

چکیده فارسی

الف.....

چکیده لاتین

ب .....

فصل ۱

۱ .....

۱-مقدمه

۱ .....

۱-۱-ناباروری

۲ .....

۲-۱-آناتومی و بافت شناسی دستگاه تولید مثلی مردان

۲ .....

۳-۱-اسپرمتوژنز

۳ .....

۴-۱-تنظیم هورمونی بیضه

۳ .....

۵-۱-تشخیص ناباروری

۴ .....

۱-۵-۱-آنالیز منی

۴ .....

۱-۶-۱ علل ناباروری در مردان

..... ۴

۱-۶-۱-۱ عوامل غیر ژنتیکی در ناباروری مردان

..... ۵

۱-۶-۱-۱-۱ فلزات سنگین

..... ۵

۱-۶-۱-۲ استعمال

..... ۵ سیگار

۱-۶-۱-۳ هایپوگنادیسم

..... ۵

۱-۶-۱-۴ علت های پس بیضه ای

..... ۵

۱-۶-۱-۴-۱ فقدان مجرای به صورت مادرزادی

..... ۶

۱-۶-۱-۵ اتو آنتی بادی های ضد اسپرم

..... ۶

۱-۶-۱-۶-۱-۱ نقص اولیه بیضه

..... ۶

۱-۶-۱-۶-۱-۱ وریکوسل

..... ۶

۱-۶-۱-۶-۲ کریپتورکیدسم

..... ۷

۱-۶-۲-عوامل ژنتیکی

Y .....

۱-۶-۲-۱-ناهنجاری های کروموزومی

Y .....

۱-۶-۲-۱-آنیوپلوئیدی

Y .....

۱-۶-۲-۱-۱-۱-۱-سندرم کلاین فلتر(47xxy)

Y .....

۱-۶-۲-۲-ریزحذف های کروموزوم Y

Y .....

۱-۶-۲-۳-ژن های مهم شناسایی شده موثر در ارتباط با ناباروری مردان

۸ .....

۱-۶-۲-۳-۱-ژن گیرنده آندروژن (AR)

۸ .....

۱-۶-۲-۳-۲-ژن گیرنده استروژن ۱ (ESR1)

۸ .....

۱-۶-۲-۳-۳-ژن گیرنده هورمون محرک فولیکلی (FSHR)

۸ .....

۱-۶-۲-۳-۴-ژن متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)

۹ .....

۱-۶-۲-۳-۵-ژن هدایت کننده تراغشایی سیستمیک فایبروزیس (CFTR)

۹ .....

۱-۶-۲-۳-۶-ژن گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG)

۹ .....

۱-۷-محصول ژن SHBG

۱۰ .....

۱-۷-۱ SHBG (sex hormone-binding globulin)

۱۰ .....

۱-۷-۲ SHBGL

۱۰ .....

۱-۷-۳ SHBGT

۱۰ .....

۱-۷-۴-مسیر پیام رسانی SHBG

۱۱ .....

۱-۷-۵-عناصر کنترل کننده رونویسی SHBG در بیضه

۱۱ .....

۱-۷-۶-رونویسی SHBG در بیضه

۱۲ .....

۱-۸-نقش ژن SHBG در ناباروری مردان

۱۳ .....

۱-۹-هدف

۱۴ .....

..... ۱۵

۲-مواد و روش ها

..... ۱۶

۲-۱-مواد و لوازم مورد نیاز

..... ۱۶

۲-۱-۱-لوازم مورد نیاز در نمونه گیری

..... ۱۶

۲-۱-۲-مواد و لوازم مورد نیاز جهت استخراج DNA از لکوسیت های خون محیطی

..... ۱۶

۲-۱-۳-مواد و لوازم مورد نیاز در الکتروفورز ژل آگارز جهت ارزیابی DNA استخراجی

..... ۱۷

۲-۱-۴-مواد و لوازم مورد نیاز جهت انجام واکنش زنجیره ای پلیمرز(PCR)

..... ۱۷

۲-۱-۵-مواد و لوازم مورد نیاز در الکتروفورز محصولات PCR به کمک ژل آگارز

..... ۱۸

۲-۲-آماده سازی بافر ها

..... ۱۹

۲-۳-لیست دستگاه ها و تجهیزات آزمایشگاهی

..... ۱۹

۲-۴-فهرست مواد مصرفی در PCR

..... ۲۰

۲-۵ روش کار:

۲۰ .....

۲-۵-۱ نمونه گیری

۱۹ .....

۲-۵-۲ استخراج DNA ژنومی از خون افراد

۲۰ .....

۲-۶ مراحل انجام استخراج

۲۱ .....

۲-۷ سنجیدن کیفیت DNA استخراجی (الکتروفورز افقی)

۲۲ .....

۲-۸ Allele Specific Polymerase Change Reaction(AS-PCR)

۲۳ .....

۲-۸-۱ مراحل انجام PCR

۲۳ .....

۲-۹-۱ مشخصات پرایمر آغازگر SHBG

۲۳

۲-۹-۲ مشخصات محصول PCR

۲۴ .....

۲-۹-۲ چرخه حرارتی PCR

۲۴ .....

۲-۱۰ الکتروفورز محصولات با استفاده از ژل آگارز ۲٪

۲۵ .....

۲-۱-۱۰ مراحل انجام ۱۰ الکتروفورز محصولات با استفاده از ژل آگارز ۲٪

۲۵ .....

۲-۱۱ آنالیز آماری

۲۵ .....

فصل ۳

۲۷ .....

۳-نتایج

۲۸ .....

۳-۱ خصوصیات نمونه ها

۲۸ .....

۳-۲ نتایج بررسی های مولکولی

۲۸ .....

۳-۲-۱ نتایج بررسی کیفیت DNA استخراج شده توسط ژل آگارز ۲٪

۲۸ .....

۳-۳ نتایج حاصل از واکنش زنجیره ای پلیمرز (AS-PCR)

۲۹ .....

۳-۴ نتایج حاصل از بررسی فراوانی پلی مورفیسم ژن SHBG در مردان مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک و مردان سالم

۳۰ .....

۳-۵ بررسی فراوانی ژنوتیپی

۳۱ .....

فصل ۴

۳۲ .....

۴-بحث

۳۳ .....

۴-۱-پیشنهادات

۳۵ .....

فصل پنجم

۳۶ .....

۵-منابع

۳۷ .....

۶-پیوست

۴۳-۴۴



فهرست جداول:

۱-۲ فهرست مواد مصرفی در PCR

۱۹ .....

۲-۲ مشخصات پرایمر آغازگر ژن SHBG

۲۳ .....

۳-۲ مشخصات محصول PCR

۲۳ .....

۴-۲ چرخه حرارتی PCR

۲۴ .....

۱-۳ علل ناباروری در مردان نابارور ایدیوپاتیک مورد بررسی

۲۷ .....

۲-۳ فراوانی اللی پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی ژن SHBG (rs1799941)

۲۹ .....

۳-۳ نتایج مربوط به نسبت فراوانی ژنوتیپ SHBG

۳۰ .....

فهرست شکلها:

۱-۱ ساختار دستگاه تناسلی مردان

۳ .....

۲-۱ ژن های مرتبط با نقص های مختلف ایجاد کننده ناباروری

۹ .....

۳-۱ عناصر کنترل کننده رونویسی ژن SHBG در بیضه

۱۱ .....

۴-۱ مسیر CREM/CREM

۱۲ .....

۱-۳ DNA ژنومی استخراج شده از نمونه ها

۲۷ .....

۲-۳ محصولات PCR, DNA ژنومی

۲۸ .....

۳-۳ نمودار مقایسه فراوانی الی در دو گروه بیمار و کنترل

۲۹ .....

۴-۳ نمودار درصد فراوانی ژنوتیپ های مشاهده شده ژن SHBG در دو گروه بیمار و کنترل

۳۰ .....

## بررسی پلی مورفیسم ژن SHBG و ناباروری ایدیوپاتیک مردان

فاطمه امام دوست

ناباروری یک مشکل سلامت تولید مثلی در سراسر جهان است که تقریباً ۱۵ درصد زوجین را مبتلا می‌کند. نیمی از این موارد به علت فاکتورهای مردانه است که حدود ۶۰-۷۵ درصد موارد ناباروری ایدیوپاتیک هستند. زمانی که مکانیسم‌های مولکولی تحت تأثیر نقص‌های ناشناخته باقی مانده است. تعداد زیادی ژن شامل گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG) درگیر در ناباروری مردان شناخته شده است. SHBG، انتقال دهنده و تنظیم کننده فعالیت آندروژن‌ها و استروژن‌ها است. چندین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن SHBG انسان با بیماری‌های وابسته به استروئید جنسی مرتبط هستند و شامل آن‌هایی که با ناباروری مردان ارتباط دارند. هدف از این مطالعه، تعیین ارتباط قوی با پلی مورفیسم ژن SHBG و ناباروری ایدیوپاتیک مردان است. این مطالعه case-control شامل بیماران مرد مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک  $n=54$  و مرد سالم  $n=53$  است. تعیین ژنوتیپ SHBG با استفاده از روش Allele specific-PCR انجام شد. در توزیع ژنوتیپی ارتباط متمایزی مابین بیماران و کنترل نبود ( $P>0.05$ ). فرکانس‌های ژنوتیپی SHBG، میان ۵۴ بیمار،  $GG=11/1\%$ ،  $GA=46/2\%$ ،  $AA=43/5\%$  و در گروه کنترل  $GA=20/7\%$ ،  $AA=54/7\%$ ،  $GG=43/5\%$  بود. فرکانس آللی A و G به ترتیب در افراد بیمار ۰/۳۴ و ۰/۶۶ و در افراد سالم ۰/۴۸ و ۰/۵۲ بود. در نتیجه این مطالعه نشان می‌دهد که احتمالاً پلی مورفیسم ژن SHBG با ناباروری ایدیوپاتیک مردان در این جمعیت مرتبط نیست. با این وجود آلل A فاکتور خطر برای این بیماری است. مطالعات بیشتر نیاز است تا نقش SHBG در ناباروری ایدیوپاتیک مردان تأیید گردد.

کلمات کلیدی: SHBG، پلی مورفیسم ژن، ناباروری ایدیوپاتیک مردان

## Analysis of SHBG gene polymorphism and idiopathic male infertility

Fatemeh Emamdoost

### Abstract

Infertility is a worldwide reproductive health problem that affects approximately 15% of married couples. Half of these cases are due to male factors, and about 60%–75% of male infertility cases are idiopathic, since the molecular mechanisms underlying the defects remain unknown. Many genes including Sex-hormone binding globulin (SHBG) have been shown to be involved in male infertility. SHBG transports and regulates the activities of androgens and estrogens. Several single nucleotide polymorphisms in the human SHBG gene have been linked to sex steroid-dependent diseases, including those associated with the male infertility. The aim of this study was to assess the potential association of SHBG gene polymorphism and idiopathic male infertility. This case–control study was comprised of patients with idiopathic male infertility (n= 54) and controls (n= 53). Genotyping for SHBG was performed by allele-specific PCR method. Genotype distribution did not differ significantly between patients and controls ( $P>0.05$ ). The SHBG genotype frequencies amongst the 54 cases were GG=11.1%, GA=46.2% and AA=42.5% and in control group was GG=20.7%, GA=54.7% and AA=24.5%. The G and A allele frequencies were 0.34 and 0.66 in cases and 0.48 and 0.52 in controls, respectively. In conclusion, the results of this study indicate that SHBG gene polymorphism may not be associated with idiopathic male infertility in this population. However, allele A might be a risk factor for this disease. Further studies are needed to confirm the role of SHBG gene in idiopathic male infertility.

**Key words:** SHBG, gene polymorphisms, idiopathic male infertility

# فصل اول

مقدمه

## ۱-۱- ناباروری:

تقریباً ۱۵-۱۰ درصد زوجین به ناباروری مبتلا هستند. در کشور های در حال توسعه میزان شیوع ناباروری بیشتر از جوامع دیگر است. به صورت کلی ۲۰ درصد مردان، ۳۸ درصد زنان و ۲۷ درصد هر دو زوج مسئول ایجاد ناباروری هستند و ۱۵ درصد باقیمانده، موارد ناشناخته یا ایدیوپاتیک هستند. در ایالت متحده آمریکا تخمین زده شده است که ۷/۴ درصد از زوج ها نابارور هستند (Sharma et al., 2013). علی رغم پیشرفت های بزرگ در درک فیزیولوژی تولید مثلی انسان، درک علت ناباروری در حدود ۵۰ درصد موارد بی توضیح باقی مانده است که ناباروری ایدیوپاتیک نامیده میشود (Elliott, 1997 and Cooke). ناباروری عدم توانایی امکان بچه دار شدن بعد از یک سال آمیزش منظم بدون استفاده از وسایل ضد بارداری است (Sabarre et al., 2013 ; Hajshafiha et al., 2013) و شرایط عمومی است که، یک زوج از هر شش زوج در سن بچه دار شدن نابارور هستند (Lopez et al., 2013).

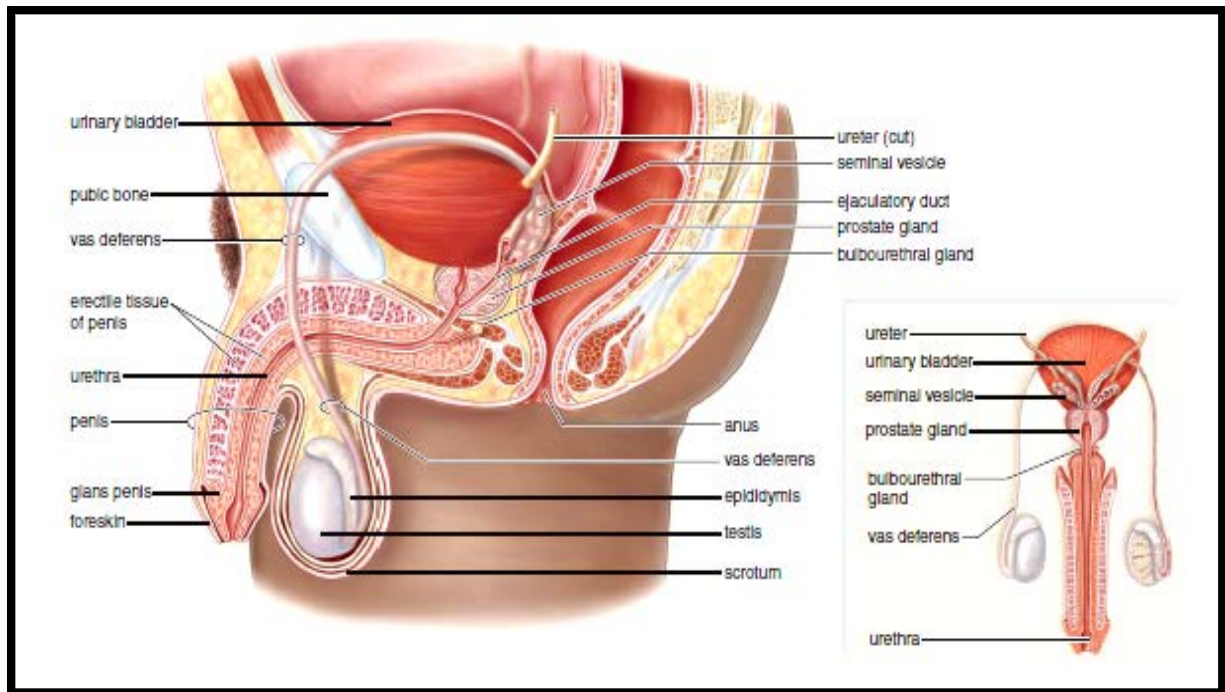
## ۲-۱- آناتومی و بافت شناسی دستگاه تولیدمثلی مردان:

دستگاه تولیدمثلی مردان از اجزای زیر تشکیل شده است :

۱- بیضه ها: عمل تولید هورمون و اسپرماتوزوئید را برعهده دارند. ۲- لوله های منی ساز : اسپرم ها در لوله های منی ساز تولید می شوند. ۳- غدد ضمیمه : غدد ضمیمه دستگاه تناسلی مردان ترشحاتی را تولید می کند که به هنگام انزال به اسپرم ها افزوده می شود تا منی (semen) ایجاد شود که برای تولیدمثل ضروری هستند. غدد ضمیمه عبارتند از : کیسه های اسپرمی، وزیکول سمینال، غده پروستات و غدد بولبی - پیشابراهی.

- ❖ کیسه های اسپرمی: یک جفت غدد برون ریز هستند که قسمت اعظم مایع منی را ترشح می کنند.
- ❖ غده پروستات: اندامی متراکم پیرامون پیشابراه در زیر مثانه است و مسئول تولید مایع منی است.
- ❖ غدد بولبی - پیشابراهی: در خلال نعوظ غدد بولبی - پیشابراهی و نیز غدد پیشابراهی متعدد و کوچک که در طول پیشابراه قرار دارند، یک ماده شفاف موکوس مانند ترشح می کنند و مجرا را برای عبور اسپرم لغزنده می کنند.

(Mader and Windelspecht, 2011) شکل (۱-۱).



شکل ۱-۱. ساختار دستگاه تناسلی مردان: بیضه ها تولید کننده اسپرم هستند. وزیکول سمینال، غده پروستات و غده کوپر محیط مایعی برای اسپرم فراهم می کنند که از مجرای دفران از میان مجرای انزال تا ادرار در طول آلت حرکت کند (Mader and Windelspecht., 2011).

همان طور که گفته شد، بیضه ها تولیدکننده اسپرم هستند، بنابراین عملکرد صحیح در تولید اسپرم و تنظیم هورمونی صحیح برای باروری مردان ضروری است.

### ۱-۳- اسپرماتوژنز:

بعد از مهاجرت سلول های زاینده در طول جنین زایی تقریباً ۳۰۰ هزار اسپرماتوگونی در هر گناده وجود دارد، هرکدام متحمل یکسری تقسیمات میتوزی شده و بعد از بلوغ ۶۰۰ میلیون اسپرم در هر بیضه وجود دارد. در ادامه زندگی مردان بالغ تقریباً ۲۰۰-۱۰۰ میلیون اسپرم در هر روز بیشتر و در طول زندگی بیشتر از یک تریلیون اسپرم دارند. اسپرماتوژنز فرآیندی است که به صورت مستقیم به وسیله ژن هایی که روی کروموزوم Y قرار دارد، صورت می گیرد (Fritz and Speroff, 2010).

### ۱-۴- تنظیم هورمونی بیضه:

عملکرد نرمال بیضه نیاز به فعالیت گونادوتروپین های هیپوفیز شامل هورمون محرک فولیکولی (FSH) و هورمون لوتئینیزه کننده (LH) دارد. فعالیت هورمون لوتئینیزه کننده (LH) به صورت مستقیم به وسیله FSH کنترل می شود و محرک

سنتز گیرنده آندروژن (AR) سلول های سرتولی است. اگرچه تستسترون، هورمون اصلی تولید شده در بیضه هاست، ولی هم تستسترون و هم متابولیت آن (دی هیدروتستسترون) برای فیزیولوژی و تولیدمثل مردان الزامی است. تستسترون درون لوله های منی بر نیز ترشح می شود و از اسپرما توژنز در اپی تلیوم زاینده و بلوغ اسپرم در اپی دیدیم حمایت می کند (Fritz and Speroff, 2010).

#### ۱-۵-تشخیص ناباروری:

به صورت کلی این قضیه پذیرفته شده است که تشخیص ناباروری زوج ها باید بعد از ۱۲ ماه آمیزش منظم، بدون استفاده از وسایل ضد بارداری شروع گردد (Krausz, 2011). ارزیابی ناباروری در مردان با بررسی عواملی که در ادامه خواهیم گفت، صورت می گیرد: ۱- سابقه (مدت ناباروری و باروری قبلی، بیماری های دوران کودکی، هرگونه نقص جنسی) ۲- بررسی فیزیکی (بررسی آلت ها، موقعیت مجرای پیشابراه، اندازه گیری اندازه بیضه) ۳- ارزیابی منی: اگر حتی یک فاکتور ناباروری در مرد موجود باشد تقریباً همیشه به وسیله آنالیز منی غیر نرمال مشخص می گردد. اگر منی فرد غیرنرمال باشد، باید حداقل ۴ هفته بعد آنالیز منی دیگری گرفته شود ۴- ارزیابی اندوکراین ۵- ارزیابی ژنتیکی (Fritz and Speroff, 2010).

#### ۱-۵-۱-آنالیز منی:

آنالیز منی اساس ارزیابی ناباروری در مردان است (Franken and oehninger, 2012) و بهترین راه تشخیص ناباروری است (Anawalt, 2013). آنالیز منی نقش مهمی در ارزیابی روتین ناباروری ایدیوپاتیک مردان دارد که معمولاً به صورت تعداد کم اسپرم، حرکت معیوب اسپرم یا عدم حضور اسپرم آشکار می گردد (Omu, 2013). علت نقص در تولید و عملکرد اسپرم می تواند به فاکتورهای مادرزادی متفاوت یا فاکتورهای اکتسابی برای فعالیت در سطح پیش بیضه، پس بیضه یا به صورت مستقیم در سطح بیضه نسبت داده شود (Krausz, 2011).

#### ۱-۶-علل ناباروری در مردان:

بیماری ناباروری مردان نتیجه درگیری میانکنش فاکتورهای محیطی و ژنتیکی است. سبک زندگی، فاکتور هایی مانند چاقی، رژیم غذایی، مصرف سیگار و الکل، قرارگیری در معرض مواد شیمیایی محیطی باعث افزایش ناباروری می گردد (Tang et al., 2013). ناهنجاری های ژنتیکی، عدم تعادل هورمونی و بدشکلی های عفونی/مادرزادی دستگاه تولید مثلی، بعضی از علت های شایع ناباروری در مردان و زنان است. بدیهی است که از عوامل عمده ناباروری در مردان آرواسپرمی و الیگواسپرمی علل ژنتیکی می باشد (Simo et al., 2012).



#### ۱-۶-۱- عوامل غیر ژنتیکی ناباروری مردان:

تعدادی از مطالعات پیشنهاد کرده که مخرب های اندوکراین محیطی عامل اصلی پیش رفتن به سمت اسپرماتوژنز معیوب است (Lee et al., 2011). چاقی یک اثر متضادی روی باروری مردان با کاهش اسپرماتوژنز نشان می دهند (Heracek et al., 2012).

#### ۱-۱-۶-۱- فلزات سنگین:

افرادی که در معرض آلوده کننده های محیطی و فلزات شامل یون سرب ( $Pb^{2+}$ ) و کادمیوم ( $Cd^{2+}$ ) هستند، این سموم در اندام های تولیدمثلی مردان جمع می شوند. مطالعات شایع از حدود اثرات نامعلوم  $Pb^{2+}$  و  $Cd^{2+}$  روی غلظت هورمون، ناباروری مردان و پارامترهای اسپرم اشاره دارد (benoff et al., 2000). سرب باعث کاهش در تعداد اسپرم و حرکت آن می گردد. روی شاید یکی از فلزات معدنی مهم در عملکرد جنسی مردان باشد و در متابولیسم هورمون، شکل گیری اسپرم و حرکت اسپرم نقش دارد و در مردان با تعداد کم اسپرم دیده شده است (Olayemi, 2010).

#### ۱-۲-۱-۶-۱- استعمال سیگار:

مصرف سیگار اثرات مضر بر روی برخی از پارامترهای مایع منی (حرکت، شکل و تعداد لکوسیت ها) دارد. لکوسیت ها منبع اصلی گونه فعال اکسیژن در انزال هستند و افزایش لکوسیت ها ممکن است باروری مردان را با تشکیل رادیکال آزاد اکسیژن تخریب کند که برای DNA اسپرم و غشای فسفولیپیدی آن مضر است (Olayemi, 2010).

#### ۱-۳-۱-۶-۱- هایپوگوناדיسم:

هایپوگوناדיسم مردان، یک سندرم کلینیکی است که نتیجه نقص در تولید غلظت تستسترون و با مقدار نرمال اسپرم در تولد است. هایپوگوناדיسم ممکن است به علت نقص بیضه (هایپوگوناדיسم اولیه) یا نقص هیپوتالاموس و هیپوفیز (هایپوگوناדיسم ثانویه) ایجاد شود (Basaria, 2014). علت هایپوگونادوتروفیک هایپوگوناדיسم، کمبود هورمون آزادکننده ی گونادوتروپین (GNRH) یا گونادوتروپین هاست (Poongothai et al., 2009).

#### ۱-۴-۱-۶-۱- علت های پس بیضه ای (post testicular causes):

علت های پس بیضه ای شامل آسیب های انسدادی / انسداد کم لوله منی بر، عفونت و بیماری های التهاب و ناباروری خود ایمنی است (Krausz, 2011).

#### ۱-۶-۱-۴-۱- فقدان مجرای دفران به صورت مادرزادی (CBAVD):

فقدان مجرای دفران به صورت مادرزادی، یک بیماری پس بیضه ای است که ممکن است یک یا هر دو مجرای دفران را مبتلا کند، در این حالت حجم منی کمتر از ۱ ml با pH اسیدی (کمتر از ۷) و عدم حضور اسپرماتوزوآ و حضور سلول زاینده نابالغ و نقص منی است (Krausz, 2011). فقدان مجرای دفران به صورت مادرزادی یک فرمی از آژواسپرمیای انسدادی است که ارتباط بین اپی دیدیم و مجرای انزال، به عنوان یک مانع طبیعی لقاح، قطع شده است (O'Flynn O'Brien et al., 2010).

#### ۱-۶-۱-۵- اتوآنتی بادی های ضد اسپرم:

وجود اتوآنتی بادی های ضد اسپرم نتیجه اختلال در سد خونی - بیضه ای است، حضور آنتی بادی های ضد اسپرم می تواند نتیجه عفونت های تناسلی قبلی، بیماری التهاب بیضه یا اپی دیدیم و انسداد مجرا باشد. سد خونی - بیضه ای در حالت عادی اسپرم را از سلول های ایمنی شناسایی می کند، اما اگر این سد مختل گردد، آنتی بادی ها به اسپرم حمله می کنند و روی حرکت اسپرم و فرآیند لقاح تداخل ایجاد می کنند (Krausz, 2011).

#### ۱-۶-۱-۶- نقص اولیه بیضه:

تعداد زیادی از پاتوژن ها ممکن است به نقص اولیه بیضه منجر گردند، در میان اینها کریپتورکیدیسم (به خصوص شکل های دوطرفه)، اورکیت، ترومای بیضه، پیچش طناب بیضه، بعضی بیماری های عفونی و فاکتور های ژنتیکی مانند ناهنجاری های کاریوتایپی و ریز حذف های کروموزوم Y به خوبی علت نقص تولید اسپرم تعریف می شوند (Krausz, 2011).

#### ۱-۶-۱-۶-۱- وریکوسل (Varicocele) :

واریسی شدن سیاهرگ اسکروتوم بیضه، باعث کاهش در تعداد و عملکرد سلول های بیضه ای می شود که به صورت تغییر در پارامترهای اسپرم منعکس می شود (Cakiroglu et al., 2013). وریکوسل، یکی از شایع ترین یافته های پزشکی در ناباروری مردان است (Foppiani et al., 2001). وریکوسل با کاهش حجم بیضه و کاهش عمل سلول های لیدینگ مرتبط است و بنابراین می تواند یک کوفاکتور نقص تولید اسپرم در نظر گرفته شود (Krausz, 2011). وریکوسل با نقص عملکرد و ناباروری مردان مرتبط است اما مکانیسم های مولکولی برای این قضیه که روی ناباروری موثر است، توضیح پایداری ندارد. وریکوسل در ۱۵ درصد از جمعیت مردان و در بیشتر از ۴۰ درصد بیماران مبتلا به ناباروری دیده شده است، در حدود ۷۰ درصد ناباروری ثانویه بیماران، به خاطر وریکوسل است (Heidari et al., 2012).

#### ۱-۶-۱-۲-۶-۲- کریپتورکیدیسم:

کریپتورکیدیسم بخشی از سندرم ارثی بیضه (TDS) است، که شامل نقص های تولیدمثلی دیگر مانند هایپوسپادیاس، سرطان بیضه و کاهش کیفیت منی است (Main et al., 2009). نقص در نزول بیضه در طول تکوین جنین و یک فرآیند وابسته به آندروژن است، وقوع کریپتورکیدیسم نه فقط به صورت ناهنجاری مادرزادی بلکه به صورت نقص اکتسابی در دوران طفولیت نیز رخ می دهد (Krausz, 2011). کریپتورکیدیسم یک علت اصلی ناباروری مردان باقی مانده است و می تواند با تومورهای سلول های زاینده مرتبط باشد (Lee, 2013 and Houk).

#### ۱-۶-۲- عوامل ژنتیکی :

#### ۱-۶-۲-۱- ناهنجاری های کروموزومی

#### ۱-۶-۲-۱-۱- آنیوپلوئیدی:

آنیوپلوئیدی، به تعداد ناصحیح کروموزومی گفته می شود. وقوع آنیوپلوئیدی در کروموزوم های جنسی مردان مبتلا به آزواسپرمیای غیر انسدادی بالاست (O'Flynn O'Brien et al., 2010).

#### ۱-۶-۲-۱-۱-۱- سندرم کلاین فلتر (47XXY):

شایع ترین ناهنجاری آنیوپلوئیدی، سندرم کلاین فلتر است، شیوع آن در مردان با الیگواسپرمی شدید ۵ درصد و در مردان آزواسپرمی ۱۰ درصد می باشد. علت این سندرم توقف اسپرماتوژنز در مرحله اسپرماتوسیت اولیه است (O'Flynn O'Brien et al., 2010).

#### ۱-۶-۲-۲- ریزحذف های کروموزوم Y:

ریزحذف های کروموزوم Y نقطه جالبی در مطالعه فاکتور ناباروری مردان است، زیرا شامل ژن هایی است که برای اسپرماتوژنز و تکوین گنادهای مردانه ضروری است. اغلب علت ناباروری مردان ریزحذف های کروموزوم Y است. ریزحذف ها در چندین محدوده ژنی هستند و در مردان با آزواسپرمی و الیگواسپرمی شدیداً رایج هستند. شیوع اینها در مردان با آزواسپرمی حدود ۱۵-۱۰ درصد است و در مردان الیگواسپرمی شدید ۱۰-۵ درصد می باشد. در تکنیک های کمک تولیدمثلی، حتما این ریزحذف ها باید در نظر گرفته شود زیرا این ریزحذف ها در نسل های مردان ادامه دارد. ریزحذف های بازوی بلند کروموزوم های  $Y_q$  و حذف ها در منطقه مخصوص مرتبط با نقص اسپرماتوژنز اتفاق می افتد. یک منطقه روی  $Y_q$  (AZF) (منطقه

آزواسپرمی) است، شامل ژن هایی است که در رشد و تکوین اسپرم دخالت دارد. منطقه AZF شامل سه زیر منطقه  $AZF_a$  ،  $AZF_b$  و  $AZF_c$  می باشد.  $AZF_a$  ،  $AZF_b$  برای اسپرماتوژنز اولیه ضروری است، اما بدون منطقه  $AZF_c$  اسپرماتوژنز کاملاً نرمال نیست (Poongothai et al., 2009; O'Flynn O'Brien et al., 2010).

#### ۱-۶-۲-۳- ژن های مهم شناسایی شده موثر در ارتباط با ناباروری مردان:

در طی سه سال گذشته بعضی از ژن هایی که در ارتباط با ناباروری شناسایی شدند شامل :

MTHFR, AR, GSTM1, BCL2, FSHR, CFTR, ESR1, ESR2, TNP1, GSTT1, MDR1, FASLG, SHBG (Miyamoto et al., 2012).

در ادامه به توضیح برخی از ژن های نامبرده ایجاد کننده ناباروری پرداختیم:

#### ۱-۶-۲-۳-۱- ژن گیرنده آندروژن (AR) (Androgen Receptor):

ژن AR ، روی بازوی بلند کروموزوم X قرار دارد و همچنین در میوز و تغییر اسپرماتوسیت ها به اسپرماتید کروی در طول اسپرماتوژنز نقش دارند. دو نتیجه جهش در ژن AR ، سندرم Kennedy و سندرم عدم حساسیت به آندروژن است و یک ناهنجاری تحلیل رونده عصبی است که با اسپرماتوژنز ناقص توصیف می شود (O'Flynn O'Brien et al., 2010).

#### ۱-۶-۲-۳-۲- ژن گیرنده استروژن ۱ (ESR1) (Estrogen Receptor 1):

ژن ESR1 ، بر روی کروموزوم شماره ۶ قرار دارد و نقش آن در ایجاد ناباروری به خصوص الیگواسپرمیای شدید است. پلی مورفیسم گیرنده استروژنی به صورت قابل توجه با اسپرماتوژنز معیوب ارتباط دارد (O'Flynn O'Brien et al., 2010).

#### ۱-۶-۲-۳-۳- ژن گیرنده هورمون محرک فولیکولی (FSHR) (Folicle Stimulate Hormone Receptor):

ژن FSHR ، بر روی بازوی کروموزوم شماره ۲ قرار دارد و یک هورمون ضروری برای عملکرد گناد ها است (O'Brien O'Flynn et al., 2010). FSH با اتصال به گیرنده خود (FSHR) ، اسپرماتوژنز را تنظیم می کند و روی پارامترهای تولید مثلی مردان موثر است (Lindgren et al., 2012).