دوره: جهت تهیه فایل ورد این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید IJO
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

آنالیز مولکولی حذف های کوچک کروموزوم Y در مردان نابارور با آزواسپرمی و اولیگواسپرمی شدید و مقایسه در دو جمعیت کاشان و تبریز

مهناز طرفه[1*]، دکتر ابراهیم سخی نیا[2]، دکتر حسن حسنی[3]، دکتریدالله احمدی عصر بدر[4]، دکتر داوود نوری زاده[5]، دکتر یعقوب حشمت[6]، مهدی روحانی[7]

۱. کارشناس ارشد ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۲. استادیار گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۳. دانشیار گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.
۴. استادیار گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۵. استادیار گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۶. استادیار گروه ژنتیک، مرکز تشخیص ژنتیک تبریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۷. دانشجوی دکتری تخصصی باکتری شناسی، گروه میکروب شناسی، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۹/۲۷ **تاریخ پذیرش مقاله:** ۱۳۹۱/۱/۱۴

خلاصه

مقدمه: در حدود ۱۰-۱۵ درصد زوجین مشکل ناباروری دارند که در ۵۰ درصد موارد، مردان مسئول ناباروری هستند. حذف در سه ناحیه غیر هم پوشان به نام های AZFa، AZFb و AZFc در بازوی بزرگ کروموزوم Y باعث تخریب اسپرماتوژنز و در نهایت ناباروری در مردان می شود. مطالعات اخیر نشان داده اند که مردان دارای ریز حذف های کروموزوم Y که از تکنیک های تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم برای درمان استفاده کرده اند، این جهش ها را به فرزندان پسر خود منتقل می کنند. بنابراین قبل از انجام تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم در مردان نابارور با نقایص شدید اسپرماتوژنز، غربالگری برای ریز حذف های کروموزوم Y باید انجام گیرد تا از انتقال این جهش ها به فرزندان پسر جلوگیری شود.

روش کار: این مطالعه مرور موارد در ۱۰۰ مرد نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری بیمارستان شهید بهشتی کاشان و مراکز ناباروری تبریز انجام شد. نمونه خون گرفته شد و توسط روش رسوب با نمک، استخراج DNA انجام شد. برای شناسایی ریز حذف ها در نواحی سه گانه کروموزوم Y، تعداد ۷ مارکر STS (ناحیه توالی اتصالی) طبق راهنمای EAA/EMQN (آکادمی آندرولوژی/شبکه کیفیت ژنتیک مولکولی اروپا) و ۱۱ مارکر STS بر اساس سایر مقالاتی که در ایران و کشورهای اطراف انجام شده بود، انتخاب و روی آنها واکنش زنجیره ای پلیمراز انجام شد.

یافته ها: هیچ یک از ریز حذف های شایع کروموزوم Y در افراد کاشانی شرکت کننده در مطالعه مشاهده نشد. ولی در بیماران تبریزی شرکت کننده در این مطالعه چهار مورد (۸٪) ریز حذف در ناحیه AZF مشاهده شد.

نتیجه گیری: ریز حذف های زیادی در ناحیه AZF کروموزوم Y در بیماران کاشانی و تبریزی مراجعه کننده به مراکز ناباروری مشاهده نشد که این موضوع نشان دهنده نقش سایر موارد در بروز ناباروری در این مناطق می باشد.

کلمات کلیدی: آزواسپرمی، آنالیز مولکولی، اولیگواسپرمی، حذف های کوچک، کروموزوم Y، مرد نابارور، ناباروری

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** مهناز طرفه؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. **تلفن:** ۰۹۱۳۲۷۶۴۸۱۱؛ **پست الکترونیک:** Mahnaz_torfeh@yahoo.com

جهت تهیه فایل ورد این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

ناباروری ناتوانی زوجین جهت باردار شدن پس از یک سال مقاربت منظم بدون پیشگیری تعریف می‌شود (۱). نتایج مطالعات نشان داده اند که در حدود ۱۰-۱۵ درصد زوجین مشکل ناباروری دارند که در ۵۰ درصد موارد، مردان مسئول ناباروری هستند (۲). حذف های کوچک[1] در کروموزوم Y مردان مبتلا به آزواسپرمی در مقایسه با مردان مبتلا به اولیگواسپرمی شایع تر است. فراوانی حذف های کوچک در مردان جوامع مختلف نیز متفاوت بوده و ممکن است از ۱۰-۲٪ و یا بیشتر متغیر باشد (۳).

فرضیه ارتباط بین حذف های کوچک کروموزوم Y و ناباروری در مردان اولین بار در سال ۱۹۷۶ توسط تیوپولو و زوفاردی مطرح شد. آنها به این نتیجه رسیدند برخی از افراد دارای حذف های کوچک در کروموزوم Y خود، پدرانی با کروموزوم Y نرمال دارند. بنابراین این حذف ها عمدتاً به علت رخدادهای نوظهور[2] صورت می پذیرند (۴).

کروموزوم Y انسان بیش از ۶۰ میلیون نوکلئوتید دارد. بر روی بازوی بلند کروموزوم Y (Yq) خوشه ژنی تحت عنوان فاکتور آزواسپرمی (AZF[3]) در فاصله مناطق پنج و شش قرار دارد که شامل سه ناحیه AZFa، AZFb و AZFc می باشد. در هر یک از این نواحی ژن هایی قرار گرفته اند که عامل بروز آزواسپرمی و اولیگواسپرمی در مردان می باشند. اولین ژن شناخته شده به عنوان نامزد AZF در سال ۱۹۹۳ از ناحیه AZFb و دومین ژن عامل AZF دو سال بعد در ناحیه AZFc شناسایی شد. ناحیه AZFa در فاصله پنج قرار دارد و ژن های USP9Y[4] و DBY[5] به عنوان ژن های احتمالی مؤثر در آزواسپرمی و اولیگواسپرمی در این ناحیه حضور دارند (۵).

تلاش برای یافتن ژن یا ژن های مؤثر در ناباروری مردان منجر به شناسایی ژن های DAZ[6] شد که ابتدا تصور می شد که فقط یک نسخه از این ژن وجود دارد، ولی امروزه مشخص شده است که ۴ نسخه از این ژن در ناحیه AZFc وجود دارد. این ژن دارای ۱۶ اگزون بوده و فقط در سلول های زایا در بیضه بیان می شود. ژن DAZ یک پروتئین متصل شونده به RNA را کد می کند. اگر چه ژن DAZ تنها ژن حاضر در دیستال بازوی بلند کروموزوم Y نیست اما شیوع بالای حذف شدگی این ژن در مردان نابارور آن را به عنوان یک ژن با اهمیت در ناباروری مردان معرفی می کند (۵).

گسترش بیولوژی و ژنتیک مولکولی نه تنها باعث پیشرفت بسیاری از علوم زیستی شده بلکه باعث درک پایه و اساس مشکلات و نارسایی های تولید مثلی در انسان نیز شده است (۶). هر چند آمار دقیقی از میزان ناباروری در ایران وجود ندارد، اما به نظر می رسد همانند بسیاری از کشورهای منطقه و جهان بین ۱۵ تا ۲۰ درصد باشد. گرچه حدود سی سال پیش بیشتر موارد ناباروری مربوط به مشکلات باروری در زنان می شد اما امروزه سهم هر یک از زوجین در بروز ناباروری ۵۰ درصد می باشد.

علاقه جهت بررسی ریز حذف های کروموزوم Y در مردان به علت احتمال انتقال ریز حذف ها از طریق ICSI[7] به نسل بعد و انتقال ناهنجاری به فرزندان آنها می باشد. بر اساس مطالعات انجام شده، پدرانی که دارای ریز حذف های کروموزوم Y می باشند و از تکنیک های ICSI برای درمان استفاده کرده اند، این جهش ها را به فرزندان پسر خود منتقل می کنند (۷).

از آنجایی که غربالگری جهت جستجوی حذف های کوچک در کروموزم Y در افراد یک جامعه بسیار پرهزینه بوده و توجیه اقتصادی ندارد، ضمناً در مبحث ژنتیک برای یک فنوتیپ خاص امکان وجود ژنوتیپ های مختلفی بر اساس جوامع مختلف وجود دارد و از سوی دیگر شناسایی حذف های کوچک کروموزوم Y در یک مرد نابارور از درمان های پر هزینه دیگر جلوگیری می کند، مطالعه حاضر با هدف انجام یک مطالعه فشرده بر روی بیمارانی که به کلینیک تخصصی و فوق تخصصی شیخ الرئیس دانشگاه علوم پزشکی تبریز و مرکز ناباروری بیمارستان شهید بهشتی کاشان مراجعه کرده و از

[1] Microdeletion
[2] De novo
[3] Azoospermia Factor
[4] Ubiquitin Specific Peptidase 9, Y
[5] Dead Box on the Y
[6] - Deleted in Azoospermia
[7] - Intra Cytoplasmic Sperm Injection

جهت تهیه فایل ورد این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

آزواسپرمی و اولیگواسپرمی شدید رنج می برند، انجام شد تا نسبت به جستجوی حذف های کوچک در کروموزم Y بر اساس روش های استاندارد مولکولی رایج در مراکز مرجع دنیا اقدام شود. نتیجه این مطالعه معرفی الگوی اختصاصی حذف های کوچک کروموزوم Y در مردان ناباروری که در دو منطقه جغرافیایی مختلف ایران (تبریز و کاشان) زندگی می کنند خواهد بود، زیرا احتمال این وجود دارد که الگوی به دست آمده در این منطقه با الگوی معرفی شده در جوامع اروپایی و یا در کشورهای همسایه اختلاف داشته باشد.

روش کار

این مطالعه مرور مواردی در سال ۱۳۸۸-۱۳۸۷ بر روی ۱۰۰ مرد نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری بیمارستان شهید بهشتی کاشان و مراکز نازایی تبریز انجام شد. افراد مورد مطالعه که ۵۰ نفر از تبریز و ۵۰ نفر از کاشان بودند، بعد از دادن رضایت نامه کتبی، جهت نمونه برداری برای انجام آزمایشات مولکولی معرفی شدند. افرادی در این مطالعه وارد شدند که مبتلا به آزواسپرمی غیر انسدادی و یا الیگواسپرمی شدید بودند. بیمارانی که دچار آزواسپرمی یا الیگواسپرمی شدید ناشی از انسداد مجاری و یا بیماری های شناخته شده مثل بیماری های عفونی و کریپتورکیدیسم (عدم نزول بیضه) بودند و یا دارای سابقه عمل جراحی روی دستگاه ژنیتال بودند، از مطالعه خارج شدند.

در این مطالعه با توجه به گزارش میزان شیوع این ریزحذف ها در سایر مطالعات در ایران، میزان شیوع آن را حدود ۱۰ درصد تخمین زدند. با این پیش فرض و با ۹۵ درصد اطمینان و با دقت ۳ درصد، برای برآورد شیوع این ریزحذف ها حدود ۴۰۰ نمونه باید وارد مطالعه شود اما به دلیل محدودیت مراجعه بیماران در کاشان، در مجموع ۵۰ نمونه گرفته شد و به جهت آنکه تعداد بیماران دو شهر باید با هم یکسان باشند از تبریز نیز تنها ۵۰ بیمار انتخاب شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۴) انجام شد.

از هر یک از افراد مورد مطالعه، در مرکز نازایی بیمارستان شهید بهشتی کاشان و مرکز تشخیص ژنتیک تبریز واقع در کلینیک تخصصی و فوق تخصصی شیخ الرئیس دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۵ میلی لیتر خون گرفته و در لوله های خونگیری حاوی اتیلن دی آمین تترا استیک اسید (EDTA) به عنوان ماده ضد انعقاد ریخته شد و پس از تهیه به آزمایشگاه ارسال و توسط روش استاندارد رسوب با نمک[1] در آزمایشگاه DNA از خون استخراج شده و برای انجام واکنش زنجیره ای پلیمراز[2] (PCR) نگهداری شد.

انتخاب STS پرایمرها و انجام واکنش زنجیره ای پلیمراز:

جهت شناسایی ریز حذف ها در نواحی سه گانه کروموزوم Y، تعداد ۷ مارکر STS طبق راهنمای EAA/EMQN و ۱۱ مارکر ناحیه توالی اتصالی بر اساس سایر مقالاتی که در ایران و کشورهای اطراف انجام شده بود، انتخاب گردید (۳). پرایمرها در ۵ مخلوط مختلف برای انجام واکنش زنجیره ای پلیمراز چندگانه با یکدیگر مخلوط شدند که پرایمرهای موجود در هر یک از مخلوط ها در جدول یک نشان داده شده است. برای انجام واکنش زنجیره ای پلیمراز از مخلوط کامل که حاوی بافر PCR، مخلوط dNTP ها با غلظت ۱۰ میلی مولار، آنزیم پلیمراز Taq به غلظت ۵ واحد در میکرولیتر و ۲۵ میلی مولار $MgCl_2$[3] بود به میزان ۱۳ میکرولیتر به ازای هر واکنش استفاده شد. در هر واکنش ۵ میکرولیتر از نمونه DNA استخراج شده به همراه ۲ میکرولیتر از مخلوط پرایمرها اضافه شد. واکنش زنجیره ای پلیمراز توسط دستگاه ترموسایکلر Techne TC-3000X ساخت شرکت Techne کشور انگلستان به صورت ۴۰ سیکل، شامل واسرشته سازی اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه، واسرشته سازی، اتصال پرایمرها و طویل سازی به ترتیب ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت۳۰ ثانیه، ۵۷ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۹۰ ثانیه انجام شد. در نهایت یک مرحله طویل سازی نهایی به مدت ۱۰ دقیقه در ۷۲ درجه سانتیگراد انجام شد.

---

[1] Salting out
[2] Polymerase Chain Reaction
[3] Magnesium chloride

جدول ۱- پرایمرها و اندازه قطعات تکثیر شده از نواحی مختلف AZF در هر یک از مخلوط‌های پرایمر تهیه شده جهت انجام واکنش زنجیره ای پلیمراز چندگانه

مخلوط پرایمر	STS	اندازه (جفت باز)
MixA	SRY_{14}	۴۷۲
	sY_{86}	۳۲۰
	sY_{127}	۲۷۴
	sY_{254}	۴۰۰
MixB	sY_{84}	۳۲۶
	sY_{134}	۳۰۱
	sY_{255}	۱۲۶
MixC	sY_{242}	۲۵۰
	sY_{130}	۱۹۰
	sY_{147}	۱۱۰
	sY_{182}	۱۵۰
MixD	sY_{274}	۴۰۰
	sY_{157}	۳۰۰
	sY_{239}	۲۱۰
	sY_{152}	۱۸۰
MixE	sY_{128}	۲۳۰
	sY_{145}	۱۸۰
	sY_{124}	۱۵۰

در نهایت محصول PCR تهیه شده توسط ژل آگار ۲ درصد الکتروفورز شده و با استفاده از رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید مورد مشاهده و تشخیص قرار می گرفت.

یافته ها

از بین بیماران کاشان ۱۰ مرد نابارور آزواسپرم و ۴۰ نفر دیگر اولیگواسپرم و از بین بیماران تبریز ۳۰ مرد نابارور آزواسپرم و ۲۰ نفر دیگر اولیگواسپرم بودند.

جدول ۲- نتایج مربوط به ریزحذف های کروموزوم Y در بیماران نابارور تبریزی شرکت کننده در مطالعه

شماره بیمار	SRY	AZFa		AZFb				AZFc	
		sY84	sY86	sY147	sY134	sY130	sY127	sY255	sY254
۱۹	+	+	+	+	–	–	+	+	+
۳۹	+	+	+	–	+	+	+	+	+
۴۷	+	+	+	+	+	+	-	-	-
۵۰	+	+	–	+	+	+	–	+	+

در چهار بیمار این ریز حذف ها مشاهده شد که ۵ حذف در ناحیه AZFb، دو ریز حذف در ناحیه AZFc و یک حذف در ناحیه AZFa بود. در جدول قطعات حذف شده در هر یک از نواحی، مشخص شده است.

ریز حذف های ناحیه AZFa:

بررسی مارکرهای مربوط به ناحیه AZFa یعنی sY84 و sY86 در تمام جمعیت آزواسپرم، اولیگواسپرم شدید تبریز و کاشان تنها یک حذف در

ناحیه sY86 مشاهده شد که نشان دهنده ۲٪ حذف در جمعیت تبریز و در مجموع جمعیت مورد مطالعه یک درصد حذف در کروموزوم Y می باشد. از آنجا که در تمامی مطالعاتی که تاکنون انجام شده است این ناحیه دارای کمترین میزان حذف بوده است این نکته که میزان این نوع حذف در مطالعه ما هم به میزان پایینی مشاهده شده است منطقی به نظر می رسد.

ریز حذف های ناحیه AZFb:

بررسی مارکرهای ناحیه AZFb یعنی sY127، sY147، sY124، sY128، sY130 و sY134 در تمام جمعیت اولیگواسپرم شدید تبریز و تمامی بیماران اولیگواسپرم و آزواسپرم کاشان هیچگونه حذفی را نشان نداد. در بیماران آزواسپرم تبریز یک بیمار (بیمار شماره ۱۹) برای مارکرهای sY130 و sY134، فرد آزواسپرم دیگری از همین جمعیت (بیمار شماره ۳۹) در مارکر sY147 و در نهایت فرد آزواسپرم سوم بیماران تبریزی (بیمار شماره ۴۷) در مارکر sY127 حذف را نشان داد. بنابراین حذف در ناحیه AZFb در تبریز ۶ درصد (سه نفر از ۵۰ نفر) از مجموع حذف ها را به خود اختصاص می دهد که آمار کلی میزان این ریزحذف ها در کل جمعیت مورد مطالعه ما ۳ درصد (سه نفر از ۱۰۰ نفر) می باشد.

ریز حذف های ناحیه AZFc:

بررسی مارکرهای ناحیه AZFc یعنی sY182، sY157، sY242، sY255، sY254، sY239، sY152و sY145 هیچگونه حذفی را در جمعیت اولیگواسپرم تبریز و تمام جمعیت کاشانی شرکت کننده در مطالعه نشان نداد. در افراد آزواسپرم یک فرد از بیماران تبریزی (بیمار شماره ۴۹) برای مارکرهای sY255 و sY254 حذف نشان داد (۲٪). بنابراین حذف در ناحیه AZFc در بیماران تبریز ۲ درصد (یک نفر از ۵۰ نفر) از مجموع حذف ها و به طور کلی یک درصد از تمامی جمعیت مورد مطالعه را تشکیل می دهد (یک نفر از ۱۰۰ نفر). از طرفی فرد مورد نظر دارای حذف توأم AZFb و AZFc بود که ۲ درصد کل ریز حذف ها را شامل می شود.

بحث

مطالعات قبلی ریز حذف های کروموزوم Y در میان مردان نابارور در سراسر دنیا را بین ۱ تا ۵۵ درصد گزارش کرده اند، اما اکثر مطالعات فراوانی زیر ۱۵ درصد را گزارش کرده اند (۳).

مطالعه پائول و همکاران (۲۰۰۵) میزان حذف های کوچک در مردان آزواسپرمی ایدیوپاتیک را ۲۰-۱۵ درصد و میزان حذف های کوچک در مردان اولیگواسپرمی شدید ایدیوپاتیک را ۱۰-۷ درصد گزارش کرده اند (۸) و بر همین اساس حذف های کوچک در مردان آزواسپرم قابل توجه تر از میزان آن در مردان اولیگواسپرم است. در سایر کشورها بیشترین فراوانی حذف، در ناحیه AZFc مشاهده می شود که در این ناحیه ژن DAZ قرار دارد (۵۹/۶٪)، فراوانی حذف در ناحیه AZFb که ژن RBMY[1] در این ناحیه قرار دارد ۱۵/۸ درصد می باشد در حالی که AZFa کمترین فراوانی حذف را دارد (۴/۹٪) (۹، ۱۰).

بر اساس سایر مطالعات انجام شده در این زمینه، بیشترین فراوانی ریز حذف ها مربوط به ناحیهAZFc و سپس AZFb و کمترین فراوانی ریز حذف ها در ناحیه AZFa می باشد (۱۵، ۱۶، ۱۷).

بنا به گزارشات مختلف، میزان ریز حذف ها در نواحی مختلف جهان بسیار متغیر است. پائول و همکاران در مطالعه خود در ژاپن به مقایسه دو جمعیت آفریقایی و ژاپنی پرداخته اند که در نهایت آنها نیز هیچ ریز حذفی در مردان نابارور آزواسپرمی و اولیگواسپرمی آفریقایی مشاهده نکردند (۸) از طرف دیگر سرگین و همکاران در مطالعه خود در ترکیه میزان ریز حذف ها را در مردان نابارور ۳/۳ درصد گزارش کرده اند (۸).

در مطالعات مختلف انجام شده در ایران نیز میزان این ریزحذف ها متغیر می باشد. عمرانی و همکاران (۲۰۰۶) در آذربایجان ایران میزان این ریز حذف ها را ۳۰ درصد گزارش کردند (۱۷) و بر اساس گزارش مالک عسگر و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی اهواز، فراوانی ریز حذف ها در آن ناحیه ۵۱/۶ درصد (۱۶ از ۳۱) بوده

[1] - RNA-Binding Motif Y

است (۱۵). در مطالعه میرفخرایی و همکاران در مرکز تحقیقات دانشگاه آزاد تهران فراوانی ریز حذف ها در ناحیه AZFa را ۸/۳ درصد برآورد نموده اند (۱۸). این گروه علاوه بر مارکرهای sY84 و sY86، مارکر sY81 را نیز بررسی کردند، که این میزان بالاتر در این ناحیه می تواند وابسته به بکارگیری این ناحیه باشد. در این مطالعه، بیشترین فراوانی ریز حذف های کروموزوم Y همانند مطالعه حاضر مربوط به ناحیه AZFb است (۶۶/۷٪) (۱۸).

عدم مشاهده ریز حذف ها در مردان نابارور آزواسپرمی و اولیگواسپرمی کاشان غیر قابل انتظار بود که علت را می توان به منشأ جغرافیایی و اختلافات نژادی، تفاوت در چگونگی جمع آوری نمونه ها، تغذیه، سایر فاکتورهای ژنتیکی و اپی ژنتیکی، فاکتورهای محیطی، ساختار غیر متعادل نمونه ها و کوچک بودن جمعیت مورد مطالعه نسبت داد.

بر اساس مطالعه ای در ترکیه فراوانی ریز حذف ها تنها در ۱/۳ درصد کل بیماران (۱ نفر از ۸۰ نفر بیمار بررسی شده) گزارش شده که این عدد در بیماران آزواسپرم شرکت کننده در این مطالعه ۱/۹ درصد یعنی یک نفر از ۵۲ مرد آزواسپرم مورد مطالعه مشاهده شده است (۱۴). همچنین فرلین و همکاران درصد مشابه ای را گزارش نموده اند و همانند مطالعه حاضر نسبت به مطالعات انجام شده در ایران میزان بسیار پایین تری از ریز حذف ها را گزارش کرده اند (۱۴).

صدیقی و همکاران در پاکستان فرکانس ریز حذف های کروموزوم Y را ۲۳-۱۳ درصد گزارش کردند (۱۹). بر اساس مطالعه ای که در کویت انجام شد، میزان ریز حذف های کروموزوم Y را تنها در ناحیه AZFb و AZFc ۲/۶٪ افراد (۷ از ۲۶۶) مورد مطالعه گزارش کردند (۱۹). کوشتینر و همکاران میزان این ریز حذف ها را در ۶ تا ۱۳ درصد از مردان دارای آزواسپرمی و اولیگواسپرمی (۲۰) و سرتیک و همکارانش در کرواسی (۲۰۰۱) میزان این ریز حذف ها را ۴/۵ درصد گزارش کرده اند (۲۱). در مطالعه دیگری که در کشور جمهوری چک (۲۰۰۳) انجام شد میزان این ریز حذف ها ۴ درصد گزارش شد (۲۲) که با مطالعه ای که بعداً در این کشور توسط سینگ و همکاران (۲۰۰۶) انجام شد و میزان ریزحذف ها کروموزوم Y را ۲/۹ درصد گزارش کرده اند، همخوانی داشت (۲۳).

در مطالعات دیگر انجام شده در سایر نواحی میزان این ریز حذف ها تقریباً مشابه گزارش شده است. مثلاً در مطالعه سائوپدرو در برزیل (۲۰۰۳) این میزان ۶/۷ درصد (۲۴)، کاروالو و همکاران در ژاپن (۲۰۰۳) فراوانی این ریز حذف ها را ۷/۱ درصد (۲۵) و رایکو و همکاران در رومانی فراوانی این حذف ها را ۱۰ درصد گزارش کرده اند (۲۶). به طور کلی در اکثر مطالعات انجام شده در نقاط مختلف جهان (۲۳) این ریز حذف ها در افراد اولیگواسپرم مشاهده نشده است. هر چند در این مورد نیز تناقضاتی مشاهده شده است، چنانچه در مطالعه پریور و همکاران که اولین افرادی بودند که ۲۰۰ نمونه را که ۱۰۲ نفر آنها میزان شمارش اسپرم نرمال داشتند را انتخاب و بررسی کردند، این نکته نقض شده است. آنها فرکانس حذف های کوچک را ۲۳/۱ درصد در مردان نابارور آزواسپرم، ۹/۷ درصد در مردان نابارور اولیگواسپرم و ۱ درصد در مردان با شمارش اسپرم نرمال مشاهده کردند. آنها حذف های کوچک در مردان با شمارش اسپرم نرمال را به یک پلی مورفیسم نسبت دادند زیرا آنها فقط در یک STS مشاهده کردند که حتی در مردان دارای قدرت تولید مثل هم وجود داشت (۲۷). اما به هرحال میزان این ریز حذف ها در تمامی مطالعات انجام شده در افراد آزواسپرم بالاتر از افراد اولیگواسپرم می باشد. علی رغم تمام این گزارشات که میزان این ریز حذف ها را بین ۳ تا ۱۳ درصد گزارش نموده اند در مطالعات دیگر مانند مطالعه فورستا و همکاران (۱۹۹۸) درصد بالایی از مردان نابارور ایتالیایی (۵۵/۵٪) حامل ریزحذف های کروموزوم Y بودند (۱۹). به طور کلی بین فراوانی ریز حذف های گزارش شده توسط گروه های تحقیقاتی مختلف در ایران و جهان اختلاف زیادی وجود دارد. این اختلافات در فراوانی ریز حذف ها می تواند به علت منشأ جغرافیایی و نژادی جمعیت مورد مطالعه و تفاوت در چگونگی انجام مطالعه از جمله معیارهای ورود جمعیت به مطالعه و همچنین اندازه جمعیت باشد.

نتیجه گیری

میزان حذف های کوچک در ناحیه AZF در مردان نابارور آزواسپرم و اولیگواسپرم در دو جمعیت کاشان و تبریز کمتر از سایر مطالعات بود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از پرسنل محترم مرکز ناباروری بیمارستان شهید بهشتی کاشان و مرکز ژنتیک تبریز که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، تشکر و قدردانی می شود.

منابع

1. Friela A, Houghtona JA, Maher A, Smith T, Noee S, Nolan LA, et al. Molecular detection of Y chromosome microdeletions: an Irish study. Int J Androl 2001 Feb;24(1):31-6.
2. Viswambharan N, Suganthi R, Simon AM, Manonayaki S. Male infertility: polymerase chain reaction-based deletion mapping of genes on the human chromosome. Singapore Med J 2007 Dec;48(12):1140-2.
3. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. Int J Androl 2004 Aug;27(4):240-9.
4. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. Hum Genet 1976 Oct 28;34(2):119-24.
5. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y Chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. Endocr Rev 2001 Apr;22(2):226-39.
6. Najmabadi H, Huang V, Yen P, Subbarao MN, Bhasin D, Banaag L, et al. Substantial prevalence of microdeletions of the Y-chromosome in infertile men with idiopathic azoospermia and oligozoospermia detected using a sequence-tagged site-based mapping strategy. J Clin Endocrinol Metab 1996 Apr;81(4):1347-52.
7. Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, van den Ouwel AM, Pieters MH, Weber RF, et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. Hum Repord 2002 Jan;17(1):13-6.
8. Kihaile PE, Yasui A, Shuto Y. Prospective assessment of Y-chromosome microdeletions and reproductive outcomes among infertile couples of Japanese and African origin. J Exp Clin Assist Reprod 2005 Jun 29;2:9.
9. Lin YM, Lin YH, Teng YN, Hsu CC, Shinn-Nan Lin J, Kuo PL. Gene-based screening for Y chromosome deletions in Taiwanese men presenting with spermatogenic failure. Fertil Steril 2002 May;77(5):897-903.
10. Krausz C, Quintana-Murci L, Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Jobling MA, Rosser ZH, et al. Identification of a Y chromosome haplogroup associated with reduced sperm counts. Hum Mol Genet 2001 Sep 1;10(18):1873-7.
11. Balkan M, Tekes S, Gedik A. Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening studies in infertile males with oligozoospermia and azoospermia in Southeast Turkey. J Assist Reprod Genet 2008 Nov-Dec;25(11-12):559-65.
12. Kleiman SE, Yogev L, Gamzu R, Hauser R, Botchan A, Lessing JB, et al. Genetic evaluation of infertile men. Hum Reprod 1999 Jan;14(1):33-8.
13. Briton-Jones C, Haines CJ. Microdeletions on the long arm of the Y chromosome and their association with male-factor infertility. Hong Kong Med J 2000 Jun;6(2):184-9.
14. Ferlin A, Moro E, Garolla A, Foresta C. Human male infertility and Y chromosome deletions: role of AZF-candidate genes DAZ, RBM and DFFRY. Hum Reprod 1999 Jul;14(7):1710-6.
15. Malekasgar AM, Mombaini H. Screening of 'Y' chromosome microdeletions in Iranian infertile males. J Hum Reprod Sci 2008 Jan;1(1):2-9.
16. Simoni M, Kamischke A, Nieschlag E. Current status of the molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions in the work-up of male infertility. Initiative for international quality control. Hum Reprod 1998 Jul;13:1764-8.
17. Omrani MD, Samadzadae S, Bagheri M, Attar K. Y chromosome microdeletions in idiopathic infertile men from West Azarbaijan. Urol J 2006 Winter;3(1):38-43.
18. Mirfakhraie R, Mirzajani F, Kalantar SM, Montazeri M, Salsabili N, Pourmand GR, et al. High prevalence of AZFb microdeletion in Iranian patients with idiopathic non-obstructive azoospermia. Indian J Med Res 2010 Sep;132:265-70.
19. Siddiqi S, Siddiq A, Majeed K, Mansoor A, Qamer R, Mazhar K, et al. Ychromosomal deletions: a risk factor for male infertility. Int J Agric Biol 2009;11:110-2.
20. Kostiner DR, Turek PJ, Reijo RA. Male infertility: analysis of the markers and genes on the human Y chromosome. Hum Reprod 1998 Nov;13(11):3032-8. Review.
21. Sertic J, Cvitkovic P, Myers A, Saiki RK, Stavljenic Rukavina A. Genetic markers of male infertility: Y chromosome microdeletions and cystic fibrosis transmembrane conductance gene mutations. Croat Med J 2001 Aug;42(4):416-20. Review.
22. Machatkova M, Krebsova A, Smetanova I, Matejckova M, Vilimova S, Sobek A, et al. [Chromosome Y microdeletions in Czech men with severe reproductive disorders] [Article in Slovak]. Cas Lek Cesk 2003;142(11):670-5.
23. Arvind RS, Radek V, Radek V, Ishraq D, Konvalinka D, Satavy J. A comparative study of AZF deletions and TSPY gene variation in Czech and Indian infertile men. Int J Hum Genet 2006;6(3):209-17.

24. SaoPedro SL, Fraietta R, Spaine D, Porto CS, Srougi M, Cedenho AP, et al. Prevalence of Y chromosome deletions in a Brazilian population of nonobstructive azoospermic and severely oligozoospermic men. Braz J Med Biol Res 2003 Jun;36(6):787-93.
25. Carvalho CM, Fujisawa M, Shirakawa T, Gotoh A, Kamidono S, Freitas Paulo T, et al. Lack of association between Y chromosome haplogroups and male infertility in Japanese men. Am J Med Genet 2003 Jan;116(2):152-8.
26. Raicu F, Popa L, Apostol P, Cimponeriu D, Dan L, Ilinca E, et al. Screening for microdeletions in human Y chromosome--AZF candidate genes and male infertility. J Cell Mol Med 2003 Jan-Mar;7(1):43-8.
27. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. New England J Med 1997 Feb 20;336(8):534-9.