

## Cytogenetic Investigation of Patients with Infertility, Recurrent Abortions, and Unsuccessful Assisted Reproductive Technologies (ARTs) Referred to Sarem Women's Hospital in Tehran Between 2006 and 2017

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Analytical cross-sectional study

#### Authors

Farkhondeh Behjati<sup>1,2</sup>, PhD\*  
Fahimeh Mousavi<sup>1</sup>, M.Sc  
Eiman Bagherizadeh<sup>1</sup>, M.Sc  
Akram Abdi<sup>1</sup>, B.Sc  
Fateme Vand-Rajabpour<sup>1</sup>, PhD  
Jafar Mehrabi Sisakht<sup>2</sup>, M.Sc  
Atefeh Dokhanchi<sup>1</sup>, M.Sc  
Ensieh Ghadami<sup>1</sup>, B.Sc  
Roghaieh Vahedi<sup>1</sup>, B.Sc  
Fateme Moghadesi<sup>1</sup>, B.Sc  
Leila Shajarepour<sup>1</sup>, M.Sc  
Kamran Bahadory<sup>1</sup>, M.D.  
Abootaleb Saremi<sup>1</sup>, M.D.

<sup>1</sup> Sarem Fertility and Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran

<sup>2</sup> Genetics Research Centre, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.

#### \*Corresponding Author

Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran.  
Postal code: 1396956111  
Phone: +98 (21) 44670888  
Fax: +98 (21) 44670432  
fbehjati@gmail.com

#### Article History

Received: September 11, 2019  
Accepted: November 05, 2019  
e Published: December 17, 2020

### ABSTRACT

**Background and Objective:** Infertility is a major health problem affecting 10-15% of couples globally. Genetic factors such as chromosomal abnormalities are one of the major causes of infertility and spontaneous abortions. The aim of this study was to establish the chromosome abnormality and chromosomal variants' rate amongst couples referred for reasons of infertility and subfertility to the Cytogenetics laboratory of Sarem Women's hospital in Tehran between 2006 and 2017.

**Material and methods:** In this study, a total number of 6514 patients were referred for chromosomal investigation. The mean age of referral female and male patients were 30 and 34 years, respectively. Referral reasons included infertility, recurrent abortions, and unsuccessful Assisted Reproductive Technologies (ARTs). Heparinized peripheral blood was obtained. Cytogenetic investigation was carried out using standard techniques. GTG high resolution banding technique was used and 20-50 metaphase spreads were studied. CBG, NOR banding, and FISH investigation were carried out if necessary.

**Results:** The overall chromosome abnormality rate was 5.28 percent (344 out of 6514). The cytogenetic results for these referral couples are as follows: 66 (19.1%) patients had a numerical chromosome abnormality including sex chromosomes and marker chromosomes. 120 (34.9%) patients had structural chromosome abnormalities. 158 (46%) patients had mosaicism with different cell lines. 70 (1.07%) patients had an inversion of chromosome 9.

**Discussion and Conclusion:** Cytogenetic investigation in patients with infertility and subfertility is critical as a first line genetic investigation. The findings of chromosome abnormality are of great value in the better management of the patients.

**Keywords:** Infertility, Recurrent Abortions, Premature Ovarian Failure, Assisted Reproductive Technologies, Cytogenetic Investigation, Chromosome Abnormality

## بررسی سیتوژنتیکی بیماران همراه با ناباروری، سقط مکرر و شکست در روشهای کمک باروری ارجاع شده به بیمارستان زنان و زایمان صارم در تهران بین سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۶

فرخنده بهجتی<sup>۱</sup>، فهیمه موسوی<sup>۱</sup>، ایمان باقری زاده<sup>۱</sup>، اکرم عبدی<sup>۱</sup>، فاطمه وند-رحبی پور<sup>۱</sup>، جعفر مهرابی سیساخت<sup>۲</sup>، عاطفه دخانچی<sup>۱</sup>، انسیه قدمی<sup>۱</sup>، رقیه واحدی<sup>۱</sup>، فاطمه مقدسی<sup>۱</sup>، لیلا شجرپور<sup>۱</sup>، کامران بهادری<sup>۱</sup>، ابوطالب صارمی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

### چکیده

**مقدمه:** ناباروری در حدود ۱۵-۱۰ درصد از زوجین در سطح جهان را گرفتار کرده است. عوامل ژنتیکی به مانند ناهنجاریهای کروموزومی یکی از علل اصلی ناباروری و سقط های خودبه خودی می باشد. در این مطالعه میزان ناهنجاریهای کروموزومی در بین زوجهای نابارور و کم بارور ارجایی به آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان زنان صارم طی سالهای ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۶ بررسی شد.

**مواد و روش ها:** تعداد ۶۵۱۴ بیمار نابارور و یا کم بارور به جهت بررسی کروموزومی مراجعه کردند. میانگین سنی زنان و مردان مراجعه کننده به ترتیب ۳۰ سال و ۳۴ سال بوده است. دلایل مراجعه شامل ناباروری، سقط مکرر و شکست در استفاده از روشهای کمک باروری (ART) می باشد. خون محیطی هیارینه شده جمع آوری شده و با استفاده از تکنیک های استاندارد سیتوژنتیکی بررسی شدند. تکنیک GTG بندینگ با رزولوشن بالا، آنالیز ۵۰-۱۵ گستره متافازی و در صورت لزوم از تکنیک های رنگ آمیزی NOR+CBG و روش FISH استفاده شد.

**یافته ها:** بطور کلی میزان ناهنجاری های کروموزومی در زوجین نابارور ۵،۲۸ درصد (۳۴۴ مورد در ۶۵۱۴ زوج نابارور) بوده است. ناهنجاری های کروموزومی این زوج ها بدین قرار است: ۶۶ (۱،۱٪) با ناهنجاریهای تعدادی کروموزومی که شامل کروموزوم های جنسی و کروموزوم مارکر ها هستند، ۱۲۰ (۳،۴۹٪) دارای اختلالات ساختاری کروموزومی، ۱۵۸ (۲،۴٪) دارای موزائیسیم و ۷۰ (۱،۰۷٪) با وارونگی کروموزوم ۹ میباشند.

دانشنامه صارم در طب باروری

**نتیجه گیری:** آنالیزهای سیتوژنتیکی در بیماران نابارور و یا کم بارور در خط اول بررسی های ژنتیکی این افراد قرار دارند. یافته های ناهنجاری های کروموزومی در مدیریت بهتر بیماران بسیار ارزشمند است.

**کلید واژه ها:** ناباروری، سقط های مکرر، نارسایی زودرس تخمدان، روش های کمک باروری روش های کمک باروری، بررسی سیتوژنتیکی، اختلالات کروموزومی

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۶/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۸/۱۴

\*نویسنده مسئول: فرخنده بهجتی

### مقدمه

ناباروری طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO) به عدم باروری بعد از گذشت یکسال بدون استفاده از روش های جلوگیری کننده باروری گفته می شود و تخمین زده شده است که ۳،۵٪ الی ۱۶،۷٪ (به طور میانگین ۹٪) از زوج ها در سرتاسر جهان دارای مشکلات باروری می باشند. ناباروری یک اختلال پیچیده و با هتروژنی بالا می باشد که در مردان و زنان تحت تاثیر فاکتورهای ژنتیکی فراوانی ایجاد می شود. بر طبق American Society of Reproductive Medicine یک سوم از موارد به دلیل فاکتورهای ناباروری در مردان، یک سوم دیگر به دلیل فاکتورهای ناباروری در زنان و یک سوم باقی مانده به دلیل ترکیبی از فاکتورهای ناباروری در زنان و مردان می باشد. با این حال حدودا در ۲۵ الی ۳۰٪ از زوجین هیچ علت مشخصی یافت نمی شود و تحت عنوان ناباروری ایدیوپاتیک شناخته می شوند. علت بسیاری از موارد ناباروری ایدیوپاتیک احتمالا ژنتیکی می باشد<sup>[۱]</sup>.

ناباروری در مردان و زنان به دو فرم اولیه و ثانویه تقسیم بندی می شود. فرم اولیه ساختار یا فیزیولوژی سلول های جنسی را تحت تاثیر قرار می دهد و باعث توقف رشد و نمو سلول های جنسی شده که در نهایت باعث مرگ سلولی می شود. ناباروری اولیه در زنان شامل نارسایی زودرس تخمدان، سندرم تخمدان پلی کیستیک، اندومتریوز و میوما است. ناباروری اولیه مردان باعث مختل شدن اسپرماتوژنز شده و با مشکلات در تعداد، مورفولوژی و یا مرگ و میر غیرعادی اسپرم در ارتباط است<sup>[۲]</sup>. از طرفی ناباروری ثانویه به دلیل نقایص ژنتیکی سندرومیک و یا سیستمی مانند نقایص رشد و نمو، غدد درون ریز و یا متابولیکی رخ می دهد. سندرم های ژنتیکی که در مردان و یا زنان باعث ناباروری می شوند شامل سندرم X شکننده، سندرم کارتاژنز، دیستروفی میوتونی، سندرم نونان، آنمی فالکونی، آنمی سلول داسی شکل، تالاسمی بتا و غیره می باشند. از جمله اختلالات مطرح دیگر می توان به اختلالات رشد جنسی، اختلالات دیسژنز تولیدمثلی، هیپوگنادوتروپین هیپوگنادیسم و سندرم کالمن، دستگاه

تناسلی مبهم و عدم حساسیت آندروژن و فقدان مادرزادی دو طرفه وازدفران اشاره کرد [۴]. نقایص غدد درون ریز شامل اختلال در سنتز متابولیسم استروئید به دلیل جهش در CYP17، CYP21 و CYP1A2 می باشد. همچنین نقایص متابولیسمی متنوع و جهش ژنی در مسیر تولید انرژی میتوکندریایی باعث اثرات سمی شده که منجر به ناباروری ثانویه در مردان و زنان می شود [۲].

از منظر دیگر، از جمله فاکتورهای ناباروری در مردان و زنان شامل اختلالات ایمنولوژیکی، اختلالات غدد درون ریز، چاقی، بیماری های عفونی، ترومبوفیلی، ناهنجاری های مشاهده شده در گامت ها و فاکتورهای ژنتیکی می باشد. کلیه فاکتورهای ژنتیکی به ناهنجاری های کروموزومی، واریانت های تعداد کپی DNA (حذف شدگی ها و مضاعف شدگی ها)، اختلالات تک ژنی، بیماری های کامپلکس و چند عاملی و اختلالات اپی ژنتیکی تقسیم بندی می شود. در بین فاکتورهای ژنتیکی، ناهنجاری های کروموزومی بسیار مورد توجه اند زیرا که می توانند باعث شکست در باروری، سقط های مکرر و شکست در استفاده از روش های کمک باروری در زوج های نابارور شوند. میزان ناهنجاری های کروموزومی در افراد نابارور بین ۳،۹۵ الی ۱۴،۳٪ می باشد درحالیکه میزان آن در جامعه ۰،۶٪ است. بیشترین ناهنجاری های کروموزومی دیده شده در مردان نابارور شامل ناهنجاری های تعدادی (مانند سندرم کلاین فلتز)، جابه جایی های متعادل کروموزومی، وارونگی های کروموزومی، مارکر کروموزوم ها، جابه جایی های اتوزومی - کروموزوم X می باشند. همچنین، از عمده ترین ناهنجاری های کروموزومی مشاهده شده در زنان نابارور می توان به ناهنجاریهای تعدادی مانند سندرم ترنر، حذف های کروموزوم X، جابجایی های اتوزومی با کروموزوم X اشاره کرد. مطالعات سیتوژنتیکی در بیماران نابارور و کم بارور برای مشخص کردن میزان و نقش ناهنجاری های کروموزومی در این بیماران انجام شده است. هدف اصلی از مطالعه حاضر نیز، تخمین فراوانی و نوع ناهنجاری های کروموزومی در زوج های بارور و کم بارور مراجعه کننده به بیمارستان زنان واقع در شهر تهران می باشد [۱،۲،۳،۴،۵].

## مواد و روش ها

در این مطالعه مقطعی تعداد ۶۵۱۴ بیمار مراجعه کننده به آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان زنان صارم واقع در تهران جهت بررسی سیتوژنتیکی طی سال های ۱۳۸۵ الی ۱۳۹۶ وارد شدند. قبل از ورود به مطالعه، رضایت نامه آگاهانه از همه زوج های نابارور گرفته شده است. ۳۲۷۲ مرد و ۳۲۴۲ زن مورد مطالعه قرار گرفته است. میانگین سنی در مردان و زنان شرکت کننده در مطالعه، به ترتیب ۳۴ سال و ۳۰ سال می باشد. معیار ورود افراد برای گروه نابارور: خانمی به مدت یکسال علیرغم داشتن رابطه جنسی منظم و بدون استفاده از وسایل پیشگیری از بارداری، برای گروه با علت سقط مکرر: سقط بیش از ۲ مورد و گروه مراجعه کننده با شکست در استفاده از روشهای کمک باروری، شکست در روشهایی از جمله IVF و ICSI می باشد.

دانشنامه صارم در طب باروری

به منظور انجام مطالعات سیتوژنتیکی لئوسیت های خون محیطی در محیط کشت حاوی فیتوهمگلوتینین آنکوبه و کشت شدند. سپس با روش های سیتوژنتیکی استاندارد آنالیز شدند. بدین صورت که در ابتدا سلول های خون محیطی در محیط کشت RPMI 1640 (PAN, GERMAN) غنی شده با سرم جنین گاوی ۲۰٪ (GIBCO, USA) و  $10 \mu\text{g/ml}$  فیتوهمگلوتینین (GIBCO, USA) در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و تحت شرایط استاندارد کشت شدند. بعد از گذشت ۷۲ ساعت به سلول ها کلسیم (GIBCO, USA) افزوده شده و سپس آن سلول ها هاروست و گستره های متافازی تهیه شدند. به جهت بررسی کیفیت متافاز و هسته ها، کروموزوم ها در میکروسکوپ فاز کنتراست مشاهده شدند. بعد از طی مرحله aging روی کروموزوم ها GTG بندینگ انجام شد. حداقل وضوح در نظر گرفته شده ۴۰۰ باند بود و برای آنالیز های ساختاری جزئی تر ۵۰۰ الی ۸۰۰ باند در نظر گرفته شد. برای هر فرد بیمار حداقل ۲۰ گستره متافازی و در موارد مشکوک به موزائیسیم ۱۰۰ گستره متافازی از دو نمونه خون جداگانه مورد بررسی کروموزومی قرار گرفت. و در صورت لزوم از تکنیک های رنگ آمیزی NOR،CBG و روش FISH استفاده شد. تفسیر همه کاربوتایپ ها مطابق با پیشنهاد International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) انجام شد.

## یافته ها

آنالیز سیتوژنتیکی بر روی ۶۵۱۴ بیمار نابارور و کم بارور مراجعه کننده انجام و ناهنجاری های کروموزومی در ۳۴۴ بیمار از ۶۵۱۴ بیمار مشاهده شد (جدول ۱). از این میزان ۱۲۰ بیمار دارای بازآرایی های ساختاری بودند و در این بین جا به جایی های کروموزومی دوطرفه به عنوان شایع ترین بازآرایی ساختاری شناسایی شد. از دیگر بازآرایی های ساختاری دیده شده حذف ها، وارونگی ها، کروموزوم حلقوی و ایزو کروموزوم می باشند (جدول ۱). همچنین، ۶۶ بیمار از ۶۵۱۴ بیمار نیز با ناهنجاری های تعدادی در کروموزوم های اتوزومی و جنسی و مارکر کروموزوم مشاهده شدند. بعلاوه، ۱۵۸ بیمار با رده های سلولی موزائیک مختلف یافت شدند. وارونگی کروموزوم ۹ به عنوان یک پلی مورفیسم کروموزومی شایع، در ۷۰ بیمار مشاهده شد. (جدول ۱)

در جدول شماره ۲ درصد ناهنجاری های کروموزومی در گروه مردان و زنان مقایسه شده است.

در جدول شماره ۳ درصد ناهنجاری های کروموزومی دیده شده در سه گروه بیماران مورد مطالعه لیست شده است. در جدول شماره ۴ ناهنجاری های کروموزومی شایع دیده شده در سه گروه بیماران مورد مطالعه لیست شده است. در جدول شماره ۵ نیز کلیه پلی مورفیسم های کروموزومی شایع مشاهده شده آورده شده است.

جدول ۱. ناهنجاری های کروموزومی مشاهده شده در بیماران نابارور، دارای سابقه سقط مکرر و دارای سابقه شکست در استفاده از روش های کمک باروری.

جدول ۴) لیست ناهنجاری های کروموزومی شایع مشاهده شده در در

The most observed chromosome abnormalities		
Recurrent Abortions Referrals	Infertile Referrals	ART Failure Referrals
46,XY,t(14;18)(q13;q21,31)	45,X,dic(X;22)(q22;p12)	46,X,inv(Y)(p11.1q11.23)
46,XX,der(14;15)(q10;q10)	46,XX,t(6;8)(p21.1;q22.1),inv(9)(p11.2q13)	47,XXY
45,XX,der(13;21)(q10;q10)	45,XX,rob(13;14)(q10;q10)	46,XY,t(1;6)(q42;p23)
46,XX,t(12;18)(q15;q21.3)	46,XY,t(7;16)(p15;q11.2),inv(2)(p11.2q13)	
46,XX,t(2;10)(q23;q25.2)	46,XY,t(2;14)(q33;q24.1)	
46,XX,t(5;10)(q35;q24)	46,XX,t(8;9)(q22.1;q34.1)	
46,XY,t(3;5)(p14;p15.1)	46,XY,t(7;11)(q34;q13.5)	
46,XX,t(11;22)(q23;q11.2)	46,X,t(Y;17)(q11.23;p13.3)	
45,XY,der(13;14)(q10;q10),inv(9)(p11q13)	46,XX,t(14;19)(q24.3;q13.31)	
46,XY,t(11;18)(p15.1;q23),inv(9)(p11q13)	46,XY,t(3;19)(q25;q13.1)	
45,XX,der(14;15)(q10;q10)	46,XY,der(13;14)(q10;q10)	
46,XX,t(5;22)(p13;q11.2)	46,XY,t(18;19)(p11.2;p13.3)	
46,XY,t(5;16)(q35.1;p11.2)	46,XY,t(11;16)(p15.3;p13.11)	
46,XX,t(10;14)(q24;q32)	46,XY,t(3;5)(q27;p13)	
46,XX,t(1;3)(q32;q13.2)	46,XX,t(6;9)(p21.1;q11)	
46,XX,t(12;14)(p11.21;q21),inv(9)(p11q13)	46,XX,t(X;9)(q22.1;q22.1)	
46,XY,t(9;22)(q22;q13)	46,Y,der(x)(q28)mat	
46,XX,t(8;22)(q24.1;q11.21)	46,XX,t(1;15)(p36.1;q15)	
46,XY,t(16;22)(q22.1;q11.23)	46,XY,t(9;16)(q22;q22)	
46,XY,t(2;14)(q33;q32.1)	46,XX,t(2;12)(q11.2;q24.1)	
46,XX,t(2;12)(q24.2;q24.31)	46,XY,t(6;12)(q25;q22)	
46,XX,t(3;15)(q29;q22.3)	46,XX,t(1;2)(q41;q11.2)	
46,XY,t(1;11)(q42.1;q14.2)	46,XX,t(4;10)(q33;q24.1)	
46,XY,t(1;7)(q44;p11.2)	46,XY,t(11;22)(q23;q11)	
46,XY,t(10;15)(q25.2;q22.3)	46,XY,inv(5)(q13.3q35.3)	
46,XY,t(11;16)(p15.3;p13.11)	46,XX,inv(2)(p13q31.1)	
45,XX,der(21;22)(q10;q10)	46,XY,inv(19)(p13.1q13.42)	
46,XY,t(1;14)(p36.1;q32.33)	46,XX,inv(12)(p11.2q13)	
46,XY,t(7;9)(p13;p24)	46,XY,inv(2)(p11.2q13)	
46,XX,t(6;9)(q21;p24)	46,XY,inv(1)(p31.3p33)	
46,XX,t(11;13)(q23;22)	46,XX,inv(4)(q31.1q33)	
46,XX,t(16;19)(q24.3;p13.13)	46,XX,inv(1)(p32.3p34.3)	
46,XX,t(3;9)(p23;q32)	46,XY,inv(7)(p14.2p22.1)	
46,XX,t(2;10)(p21;q26.1)	46,XX,inv(7)(q21.2q22)	
46,XY,t(1;20)(q36.1;q13.1)		
46,XX,t(4;11)(q35.1;q23.3)		
46,XX,t(3;5)(q29;p15.1)		
46,XX,t(6;13)(p21q23;p13q12)		
46,XY,t(8;18)(p11.2;q11.2)		
46,XX,t(2;15)(p11.1;q26.3)		
46,XX,t(6;13)(q25.3;q24.3)		
46,XX,t(16;20)(q24;P11.2)		
46,XX,inv(3)(q21q23)		
46XY,inv(12)(q13.3q24.31)		
46,XY,inv(5)(p15.1q32)		
46,XY,inv(1)(p13q21.2)		
46,XY,inv(11)(p11.2q13.3)		
46,XY,inv(11)(p13q21)		
46,XX,inv(8)(p21.1q11.21)		
46,XY,inv(Y)(p112q11.23)		
46,XY,inv(1)(p36.1q44)		
46,XX,inv(6)(q21q25.1)		
46,XX,inv(2)(p11.2q13)		
46,XX,inv(8)(q21.2q24.1)		
46,XY,inv(12)(p13.3q13.1)		
46,XY,+mar		

Infertile or sub fertile patients from 1385-1396			
Referral reason	Recurrent Abortions	Infertility	ART Failure
	3356 (%۵۱,۵)	2768 (%۴۲,۵)	390 (%۶)
Chromosomal Abnormality	121	204	19
Structural abnormalities:			
-Translocations	57	27	1 46,XY,t(1;6)(q42;p23)
-Inversions	16	14	1 Inversion (y)
-Ring/deletions:	-	4	-
Numerical abnormalities	-	47,XXY: 1 47,XXX:54 45,X:4	47,XXY:1
-Chromosome Marker (+mar)	3	1	-
Mosaicism	45	97	16
Inversion (9)	41	22	7

جدول ۲) درصد ناهنجاری های کروموزومی در گروه مردان و زنان

	male	Female
N.	۳۲۷۲	۳۲۴۲
Chromosome abnormalities	۱۳۹ (۴,۲۵٪)	۲۰۵ (۶,۳۲٪)

جدول ۳) درصد ناهنجاری های کروموزومی مشاهده شده در بیماران نابارور، دارای سابقه سقط مکرر و دارای سابقه شکست در استفاده از روش های کمک باروری

	Infertile Referrals	Recurrent Abortions Referrals	ART Referrals
Chromosome abnormalities	۲۰۴,۲۷۶۸ (۷,۴٪)	۱۲۱,۳۳۵۶ (۳,۶٪)	۱۹,۳۹۰ (۴,۹٪)

در روش های کمک باروری ۶/۱۷٪ و سقط های مکرر ۴/۸٪ است. در گروه بیماران با سابقه سقط های مکرر، ۳/۶٪ دارای ناهنجاری کروموزومی شناسایی شدند که از این بین، ۶۰/۳٪ با اختلالات ساختاری کروموزومی (۴۷،۱٪ جابه جایی و ۱۳،۲٪ وارونگی)، ۲/۵٪ ناهنجاری تعدادی کروموزومی ( مارکر کروموزوم) و ۳۷/۲٪ موزائیسیم مشاهده شد. ناهنجاری های کروموزومی تنها در ۷/۴٪ بیماران نابارور دیده شد که شامل ۴۷/۵٪ موزائیسیم، ۳۰/۴٪ اختلالات تعدادی کروموزومی و ۲۲٪ اختلالات ساختاری کروموزومی (۶/۹٪ وارونگی، ۳/۲٪ جابه جایی و ۲٪ رینگ کروموزوم و حذف های کروموزومی) می باشند. ۴/۹٪ بیماران دارای سابقه شکست در روش های کمک باروری دارای اختلالات کروموزومی بودند که شامل ۸۴/۲٪ موزائیسیم، ۱۰/۵٪ ناهنجاری ساختاری کروموزومی و ۵/۳٪ ناهنجاری تعدادی کروموزومی هستند. بنابراین موزائیسیم شایع ترین اختلال کروموزومی دیده شده در بین بیماران مراجعه کننده به علت ناباروری و شکست در استفاده از روش های کمک باروری می باشد. در حالی که در بیماران دارای سابقه سقط مکرر، بیشترین اختلال ژنتیکی مشاهده شده ناهنجاری های ساختاری با ۶۰/۳٪ و سپس موزائیسیم با ۳۷/۲٪ می باشد. از جمله شایع ترین اختلالات ساختاری کروموزومی در بیماران نابارور و با سابقه سقط های مکرر وارونگی و جابه جایی ها در کروموزوم های اتوزومی می باشد. درحالی که ناهنجاری ساختاری و تعدادی کروموزوم های جنسی تنها در ۱۰ بیمار نابارور ( ۶ مورد با اختلال ساختاری کروموزومی و ۴ مورد با اختلال تعدادی کروموزومی)، ۳ بیمار با سابقه شکست در استفاده از روش های کمک باروری و ۱ بیمار با سابقه سقط مکرر مشاهده شد.

۷۰ بیمار (۱۰/۷٪) دارای وارونگی کروموزوم ۹ میباشند که به عنوان پلی مورفیسیم در جامعه شناخته شده است. ۹/۵٪ مردان و ۱۵/۵٪ از زنان ناهنجاری کروموزومی داشتند. درگروه نابارور، ناهنجاری تعدادی گروه مردان و موزائیسیم در گروه زنان و در گروه سقط مکرر گروه زنان ناهنجاری های کروموزومی بیشتری داشتند. واریانت های کروموزومی چه در کروموزوم های اتوزومی و چه در کروموزوم های جنسی در هر سه گروه دیده می شوند و در این میان، بیماران با سابقه شکست در استفاده از روش های کمک باروری بیشترین تنوع را در واریانت های کروموزومی نشان می دهند.

یافته های این مطالعه در حالی است که در مطالعات مشابه دیگر انجام شده نرخ شیوع ناهنجاری های کروموزومی در بین زوجین نابارور بین ۱/۳٪ الی ۱۳/۱٪ متغیر بوده است. دلیل این تنوع را می توان به تفاوت در معیار های ورود در پژوهش دانست [۶،۷،۸،۹،۱۰]. همچنین بر اساس مطالعات، در بین بیماران نابارور، سقط های مکرر دارای بیشترین درصد ناهنجاری کروموزومی هستند که با نتایج مطالعه حاضر نیز هم خوانی دارد. بر خلاف یافته یک مطالعه، که فراوانی ۲ برابری جا به جایی ۱۴/۱۳ را در بین بیماران نابارور نسبت به جمعیت عادی گزارش کرده بودند<sup>[۶]</sup>، در مطالعه حاضر تنها دو مورد جا به جایی ۱۴/۱۳ را یک بیمار دارای سابقه سقط مکرر و یک بیمار نابارور مشاهده شده است. به علاوه، در این مطالعه درصد

46,X,inv(Y)(P11.2q11.23)	
46,X,del(X)(q24)	
46,XY,r(21)(p13q22)	
46,Xi(X)(q10)	
47,XXY	
47,XXX	
47,YYY	
45,X	

جدول ۵) لیست واریانت های شایع کروموزومی مشاهده شده در بیماران نابارور، دارای سابقه سقط مکرر و دارای سابقه شکست در استفاده از روش های کمک باروری.

The most observed chromosomal variants		
Recurrent Abortions Referrals	Infertile Referrals	ART Failure Referrals
9qh-	Yqh+	21s+
1qh+	16qh=,9qh+	16qh+
16qh+	21stk+/16qh+	1qh+
19cqh+	22stk-	16qh+/yqh+
1qh+/yqh+	13stk-/9qh-	9qh+
22s+,19h+	1qh+	9cqh+
1qh+,yqh-	13stk+	22s+
18qh+(cen+)	14stk+	22s+,21s+,15s+
21s+,21Nor+	fra(10)q25	16qh+,21s+
13s+	1qh+	1qh+,22p+,16qh+
21Nor+,s+	,13STK+	16qh+,14NOR+
1qh+,14s+	22PS+	13s+ 14s+
21s+ 22s+	22ps-	Yqh-
15s+	15stk+	14s- / 22stk+
13s+,15stk+	15ps-	15stk+
1qh+,13qh-,14nor+	Yqh+,15PST	22ps+
22stk+	Yqs	1qh+1qh+/13ps+
Fra(3)(p14.2)	21pss	9qh-
9qh-	15stks-	15pst
22ps+,14ps+S	13PSS	9qh-/14pss/16qh+
14ps+	21STK+	1qh-,inv(9)(p11q13)
22PS-	14pss	13PSS
	21ps++	15STK+
		21PSS
		14pSS,15STK+
		14PSTK+,14PS-
		,15PSTK+,22PS-
		22pst
		13stk-

## بحث

در این مطالعه مجموعاً ۶۵۱۴ بیمار نابارور و کم بارور مراجعه کننده به آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان زنان صارم واقع در تهران، مورد مطالعه سیتوژنتیکی قرار گرفتند. از بین ۶۵۱۴ بیمار، دلایل مراجعه به ترتیب ۵۱/۵٪ سقط های مکرر، ۴۲/۵٪ ناباروری و ۶٪ شکست در روش های کمک باروری می باشد. این درحالی است که درصد یافته های ژنتیکی مشاهده شده در بیماران مراجعه کننده به علت ناباروری ۸/۲٪، شکست

**تاییدیه اخلاقی:** این طرح مورد تایید کمیته اخلاق (IEC) مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم قرار گرفت

**تعارض منافع:** در این مطالعه تعارض منافع وجود نداشت.

**منابع مالی:** این طرح با پشتیبانی مالی مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم انجام پذیرفت.

#### منابع

- Mallepaly R, Butler PR, Herati AS, Lamb DJ. Genetic Basis of Male and Female Infertility. *Monogr Hum Genet. S. Karger AG.* 2017;21:1-16.
- Zorrilla M, Yatsenko AN. The Genetics of Infertility: Current Status of the Field. *Curr Genet Med Rep.* 2013;1:247-60.
- Venkatesh T, Suresh PS, Tsutsumi R. New insights into the genetic basis of infertility. *Appl Clin Genet.* 2014;7:235-43.
- Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H, Griffin DK. The genetic basis of infertility. *Reproduction.* 2003;126:13-25.
- Krausz C, Cioppi F, Riera-Escamilla A. Testing for genetic contributions to infertility: potential clinical impact. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18:331-46.
- Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 2005;20:437-42.
- Hens L, Bonduelle M, Liebaers I, Devroey P. Chromosome aberrations in 500 couples referred for in-vitro fertilization or related fertility treatment. *Hum Reprod.* 1988;3:451-7.
- Lange R, Johannson G, Engel W. Chromosome studies in in-vitro fertilization patients. *Hum Reprod.* 1993;8:572-4.
- Scholtes MC, Behrend C, Dietzel-Dahmen J, van Hoogstraten DG, Marx K, Wohlers S, et al. Chromosomal aberrations in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection: influence on implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril.* 1998;70:933-7.
- Vincent MC, Daudin M, De Mas P, Massat G, Mieuisset R, Pontonnier F, et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: A 25-year experience. *J. Androl. American Society of Andrology Inc.* Jan-Feb 2002; 23(1): 18-22.

ناهنجاری های تعدادی کروموزومی در بین بیماران مورد مطالعه پایین بوده است و در کل ۲ مورد بیمار با سندرم کلاین فلتر شناسایی شده است در حالی که سندرم کلاین فلتر جزو شایع ترین علل اختلالات کروموزومی در مردان نابارور می باشد<sup>[۱۱]</sup>. مورد دیگر مورد توجه در یافته حاضر، نرخ بالای موزایسیسم در بیماران نابارور مراجعه کننده می باشد. طبق نتایج یک مطالعه، نرخ موزایسیسم در زنان دارای سابقه سقط مکرر ۴ برابر بیشتر از دیگر زنان می باشد<sup>[۶]</sup>، ولی در این مطالعه، بیشترین درصد موزایسیسم در بین زوجین نابارور با سابقه شکست در استفاده از روش های کمک باروری و کمترین درصد موزایسیسم در زوجین دارای سابقه سقط مکرر دیده می شود. احتمالاً دلیل این اختلاف در یافته ها به دلیل معیار های ورود و خروج و تفاوت در جامعه مورد مطالعه انتخاب شده می باشد.

بر اساس مطالعات انجام شده، فراوانی اختلالات کروموزومی در زوجین با سابقه سقط مکرر بین ۱،۲۳٪ الی ۱۲٪ می باشد که میزان در مطالعه حاضر ۳،۶٪ است و بنابراین نتایج های حاضر در رنج گزارش شده قرار دارد<sup>[۱۲]</sup>. همچنین در بیشتر یافته ها، ناهنجاری های ساختاری کروموزومی شایع ترین علت ژنتیکی در بین زوجین با سابقه سقط مکرر می باشد و این مورد نیز با یافته های حاضر مطابقت دارد<sup>[۱۳]</sup>. صرفاً در دو مطالعه ناهنجاری تعدادی کروموزومی فراوان تر بوده<sup>[۱۳]</sup> و یا میزان ناهنجاری ساختاری و ناهنجاری تعدادی کروموزومی یکسان بوده اند<sup>[۱۴]</sup>.

نکته قابل توجه دیگر این است که در مطالعات مشابه انجام شده اکثراً به پلی مورفیسم های کروموزومی با فراوانی بین ۰،۶٪ الی ۱۰۰٪ یافت شده در بین زوجین نابارور نیز اشاره شده است<sup>[۱۲]</sup>. برخی مطالعات همراهی احتمالی بین واریانت های پلی مورفیک و ناباروری نشان دادند<sup>[۱۵،۱۶]</sup> و در یک مطالعه فراوانی بالای واریانت های پلی مورفیک در بین بیماران نابارور (۱۹،۴٪) در مقایسه با گروه کنترل (۱۳،۴٪) گزارش شده است<sup>[۱۶]</sup>. در این مطالعه نیز واریانت های پلی مورفیک متنوعی در هر سه گروه بیماران نابارور مشاهده شده است و جالب تر آنکه این واریانت های پلی مورفیک در بین زوجین نابارور با سابقه شکست در استفاده از روش های کمک باروری فراوان تر و با تنوع بیشتر دیده می شود.

#### نتیجه گیری

در نهایت یافته های این مطالعه که حاصل از بررسی سیتوژنتیکی بیماران نابارور و یا کم بارور مراجعه کننده به بیمارستان زنان صارم در شهر تهران می باشد، تاکید مضاعفی بر اهمیت مطالعات سیتوژنتیکی در بیماران نابارور و یا کم بارور در خط مقدم علت یابی بیماران نابارور و کم بارور قرار دارد. زیرا که با شناسایی اختلالات کروموزومی هزینه های درمانی پیشنهادی برای بیماران نابارور و کم بارور می تواند کاهش چشمگیری یابد و یا احتمال تولد فرزند دارای اختلالات کروموزومی را کاهش یابد. برای مثال دسته ای از بیماران نابارور با ناهنجاری کروموزومی با روش های درمانی غیر از روش های کمک باروری روتین تحت درمان قرار گیرند.

**تشکر و قدردانی:** بدینوسیله از کلیه متخصصان و پزشکانی که بیماران را به آزمایشگاه سیتوژنتیک ارجاع دادند، از پرسنل آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان صارم و خانواده های ارجاعی کمال تشکر و قدردانی را داریم.

11. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag PE. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004 Jul 17-23; 364(9430):273-83.
12. de Marqui ABT. Chromosomal abnormalities in recurrent miscarriages by conventional karyotyping analysis. *Rev Bras Saude Matern Infant*. 2018;18:265-76.
13. Gonçalves RO, Santos WV, Sarno M, Cerqueira BA, Gonçalves MS, Costa OL. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent first trimester abortions. *Chromosomal Abnormalities in Couples With Recurrent First Trimester Abortions*. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014 Mar;36(3):113-7.
14. Kiss A, Rosa RF, Dibi RP, et al. Chromosomal Abnormalities in Couples With History of Recurrent Abortion. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009 Feb;31(2):68-74.
15. Minocherhomji S, Athalye AS, Madon PF, Kulkarni D, Uttamchandani SA, Parikh FR. A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype. *Fertil Steril*. 2009; 92:88-95.
16. Morales R, Lledó B, Ortiz JA, Ten J, Llácer J, Bernabeu R. Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos. *Syst Biol Reprod Med*. 2016; 62:317-24.