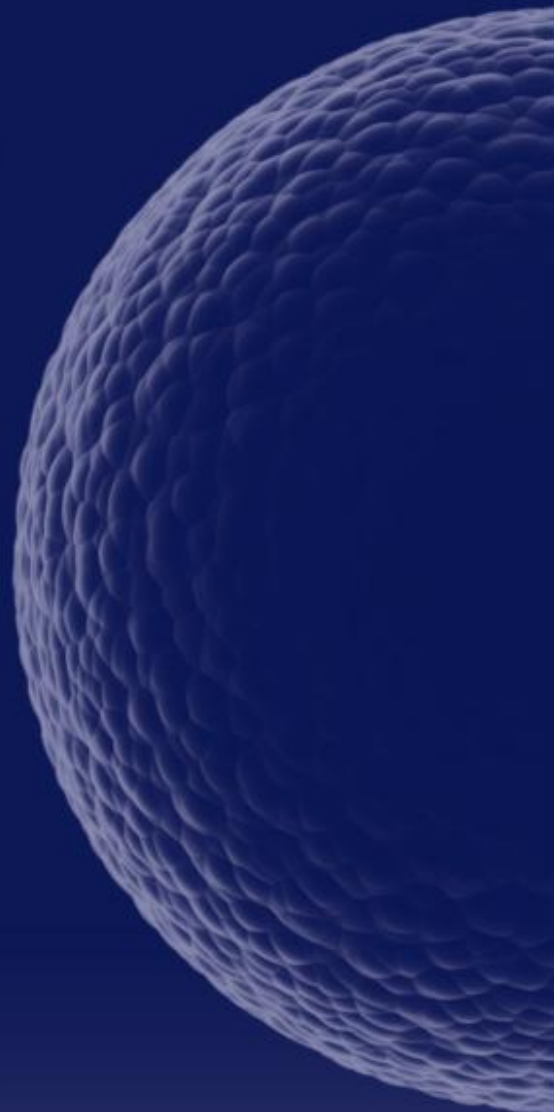
- AZFa
- AZFb
- AZFc

#### بیماری سیستمیک فیبروزیس



# t e l 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.



### علل ژنتیکی ناباروری در مردان

مردان دارای تعداد اسپرم بسیار کم، می توانند شانس پدر شدن از طریق روش های ICSI (تزریق اسپرم داخل سیتوپلاسمی تخمک) را داشته باشند همچنین در مواردی از آرواسپرمی ها هم حتی می توان با برداشت اسپرم از بیضه فرد را صاحب فرزند نمود. به طور کلی در مردان نابارور شانس بسیار بیشتری برای وجود اختلالات ساختاری و تعدادی کروموزومی نسبت به جامعه بارور وجود دارد از آنجاییکه این اختلالات علاوه بر ناباروری در برخی موارد می توانند در نسل آینده سندرم های ژنتیکی ایجاد نمایند. بنابراین در افراد با سابقه ی ناباروری و کم باروری بررسی های ژنتیکی بر روی خون محیطی و در برخی موارد خاص بر روی نمونه اسپرم ضروری است. مهمترین اختلالات ژنتیکی در ناباروری مردان شامل این موارد می باشد.



## اختلالات ساختاری کروموزومی

اختلالات کروموزومی می‌توانند به صورت تعدادی (تریزومی‌ها) و یا ساختاری (واژگونی و یا جابجایی کروموزومی) دیده شوند. در مطالعه بزرگی که روی حدود ده هزار نفر مرد نابارور صورت پذیرفته است نشان می‌دهد که اشکالات کروموزومی در ۶٪ آنها مشاهده می‌شود که در این میان نقش کروموزوم جنسی حدود ۴/۵٪ و مابقی کروموزوم‌ها (اتوزوم‌ها) ۱/۵٪ می‌باشد. این درصد در جمعیتی که به صورت تصادفی انتخاب شدند تنها ۰/۳۸٪ بود. بنابراین شانس وجود اختلالات کروموزومی در مردان نابارور ۱۶ برابر جمعیت عادی می‌باشد. همچنین در بیمارانی که تعداد اسپرم آنها کمتر از ۵ میلیون در میلی لیتر می‌باشد، شانس وجود اختلالات کروموزومی ۱۰ برابر جامعه می‌باشد. از دیگر اختلالات کروموزومی شایع در ناباروری وجود جابجایی‌های کروموزومی می‌باشد. جابجایی‌های کروموزومی باعث ایجاد گامت‌های نامتعادل ژنتیکی می‌شوند در این موارد اکثریت گامت‌های تولید شده توسط این افراد، قابلیت باروری ندارند و در صورت باروری، جنین‌های ایجاد شده از این

گامت‌ها ممکن است مبتلا به اختلالات ژنتیکی باشند در برخی از مواقع به علت وجود اختلالات کروموزومی در جنین، این جنین‌ها قبل از آگاهی‌مادر به بارداری سقط می‌گردند. بنابراین در موارد سقط مکرر و یا ناباروری، انجام آزمایش کاریوتایپ به زوجین، بسیار توصیه می‌گردد. در مواردی که IVF/ICSI برای بیمارانی که دچار اختلالات ساختاری کروموزوم‌ها هستند، صورت می‌پذیرد انجام PGD (تشخیص ژنتیکی قبل از کاشت جنین در رحم مادر) و یا PND (تشخیص ژنتیکی در دوران بارداری) الزامی است. با توجه به موارد ذکر شده، انجام آزمایش کاریوتایپ برای مردان دارای کمتر از ۱۰ میلیون اسپرم در هر میلی لیتر semen اندیکاسیون دارد. البته در صورت داشتن سابقه‌ی فامیلی سقط مکرر، نوزادان با بد شکلی‌های ظاهری و یا عقب افتادگی ذهنی، انجام کاریوتایپ بدون در نظر گرفتن تعداد اسپرم قبل از باروری ضروری است.

n  
u  
m  
r

e

a

e

### اختلالات تعدادی کروموزوم های جنسی

سندرم کلاین فلتز (47,XXY) و انواع اشکال آن

این سندرم شایع ترین اختلال کروموزومی در مردان است. مردان مبتلا به سندرم کلاین فلتز دارای بیضه های کوچک و سفت می باشند و فنوتیپ آنها می تواند از یک مرد با صفات مردانه طبیعی تا از دست دادن صفات مردانه با کاهش آندروژن متغیر باشد. از هر ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ نفر مرد، یکی مبتلا به سندرم کلاین فلتز می باشد. حدود ۱۴% از مردان مبتلا به آرواسپرمی غیر انسدادی، به این سندرم مبتلا هستند.

مقدار اسپرم در مردان دارای موزاییسم کلاین فلتز (47,XXY/46,XY) متغیر است. در مواردی که موزاییسم کلاین فلتز وجود دارد، تا ۵۰ درصد موارد برداشت اسپرم، موفقیت آمیز خواهد بود و افراد می توانند صاحب فرزند شوند.

البته در برخی از مطالعات، آزمایش PGD به منظور پیشگیری از تولد نوزادان با اختلال تعدادی کروموزومی برای این بیماران توصیه می شود.



آزمایشگاه ژنتیک  
مرکز درمان ناباروری شیراز  
دکتر سیروس رستمی

# G C of Inf

متخصص ژنتیک : دکتر رضا پژومند

علل ژنتیکی  
ناباروری در مردان

بررسی ریزحذف های کروموزوم Y امکان شناسایی علت آرواسپرمی / الیگو اسپرمی و ارائه پیش آگهی به بیمار و همچنین تعیین روش به دست آوردن اسپرم از بیضه ی این افراد (پروتوکل درمانی مناسب) را فراهم می کند.

## ریز حذف های بازوی بلند کروموزوم Y

مطالعات مختلف نشان داده است که یک سری ریز حذف ها در کروموزوم Y باعث ایجاد ناباروری در مردان می گردد. این ناحیه تحت عنوان فاکتور آرواسپرمی (AZF) نامیده می شود. سه منطقه بر روی کروموزوم Y وجود دارد که این مناطق در تولید و بلوغ اسپرم نقش بسزایی را ایفا می کنند این مناطق به صورت AZFa، AZFb و AZFc نامگذاری می شوند.

فراوانی ریزحذف AZF در مردانی که تعداد اسپرم هایشان کم است (الیگواسپرمی)، ۳-۷٪ می باشد و این میزان در افراد فاقد اسپرم (آرواسپرمی) ۸-۱۲٪ می باشد. تعیین این ریز حذف ها از اهمیت ویژه ای برخوردار است این موارد شامل: ۱) تشخیص علت ناباروری، ۲) تعیین پیش آگهی فرد نابارور، ۳) تعیین روش درمان، ۴) تعیین روش برداشت (بازیابی) اسپرم از آنجاییکه کروموزوم Y حتماً به فرزند پسر نسل بعد منتقل می شود، در صورتی که از روش های کمک باروری استفاده شود در این موارد باید به والدین اطلاع داده شود که اگر فرزند آن ها پسر باشد، همانند پدرش دارای حذف های ژنی بر روی کروموزوم Y خواهد بود.

ریز حذف های کروموزوم Y بعد از سندرم کلین فلتر، شایع ترین علت ژنتیکی ناباروری در مردان به شمار می رود و فراوانی آن حدود ۱ در ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ مرد می باشد. حدود ۱۰٪ از این موارد مبتلا به الیگواسپرمی شدید و حدود ۵٪ مبتلا به آرواسپرمی می باشند.



## نقش حذف مناطق AZF در نابرابری:

### • AZFa

در حدود ۶٪ از مردان با ریزحذف های کروموزوم Y، دارای حذف در منطقه AZFa می باشند. حذف در ناحیه AZFa باعث می شود که تنها سلول های سرتولی تولید گردد و روند بلوغ اسپرم انجام نمی شود. در افرادی که ناحیه AZFa به طور کامل حذف شده باشد، امکان بازیابی اسپرم از بافت بیضه در این بیماران وجود ندارد و انجام هرگونه پروسیجر جهت بازیابی اسپرم منع می گردد.

### • AZFb

حدود ۱۴٪ از مردان با ریزحذف های کروموزوم Y، دارای حذف در ناحیه AZFb می باشند. در این بیماران سلول های زایا وجود دارند. حذف کامل AZFb باعث می شود که روند اسپرماتوژنز دچار اختلال شود و تنها سلول های سرتولی مشاهده شوند. امکان بازیابی اسپرم از بافت بیضه در این بیماران نیز وجود ندارد و انجام هرگونه پروسیجر جهت بازیابی اسپرم در این افراد نیز منع می گردد.

### • AZFc

حدود ۶۶٪ از ریز حذف های کروموزوم Y به حذف کامل منطقه AZFc اختصاص دارد. حذف در ناحیه AZFc با کاهش اسپرم سازی یا توقف بلوغ اسپرم در مراحل نهایی همراه است. بیشتر مردانی که مبتلا به حذف AZFc هستند، در بعضی از مواقع به دلیل تعداد بسیار کم اسپرم در آن ها، اغلب به عنوان آرواسپرم شناخته می شوند، در حالی که در بیضه این افراد اسپرم زنده وجود دارد. میزان موفقیت در برداشت اسپرم از بیضه این افراد با استفاده از MESA (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration)، حدود ۸۵٪ است.

به طور کلی میزان موفقیت در برداشت اسپرم از بیضه مردانی که مبتلا به حذف کامل، AZFa، AZFb، AZFc + c و حذف کامل بازوی بلند کروموزوم Y هستند، نزدیک به صفر است. بنابراین انجام بررسی ریزحذف های کروموزوم Y برای مردان مبتلا به آرواسپرمی غیرانسدادی قبل از انجام MESA یا Micro TESA (testicular sperm aspiration) ضروری می باشد.

## بیماری سیستمیک فیبروزیس

بیماری CF یک بیماری اتوزومال مغلوب کشته محسوب می شود. ژن ایجاد کننده این بیماری CFTR نامیده می شود. جهش های ژن CFTR در نزدیک ۲٪ از مردان مبتلا به آرواسپرمی انسدادی دیده می شود. فقدان مادرزادی دو طرفه وازودفران با برخی از جهش ها در این ژن ارتباط دارد و معمولاً بیماران علامت کلینیکی دیگری ندارند. تشخیص بالینی فقدان وازودفران در برخی از بیماران آرواسپرمی ممکن است مورد غفلت واقع شود، بنابراین انجام آزمایش بود یا نبود وازودفران در بیماران آرواسپرمی بایستی با دقت صورت گیرد، بویژه در مواقعی که حجم Semen کمتر از ۱/۵ میلی لیتر و PH آن کمتر از ۷ باشد.

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

### تشخیص بیماری های ژنتیکی قبل از لانه گرینی (PGD)

- تشخیص ناتعادلی کروموزومی تمام کروموزوم ها با روش بسیار پیشرفته array CGH
- تشخیص آنیوپلوئیدی کروموزوم های ۱،۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳،۱۴،۱۵،۱۶،۱۷،۱۸،۱۹،۲۰،۲۱،۲۲،۲۳،۲۴،۲۵،۲۶،۲۷،۲۸،۲۹،۳۰ 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 نابرابری مردان و زنان

- علل نابرابری در مردان با بررسی ریزحذف های کروموزوم 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 مولکولی)
- تشخیص علل سقط در مادر با بررسی ژنتیکی ژن های دخیل در افزایش خطر ترومبوز (انعقاد خون)





c

ity

Tossee Center 071 - 32 29 19 78 - 9

مطالعات انجام شده در مردان نابارور نشان داده است که اختلالات کروموزومی در این افراد ۱۶ برابر جامعه بارور است. بنابراین انجام کاریوتایپ در تعیین پیش آگهی و درمان این افراد نقش بسزایی دارد. همچنین در موارد فقدان اسپرم (Azoospermia) و یا کاهش شدید اسپرم (Sever Oligospermia) در Semen، شانس وجود اختلالات کروموزومی ۱۰ برابر می گردد. در این موارد بررسی ریز حذف های کروموزوم Y (مناطق AZF) می تواند به تعیین پیش آگهی و درمان این افراد کمک بسزایی نماید.

مرکز درمان ناباروری شیراز  
آزمایشگاه ژنتیک پزشکی

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

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