

Cytogenetic Findings in Couples who Are Candidates for Assisted Reproductive Techniques

I. Salahshourifar, M.Sc.*, N. Sadat Masoudi, B.Sc., H. Gourabi, Ph.D.

Genetics Department, Reproductive Medicine Research Center, Royan Institute, ACECR, Tehran, Iran

* Corresponding Address: P.O.Box: 19395-4644, Genetics Department, Reproductive Medicine Research Center, Royan Institute, ACECR, Tehran, Iran
Email: i.salahshouri@royaninstitute.org

Abstract

Received: 14/Jan/2008, Accepted: 14/Jun/2008

Objective: The present retrospective study aims at identifying the prevalence of chromosomal abnormalities in a population of couples who are candidates for assisted reproductive techniques.

Materials and Methods: Cytogenetic analysis was performed according to the standard methods on cultured cells from the patients' peripheral blood. The culture, was harvested after 72 hours. At least 20 metaphases were examined by GTG banding.

Results: The analyses of the Karyotypes of 1726 candidate patients (863 men and 863 women) revealed a total of 107 aberrant karyotypes, The frequencies of abnormalities were 3.6% (31/863) for men and 8.8% (76/863) for women. The following frequencies of abnormalities were observed for women: 6%(n=52) for sex chromosome mosaicism, 1.4%(n=12) for translocations, 0.3%(n=3) for inversions and 1%(n=9) for other abnormalities. Whereas, the frequencies of abnormalities for men were: 0.9%(n=8) for sex chromosome mosaicism, 1.2%(n=11) for translocations, 0.3%(n=3) for autosomal inversions, 0.4%(n=4) for Y chromosome inversion. Klinefelter syndrome was detected in one patient and 47, XY, +mar karyotype in another patient.

Conclusion: The high frequency of chromosomal abnormalities in couples with reproductive failure is well distinguished. In this study a higher frequency of aberrations was more observed in women than men. The frequency of translocations was similar in both sexes, but in men the frequency of inversions was higher than women, whereas the frequency of sex chromosome mosaicism in women was higher than men.

Keywords: Infertility, Chromosomal Abnormalities, Assisted Reproductive Techniques

Yakhteh Medical Journal, Vol 10, No 4, Winter 2009, Pages: 288-294

یافته‌های سیتوژنتیک در زوج‌های تحت درمان با روش‌های کمک باروری

ایمان سلحشوری فر ^{M.Sc.}، نجمه سادات مسعودی ^{B.Sc.}، حمید گورابی ^{Ph.D.}

پژوهشکده رویان، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه ژنتیک، تهران، ایران

* آدرس نویسنده مسئول: تهران، صندوق پستی: ۴۴۶۴-۱۹۳۹۵، پژوهشکده رویان، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه ژنتیک

پست الکترونیک: Email: i.salahshouri@royaninstitute.org

چکیده

دریافت مقاله: ۸۷/۱۰/۲۴، پذیرش مقاله: ۸۷/۳/۲۵

* **هدف:** بررسی فراوانی اختلالات کروموزومی در زوجین تحت درمان با روش‌های کمک باروری مراجعه کننده به پژوهشکده رویان

* **مواد و روش‌ها:** با استفاده از خون محیطی و نواربندی G از هر بیمار حداقل ۲۰ متافاز مورد بررسی قرار گرفت.

* **یافته‌ها:** مجموعاً از کاربوتایپ ۸۶۳ زوج، ۱۰۷ مورد (۱۲/۴ درصد) کاربوتایپ غیرطبیعی، حداقل در یکی از زوجین، تشخیص داده شد. در جمعیت مورد مطالعه، ۸/۸ درصد (۷۶/۸۶۳) اختلالات متعلق به شریک جنسی مونث و ۳/۶ درصد (۳۱/۸۶۳) اختلالات متعلق به شریک جنسی مذکر بود. فراوانی اختلالات مشاهده شده در جمعیت زنان (شریک جنسی مونث) عبارت بود از: ۶ درصد (n=۵۲) موزائیسیم کروموزوم‌های جنسی، ۱/۴ درصد (n=۱۲) جابه‌جایی‌ها، ۰/۳ درصد (n=۳) وارونگی‌ها و ۱ درصد (n=۹) سایر موارد. درحالی‌که در جمعیت مردان (شریک جنسی مذکر) فراوانی اختلالات مشاهده شده عبارت بودند از: ۰/۹ درصد (n=۸) موزائیسیم کروموزوم‌های جنسی، ۱/۲ درصد (n=۱۱) جابه‌جایی‌ها، وارونگی‌های اتوزوم ۰/۷ درصد (n=۶)، وارونگی کروموزوم Y در ۰/۴ درصد (n=۴)، یک مورد 47,XXY و یک مورد هم 47,XY+mar. ضمناً در کل جمعیت تحت بررسی، ۱/۶ درصد (۲۸/۱۷۲۶) وارونگی پری سنتریک استاندارد کروموزوم ۹ به عنوان وارسته نرمال مشاهده شد.

* **نتیجه‌گیری:** فراوانی اختلالات کروموزومی در زوجینی که با روش‌های کمک باروری تحت درمان هستند نسبت به جمعیت عمومی افزایش چشم‌گیری دارد. در مطالعه حاضر، فراوانی اختلالات مشاهده شده در جمعیت زنان تقریباً ۲/۵ برابر جمعیت مردان بود. فراوانی جابه‌جایی‌های کروموزومی در هر دو گروه مشابه، ولی فراوانی وارونگی‌های کروموزومی در جمعیت مردان ۳/۷ برابر جمعیت زنان بود. فراوانی موزائیسیم کروموزوم‌های جنسی با درجه کم در جمعیت زنان بیشتر از جمعیت مردان بود. البته با توجه به میانگین سنی ۳۳/۵ سال در زنان این احتمال وجود دارد که عامل سن بر روی وضعیت موزائیسیم موثر باشد.

* **کلیدواژگان:** اختلالات کروموزومی، ناباروری، روش‌های کمک باروری

فصلنامه پزشکی یاخته، سال دهم، شماره ۴، زمستان ۸۷، صفحات: ۲۹۴-۲۸۸

مقدمه

ناباروری یکی از مشکلات اساسی جوامع مدرن محسوب می‌شود و مطالعات نشان داده است که نزدیک به ۱۵ درصد زوجین در کشورهای توسعه یافته، تجربه ناباروری اولیه یا ثانویه در طول دوره زندگی تولیدمثلی داشته‌اند (۱). مطالعات متعدد فراوانی میزان اختلالات کروموزومی را از ۱۳/۳ درصد تا ۱۳/۱ درصد در زوجین نابارور گزارش کرده اند (۲-۶).

ناباروری، ناتوانی در داشتن فرزند پس از یک سال آمیزش محافظت نشده تعریف شده است. سازمان جهانی بهداشت در مطالعه جامع سال ۲۰۰۰ خود گزارش کرده است که در حدود ۲۰ درصد موارد ناباروری اولیه به علت مشکل در شریک جنسی مذکر، ۳۸ درصد موارد به علت مشکل در شریک جنسی مونث و ۲۷ درصد به علت وجود مشکل در زوجین و ۱۵ درصد موارد دیگر با علت نامشخص است (۷). علل ناباروری در مردان و زنان متفاوت است و علل ژنتیکی یکی از این عوامل است که معمولاً تا زمان تولیدمثل مبهم باقی می‌ماند. در زنان دارای نقص اولیه تخمدان، زوجین دارای سقط مکرر و مردان دارای اختلال در پارامترهای اسپرم، یافته‌های کروموزومی

شایع‌تر است. ارتباط بین ناباروری و اختلالات کروموزومی به خوبی شناخته شده است، به طوری که در گروه مردان از ۲/۲ درصد تا ۱۰/۳ درصد در جمعیت‌های مختلف گزارش شده است. فراوانی اختلالات کروموزومی در گروه مردان کاندیدای (ICSI) Intracytoplasmic Sperm Injection (۴/۶ درصد) بیشتر از گروه کاندیدای (IVF) In Vitro Fertilization (۱ درصد) گزارش شده است (۴). فراوانی اختلالات کروموزومی در زنانی که دارای اندیکاسیون IVF هستند نیز هفت برابر بیشتر از جمعیت نوزادان تازه متولد شده گزارش شده است (۴). البته در زنانی که سابقه عدم موفقیت روش‌های کمک باروری به طور مکرر داشته‌اند فراوانی بالاتری گزارش شده است (۲، ۸). شایع‌ترین یافته کروموزومی در زوجین نابارور مربوط به کروموزوم‌های جنسی است؛ چنانچه سندرم کلاین فلتر با وارسته‌های مختلف شایع‌ترین یافته در جمعیت مردان آزواسپرم است (۴). در جمعیت زنان نابارور مونوزومی کروموزوم جنسی و وارسته‌های موزائیک آن شایع‌ترین یافته است (۴). هدف از این مطالعه بررسی فراوانی و نوع اختلالات کروموزومی مشاهده

پس از گذشت سه روز، سلول‌های کشت داده شده جمع‌آوری و لام‌هایی مناسب و با کیفیت بالا تهیه شدند (۹). لام‌ها با تکنیک نواربندی G (GTG Banding) و با استفاده از تریپسین و رنگ گیمسا، رنگ‌آمیزی شدند (۹). در آنالیز میکروسکوپی، از هر بیمار حداقل ۲۰ متافاز با کیفیت ۴۰۰-۵۰۰ مورد آنالیز قرار گرفت. پس از عکس‌برداری و کاربوتایپ ۳-۴ متافاز، نتیجه نهایی براساس پروتکل (ISCN, 1995) گزارش شد (۱۰). اختلالات مشاهده شده در جمعیت مورد مطالعه به موزائیسیم کروموزوم‌های جنسی، جابه‌جایی‌ها، وارونگی‌ها و سایر موارد تقسیم شدند. تعداد ۵۰ متافاز یا بیشتر در موارد موزائیسیم (مخصوصاً برای کروموزوم‌های جنسی) با بیش از یک سلول غیرطبیعی، شمارش شدند (۱۰). موزائیسیم کروموزوم جنسی، به وجود دو یا بیش از دو سلول غیرطبیعی گفته می‌شود که چنانچه فراوانی آن کمتر از ۱۰ درصد باشد به عنوان موزائیسیم با درجه کم (Low Grade Mosaicism) یا موزائیسیم مینور (Minor Mosaicism) در نظر گرفته می‌شوند (۲). در مطالعه حاضر این افراد نیز در گروه افراد دارای اختلال در نظر گرفته شده‌اند. در صورت مشاهده هترومورفیسیم‌های کروموزومی، از تکنیک‌های C-بندینگ و یا NOR بندینگ برای تایید استفاده شد (۹) که پس از تایید به عنوان یک وارپته نرمال گزارش شدند. همچنین وارونگی پری‌سنتریک کروموزوم ۹ که به صورت وارونگی یک منطقه هتروکروماتین در زیر سانترومر و در بازوی بلند مشاهده می‌شود به عنوان وارپته نرمال در نظر گرفته شد. افراد با وارونگی پری‌سنتری در یک کروموزوم ۹ از گروه زوجینی که با اختلالات کروموزومی بودند، حذف شدند.

شده در زوجین تحت درمان با روش‌های کمک باروری است که به علل مختلف به پژوهشکده رویان مراجعه کرده‌اند. این نتایج می‌تواند در روشن شدن علل سیتوژنتیکی ناباروری و مشاوره ژنتیک قبل از هرگونه اقدام کمک باروری در این مرکز بسیار مثمرتر باشد.

مواد و روش‌ها بیماران

هر زوج متشکل از دو شریک جنسی است که در مطالعه حاضر به شریک جنسی مونث، جمعیت زنان و به شریک جنسی مذکر، جمعیت مردان اطلاق می‌شود. در این مطالعه پرونده‌های بالینی ۸۶۳ شریک جنسی مونث و ۸۶۳ شریک جنسی مذکر (۱۷۲۶ فرد) ارجاعی به آزمایشگاه سیتوژنتیک پژوهشکده رویان بررسی شدند. میانگین سنی جمعیت زنان و مردان به ترتیب ۳۳/۵ و ۳۸ سال بود. همچنین بر اساس سابقه بارداری، بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل زوجینی که حداقل یک بار سابقه بارداری داشته‌اند ولی منجر به سقط شده و هیچ‌گونه فرزندی نداشتند ($Parity=0$ و $Gravity \geq 1$) و گروه دوم شامل زوجینی که سابقه هیچ‌گونه بارداری نداشتند (جدول‌های ۱ و ۲). گروه اول و دوم به ترتیب مشتمل بر ۴۳۸ و ۴۲۵ زوج بودند. ویژگی‌های کلی جمعیت مورد مطالعه در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

روش کار

مطالعات کروموزومی با رضایت زوجین و درخواست پزشک معالج انجام شد. بدین‌صورت که با استفاده از روش‌های استاندارد، خون محیطی هپارینه زوجین کشت داده شد.

جدول ۱: ویژگی‌های کلی جمعیت مورد مطالعه

تعداد کل زوجین	۸۶۳ زوج (۱۷۲۶ فرد)
تعداد کل افراد با اختلال کروموزومی	۱۰۷ مورد
زنان دارای اختلال	۷۶ مورد
مردان دارای اختلال	۳۱ مورد
میانگین سنی زنان	۳۳/۵ سال
میانگین سنی مردان	۳۸ سال
زوجین با سابقه $Gravity \geq 1, Parity=0$	۴۳۸
زوجین با سابقه $Gravity=0, Parity=0$	۴۲۵

جدول ۲: اختلالات کروموزومی مشاهده شده در زوجین با سابقه بارداری یا بدون آن

گروه	تعداد (زوج)	نوع اختلال							
		Other	Fra	Del	Ins	Add	Inv	Tra	Mos
$Gravity \geq 1$ $Parity=0$	۴۳۸								n=۶۷
		۱	۱	۱	۱	۱	۲	۱۲	n=۴۸ (زن)
		۱	-	-	-	-	۷	۶	n=۱۹ (مرد)
$Gravity=0$ $Parity=0$	۴۲۵								n=۴۰
		۳	-	-	-	۱	۱	-	n=۲۸ (زن)
		۱	-	-	-	-	۳	۵	n=۱۲ (مرد)

Mos; Mosaicism, Tra; Translocation, Inv; Inversion, Add; Addition, Ins; Insertion, Del; Deletion, Fra; Fragile

جدول ۳: یافته‌های کروموزومی در جمعیت زنان n=۷۶

کاربوتایپ	تعداد	وضعیت بارداری	نوع اختلال کروموزومی	
45,X/46,XX	31 cases	Ab	موزائیکسم کروموزوم جنسی	
47,XXX/46,XX	5 cases	Fail ART		
45,X/47,XXX/46,XX	13 cases			
45,X/47,XXX/48,XXXX/46,XX	3 cases			
45,XX,t(13q14q)(q10;q10)		Ab	جابه‌جایی‌ها	
45,XX,t(3;13)(q10;q10)		Ab		
46,XX,t(2;6)(q33;p21.1)		6 Ab		
46,XX,t(2;8)(p12;q13)		1 Ab		
46,XX,t(3;21)(p23;q11.2)		5 Ab		
46,XX,t(4;5)(q31.1;q35)		3 Ab		
46,XX,t(5;6)(q33;q21)		3 Ab		
46,XX,t(6;14)(q21;q32)		3 Ab		
46,XX,t(7;18)(q22;p11.3)		2 Ab		
46,XX,t(8;22)(q11.2;p11.1)		2 IUFD		
46,XX,t(1;2)(q43;p21)		5 Ab		
46,XX,t(14;21)(q10;q10)		Down syndrome child		
46,XX,inv(10)(p11.2q26)		4 Ab		وارونگی‌ها
46,XX,inv(10)(p11.2q26)		1 Ab, 1 IUFD		
46,XX,inv(11)(p15q12)		2 ICSI		
46,XX,?add(2)(p25.3)insh2p26.3(2psubtel*2)		2 Ab	سایر موارد	
46,XX,del(X)(p22.1pter)		2 Ab		
46,XX,ins(16;?)(p11.2;?)		4 Ab		
46,XX, fra(16)(q21)[16]/46,XX[152]		3 Ab		
46,X,+mar[2]/46,XX[18]		8 Ab		
46,XX,add(15)(p13)		3 IVF		
47,XX,+mar		6 ICSI		
47,XX,+mar[3]/46,XX[47]		1 IUI		
47,XXX[2]/47,XX,+mar[2]/46,XX[96]		4 IVF		

ART; Assisted Reproductive Techniques, Ab; Abortion, ICSI; Intracytoplasmic Sperm Insemination, IVF; In Vitro Fertilization, IUFD; Intra Uterus Fetal Death

شده‌اند.

از میان ۷۶ مورد اختلال کروموزومی در جمعیت زنان، ۲۰ مورد اختلال ساختاری بود. در ۱۲ مورد از این تعداد، جابه‌جایی کروموزومی متقابل دیده شد. ویژگی این ۱۲ مورد، سابقه حداقل یک‌بار بارداری بود. به طوری که در ۱۰ مورد سابقه سقط مکرر، یک مورد با دو بار مرگ درون رحمی (Intra Uterus Fetal Death; IUFD) در مورد آخر تولد فرزند با سندرم داون گزارش شده بود (مراجعه شود به جدول ۲). از سایر موارد دارای اختلالات ساختاری، ۳ نفر با وارونگی کروموزومی، دو نفر با اضافه شدن کروموزومی (Addition)، یک نفر با دخول کروموزومی (Insertion)، یک نفر با موزائیک شکست کروموزوم ۱۶ و یک نفر هم با حذف در بازوی کوتاه کروموزوم X مشاهده شد. همچنین در جمعیت زنان، دو نفر موزائیک برای مارکر کروموزومی و یک نفر با موزائیک مارکر کروموزومی و کروموزوم جنسی به طور توأم مشاهده شد (جدول ۳).

در جمعیت مردان، ۲۱ مورد اختلال ساختاری دیده شد که شامل ۱۱ نفر جابه‌جایی کروموزومی، ۶ نفر وارونگی کروموزوم اتوزوم، ۴ نفر وارونگی کروموزوم Y بودند. همچنین در جمعیت مردان، یک نفر کلاین فلتر کلاسیک و یک نفر هم با کروموزوم مارکر مشاهده شد (جدول ۴).

یافته‌ها

در بررسی ۸۶۳ پرونده زوجین تحت درمان با روش‌های کمک باروری، ۱۰۷ (۱۲/۴ درصد) مورد با اختلال کروموزومی مشاهده شد که به تفکیک جنس شامل ۷۶ (۸/۸ درصد) زن و ۳۱ (۳/۶ درصد) مرد بودند. از این ۱۰۷ مورد با اختلالات کروموزومی، ۶۰ (۵۶ درصد) مورد موزائیک کروموزوم جنسی (۵۲ زن و ۸ مرد) با درجه کم (کمتر از ۱۰ درصد) مشاهده شد. موزائیک بالای ۱۰ درصد در دو نفر از جمعیت زنان (یکی ۱۲ درصد و دیگری ۱۴ درصد) و همچنین در دو نفر از جمعیت مردان (یکی ۴۵ درصد و دیگری ۳۵ درصد) مشاهده شد. مجموعاً میانگین درصد موزائیک کروموزوم جنسی در جمعیت زنان ۶ درصد (۵۲/۸۶۳) و در جمعیت مردان ۰/۹ درصد (۸/۸۶۳) بود. در کل جمعیت تحت بررسی، ۲/۳ درصد (۴۱/۱۷۲۶) اختلال ساختاری دیده شد که به ترتیب ۲/۳ درصد و ۲/۴ درصد در جمعیت زنان و مردان بود. فراوان‌ترین اختلال ساختاری، جابه‌جایی متعادل کروموزومی بود که به ترتیب در ۱/۴ درصد و ۱/۳ درصد از جمعیت زنان و مردان مشاهده شد. پس از جابه‌جایی متعادل کروموزومی، وارونگی کروموزومی شایع‌ترین یافته در بین جمعیت زنان (۰/۳ درصد) و مردان (۱/۱ درصد) بود. به غیر از وارونگی inv(10)(p11.2q26) در جمعیت زنان که در دو مورد مشاهده شد، بیشتر وارونگی‌ها فقط یک‌بار در جمعیت تکرار

جدول ۴: یافته‌های کروموزومی در جمعیت زنان n=۳۱

نوع اختلال کروموزومی	تعداد	وضعیت بارداری	کاریوتایپ		
موزائیسیم کروموزوم جنسی	۸	Ab	45,X/46,XY		
		Fail ART	46,XY/47,XXY		
			45,X/47,XY/47,XXY/46,XY		
جابه‌جایی‌ها	۱۱	Ab	45,XY,der(13;14)(q10;q10)		
		4 Ab	45,XY,t(14;15)(q10;q10)		
		ICSI	46,X,der(Y)t(Y;D/G)(q12;p12p12)		
		3 ICSI	46,XY,t(1;10)(p32;q21-2)		
		ICSI	46,XY,t(1;17)(p13;q25)		
		3 Ab	46,XY,t(1;2)(p36.1;q37.1)		
		6 Ab	46,XY,t(4;16)(q33;q13)		
		3 IVF	46,XY,t(6;17)(p21.3;q21)		
		1 Ab, 2 ICSI	46,XY,t(8;11)(q24.3;q13.1)		
		1 ICSI, 1 IVF	46,XY,t(2;3)(p23;q21)		
		3 Ab	46,XY,t(4,8)(p15;q21)		
		وارونگی‌ها	۱۰	2 ICSI	46,X,inv(Y)(p11.2q11.22)
				Ab	46,XY,inv(1)(p11q21)
				3 ICSI	46,XY,inv(11)(p12q13)
3 Ab	46,XY,inv(2)(p25q21)				
1 Ab, 5 ICSI	46,XY,inv(2)(q13q33)				
1 IUFD	46,XY,inv(3)(p11q12)				
4 ICSI	46,XY,inv(3)(p23p26),inv(9)(p11q12)				
3 Ab	46,XY,inv(Y)(p11.2q11.2)				
3 Ab	46,XY,inv(Y)(p11.2q11.22)				
2 Ab, 1 ICSI	46,XY,inv(Y)(p11.2q11.22)				
سایر موارد	۲	2 Ab	47,XXY		
		1 ICSI	47,XY,+mar		

ART; Assisted Reproductive Techniques, Ab; Abortion, ICSI; Intracytoplasmic Sperm Insemination, IVF; In Vitro Fertilization, IUFD; Intra Uterus Fetal Death

آزمایشگاه سیتوژنتیک ارجاع داده شدند. همان‌گونه که قبلاً ذکر شد، در جمعیت مورد مطالعه ۱۰۷ (۱۲/۴ درصد) مورد اختلال کروموزومی یافت شد که به تفکیک جنس شامل ۸/۸ درصد در جمعیت زنان و ۳/۶ درصد در جمعیت مردان بود. در یک مطالعه مروری، فراوانی اختلالات کروموزومی جنسی و ساختاری در گروه زنان کاندیدای ICSI به ترتیب ۳/۸ درصد و ۱/۳ درصد و در زنان گروه IVF به ترتیب ۲/۶ درصد و ۱/۴ درصد گزارش شده است (۱۱). در همین مقاله، فراوانی اختلالات کروموزومی جنسی و ساختاری در گروه مردان کاندیدای ICSI به ترتیب ۲/۳ درصد و ۲/۲ درصد و در گروه کاندیدای IVF به ترتیب ۰/۲ درصد و ۰/۸ درصد گزارش شده است. مجموعاً موزائیک کروموزوم‌های جنسی در زنان و مردان کاندیدای ICSI در مقایسه با IVF فراوان‌ترین یافته بوده است. همچنین اختلالات ساختاری در گروه مردان کاندیدای ICSI بسیار چشم‌گیرتر از گروه زنان بوده است (۱۱). در مطالعه‌ای دیگر بین ۲۶۵۰ زوج کاندیدای ICSI، ۳/۰۶ درصد اختلالات کروموزومی یافت شده است که ۱۹/۸۵ درصد اختلالات در مردان و ۱۴/۸۱ درصد در زنان بوده است (۱۲). البته شایان ذکر است که قسمت اعظم موارد ICSI را مردانی تشکیل می‌دهند که دارای پارامترهای غیرطبیعی در اسپرم هستند و در این گروه اختلالات کروموزومی فراوانی بالاتری دارد (۱۳).

شایع‌ترین یافته کروموزومی در کل جمعیت تحت مطالعه، موزائیسیم با درجه کم مربوط به کروموزوم‌های جنسی بود که ۶۰ مورد از ۱۷۲۶ (۳/۵ درصد) مورد دارای این اختلال بودند. شایان ذکر

بر اساس تقسیم‌بندی زوجین از جنبه داشتن یا نداشتن سابقه بارداری نتایج زیر به دست آمد. گروه $G \geq 1, P = 0$ از ۶۷ مورد زوجین دارای اختلال کروموزومی، ۴۸ زن و ۱۹ مرد و در گروه $G = 0, P = 0$ از ۴۰ مورد زوجین دارای اختلال کروموزومی، ۲۸ زن و ۱۲ مرد مشاهده شدند (جدول ۲).

در گروه $G \geq 1, P = 0$ از ۴۳۸ زوج، ۱۵/۳ درصد و در گروه $G = 0, P = 0$ از ۴۲۵ زوج ۹/۴ درصد اختلال کروموزومی مشاهده شد. فراوانی اختلالات کروموزومی در زوجینی که سوابق مختلف بارداری داشتند متفاوت بود. به طوری که در گروه $G \geq 1, P = 0$ اختلالات ساختاری چشم‌گیرتر بود و در ۷ درصد (۳۱/۴۳۸) اختلالات ساختاری مشاهده شد. ولی در گروه $G = 0, P = 0$ ، ۲/۳ درصد (۱۰/۴۲۵) اختلالات ساختاری مشاهده شد (جدول ۲).

در کل جمعیت مورد مطالعه، ۱/۶ درصد (۲۸/۱۷۲۶ نفر) وارونگی استاندارد پری سنتریک کروموزوم (p11q12) (9) inv داشتند که شامل ۱۲ زن و ۱۶ مرد بودند که از گروه افراد دارای اختلال کروموزومی حذف شدند و به عنوان وارسته نرمال گزارش شدند.

بحث

در این مطالعه، هدف بررسی اختلالات کروموزومی در زوجین تحت درمان با روش‌های کمک باروری مراجعه کننده به پژوهشگاه رویان بود. زوجینی که اندیکاسیون بررسی کروموزومی داشتند به

بالاتر است. در مقایسه گروه $G \geq 1, P = 0$ با $G = 0, P = 0$ مشاهده می‌کنیم در گروه اول بیشتر، اختلالات ساختاری کروموزومی مطرح است و فراوانی ۰/۷ درصدی (۳۱/۴۳۸) اختلالات ساختاری در این گروه نسبت به فراوانی ۲/۳ درصدی (۱۰/۴۲۵) در گروه دوم بیانگر این مطلب است (جدول ۲). با این اوصاف، در گروه $G \geq 1, P = 0$ ریسک داشتن فرزندان غیرطبیعی بسیار بالاست که مشاوره ژنتیک و بررسی‌های ژنتیک در این گروه از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. البته در گروه $G = 0, P = 0$ که غالباً در استفاده از روش‌های کمک درمانی ناموفق بوده‌اند نیز ریسک اختلالات کروموزومی در زادگان آنها بالاست. مخصوصاً در گروه کاندیدای ICSI که بخش اعظم آنها را زوجینی تشکیل می‌دهند که شریک جنسی مذکر دارای نقص در پارامترهای اسپرم است. تحقیقات متعدد نشان داده است که در این افراد حتی با داشتن کاریوتایپ طبیعی، افزایش ریسک اختلالات کروموزومی در اسپرم‌های آنها مطرح است (۲۳). به طور کل، زوجینی که مشکلات ناباروری یا نازایی دارند کاندیداهای مناسبی برای تشخیص ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی (Preimplantation Genetic Diagnosis; PGD) هستند که با این روش می‌توان ریسک خطر انتقال جنین‌هایی که دارای کاریوتایپ غیرطبیعی هستند را کاهش و احتمال باروری را افزایش داد. در افرادی که از روش PGD استفاده کرده‌اند به دلیل موزائیسیم کروموزومی در جنین و خطاهای احتمالی، تشخیص ژنتیکی قبل از تولد در دوران بارداری توصیه شده است (۲۴، ۲۵). چنانچه بارداری منجر به سقط شود بررسی محصولات سقط در برنامه‌های کمک درمانی ناباروری آتی از ارزش فوق‌العاده‌ای برخوردار است.

نتیجه‌گیری

زوجین ناباروری که کاندیدای روش‌های کمک باروری هستند نسبت به جمعیت عمومی دارای ریسک بالای اختلالات کروموزومی هستند. که در این میان زوجینی که سابقه سقط، مرده‌زایی یا عدم موفقیت ICSI دارند ریسک بالاتری دارند (۲۴، ۲۵). بنابراین در این زوجین استفاده از روش‌های غربالگری و تشخیص ژنتیکی اعم از PGD و به دنبال آن آمنیوسنتز جهت تشخیص قبل از تولد می‌تواند بسیار کمک‌کننده باشد.

تقدیر و تشکر

در پایان از کلیه پرسنل آزمایشگاه سیتوژنتیک پژوهشکده رویان خانم‌ها تحصیلی، کریمی، توکل زاده، عشرتی، شاهرخ‌شاهی، منصوری و آقای وزیری کمال قدردانی و تشکر را داریم.

References

1. Healy D, Trounson A, Andersen A. Female infertility: causes and treatment. *Lancet*. 1994; 343: 1539-1544.
2. Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Briault S, et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for icsi: An equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod*. 2001; 16: 82-90.
3. Mau UA, Backert IT, Kaiser, Kiesel L. Chromosomal findings in 150 couples referred for genetic counselling prior to intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*.

است در این مطالعه فقط افرادی به عنوان موزائیسیم در نظر گرفته شده‌اند که دارای دو یا بیش از دو سلول غیرطبیعی بودند و مشاهده فقط یک سلول غیرطبیعی به عنوان آرتیفکت در نظر گرفته شده است (۵). درباره تعریف موزائیسیم با درجه کم اختلاف نظرهایی وجود دارد. به طوری که برخی محققان کمتر از ۱۰ درصد (۲، ۴، ۱۴) و برخی دیگر کمتر از ۶ درصد را به عنوان موزائیسیم با درجه کم در نظر می‌گیرند (۱۵). در جمعیت مورد مطالعه حاضر، به تفکیک جنسیت درصد موزائیسیم با درجه کم در جمعیت زنان ۶ درصد ولی در جمعیت مردان ۰/۹ درصد بود. همان‌گونه که مشاهده می‌شود فراوانی موزائیسیم با درجه کم در جمعیت زنان ۶/۶ بار بیشتر از مردان است که در بسیاری از مطالعات محققان دیگر نیز بدین‌گونه بوده است (۲، ۱۴). برخی محققان، آتیوپلوییدی کروموزوم‌های جنسی را در کشت لنفوسیت‌های خون به عنوان یک اختلال وابسته به سن در هر دو جنس مطرح کرده‌اند (۱۶، ۱۷). به طوری که در جمعیت زنان بیشتر از مردان است و بیشتر به صورت حذف کروموزوم X مشاهده می‌شود تا به‌دست‌آوردن کروموزوم X (۲۰-۱۸) و مطالعه حاضر نیز تاییدی بر یافته‌های سایر محققان است (جدول ۳ و ۴). میانگین سنی در جمعیت زنان ۳۳/۵ سال و در جمعیت مردان ۳۸ سال بود. حال آیا وضعیت موزائیک در این افراد می‌تواند متاثر از سن باشد؟

مورل و همکارانش در مطالعه بر روی موزائیسیم کروموزوم‌های جنسی در زوجین کاندیدای ICSI دریافت‌اند که در جمعیت زنانی که کاندیدای ICSI هستند از دست دادن کروموزوم X (45,X)X در بیش از دو سلول نسبت به گروه کنترل و گروه مردان افزایش چشم‌گیری نشان می‌دهد (۵). همچنین بیان کرده‌اند وجود دو یا بیش از دو سلول با کاریوتایپ X,45 در جمعیت زنان به عنوان موزائیسیم واقعی است (۵).

سونتاگ و همکارانش نیز گزارش کرده‌اند موزائیسیم کروموزوم‌های جنسی با درجه کم در زنان بر روی نتیجه ICSI تأثیری ندارد (۱۴). ولی برخی محققان دیگر بیان کرده‌اند که موزائیسیم کروموزوم‌های جنسی با درجه کم بر روی لانه‌گزینی جنین و عدم موفقیت روش‌های کمک باروری موثر است (۲۱، ۲۲). به هر حال نتیجه بارداری زوجینی که دارای موزائیسیم کروموزوم‌های جنسی با درجه کم هستند دقیقاً معلوم نیست و در صورت بارداری تشخیص قبل از تولد توصیه می‌شود.

دومین اختلال شایع در زوجین نابارور جابه‌جایی‌های کروموزومی است. به طوری که فراوانی این اختلال در جمعیت زنان (۱/۴ درصد) و در جمعیت مردان (۱/۳ درصد) تقریباً مشابه بود. در مجموع همان‌گونه که مشخص است در مواردی که مشکلی در بارداری وجود ندارد ولی سابقه سقط یا IUFD وجود دارد، فراوانی اختلالات ساختاری

1997; 12: 930-937.

4. Meschede D, Lemcke B, Exeler JR, De Geyter C, Behre HM, Nieschlag, et al. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection – prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. *Hum Reprod*. 1998; 13: 576-582.

5. Morel F, Gallon F, Amice V, Le Bris MJ, Le Martelot MT, Roche S, et al. Sex chromosome mosaicism in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 2002; 17: 2552-2555.

6. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 2005; 20(2): 437-442.
7. World Health Organization WHO. Manual for the standardized investigation and diagnosis of infertile couple. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
8. Stern C, Pertile M, Norris H, Hale L, Baker HWK. Chromosome translocations in couples with invitro fertilization implantation failure. *Hum Reprod.* 1999; 14: 2097-2101.
9. Barch MJ. The ACT cytogenetics laboratory manual. 2nd ed. New York: Reven Press; 1991.
10. Mitelman F. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN). Basel: Karger; 1995.
11. Mau-Holzmann UA Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res.* 2005; 111: 317-336.
12. Kayed HF, Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, Amer AE, Abdrazik A. Screening for chromosomal abnormalities in 2650 infertile couples undergoing ICSI. *Reprod Biomed Online.* 2006; 12(3): 359-370.
13. Salahshourifar I, Sedighi Gilani MA, Masoudi NS and Gourabi G. Chromosomal abnormalities in Iranian infertile males who are candidates for assisted reproductive techniques. *IJFS.* 2007; 1(2): 75-79.
14. Sonntag B, Meschede D, Ullmann V, Gassner P, Horst J, Nieschlag E, et al. Low-level sex chromosome mosaicism in female partners of couples undergoing ICSI therapy does not significantly affect treatment outcome. *Hum Reprod.* 2001; 16: 1648-1652.
15. Peschka B, Leygraaf J, van der Ven K, Montag M, Schartmann B, Schubert R, et al. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1999; 14: 2257-2263.
16. Jacobs PA, Brunton M, Court Brown WM, Doll R. Change of human chromosome count distribution with age: evidence for a sex difference. *Nature.* 1963; 197: 1080-1081.
17. Fitzgerald PH. A mechanism of X chromosome aneuploidy in lymphocytes of aging women. *Humangenetik.* 1975; 28: 153-158.
18. Galloway SM, Buckton KE. Aneuploidy and ageing: chromosome studies on a random sample of the population using G-banding. *Cytogenet. Cell Genet.* 1978; 20: 78-95.
19. Nowinski GP, Van Dyke DL, Tilley BC, Jacobsen G, Babu VR, Worsham MJ, et al. The frequency of aneuploidy in cultured lymphocytes is correlated with age and gender but not with reproductive history. *Am J Hum Genet.* 1990; 46: 1101-1111.
20. Guttenbach M, Koschorz B, Bernthaler U, Grimm T, Schmid M. Sex chromosome loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei. *Am J Hum Genet.* 1995; 57: 1143-1150.
21. Simpson JL. Disorders of sex chromosomes and sexual differentiation. In: Simpson JL Golbus MS (eds). *Genetics in Obstetrics and Gynaecology.* Philadelphia. W.B. Saunders; 1992; 133-164.
22. Scholtes MC, Behrend C, Dietzel-Dahmen J, et al. Chromosomal aberrations in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection: influence on implantation and ongoing pregnancy rates. *Ferti Steril.* 1998; 70: 933-937.
23. Shi Q, Martin RH. Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. *Reproduction.* 2001; 121: 655-666.
24. Sermon KD, Michiels A, Harton G, Moutou C, Reping S, Scriven PN, et al. ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004. *Hum Reprod.* 2007; 22(2): 323-336.
25. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, et al. ESHRE PGD Consortium. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS). *Hum Reprod.* 2005; 20(1): 35-48.