

صلاة الاضلاع

دانشکده علوم پایه
گروه زیست‌شناسی
گرایش سلولی تکوینی

پلی‌مورفیسم کدون ۸۱ ژن *KISS1* و ارتباط آن با ناباروری ایدیوپاتیک در مردان

از:

محمّد رضا سمنانی

اساتید راهنما:

دکتر حمیدرضا وزیری

دکتر زیور صالحی

استاد مشاور:

دکتر علی حمیدی مدنی

شهریور ۱۳۸۹

تقدیم به

پدر و مادر بزرگوارہ

بشنو سخنی شیرین از قند لب مولا

مَنْ عَلَّمَنِي حَرْفًا ، قَدْ صَيَّرَنِي عَبْدًا

از اساتید محترم راهنما جناب آقای دکتر حمیدرضا وزیری و سرکار خانم دکتر زیور صالحی و نیز استاد محترم مشاور جناب آقای دکتر علی حمیدی مدنی که در تمامی مراحل کار از آغاز تا انجام با سعه صدر و بزرگواری یاریگر اینجانب بوده‌اند؛ کمال سپاس را دارم. از استاد محترم جناب آقای دکتر فرهاد مشایخی نیز که در طول مدت تحصیل از علم و سجایای اخلاقی ایشان بهره‌های بسیار برده‌ام، نهایت تشکر را دارم. از سایر اساتید گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم پایه دانشگاه گیلان که در دوران تحصیل از وجود علمی آنان بهره‌مند گشتم؛ سپاسگزارم.

از کارشناسان محترم گروه زیست‌خانم‌ها، شایگان، هادوی و امیدنی نیز که در طول مدت کار در آزمایشگاه از کمکها و راهنماییهای بی‌دریغ آنان بهره‌مند گشتم کمال تشکر را دارم.

از کلیه‌ی عزیزان و دوستان همکلاسی‌ام که دوره تحصیلی‌ام را در کنارشان سپری کرده‌ام؛ تشکر نموده و برای آنان آرزوی توفیق روزافزون در امور مختلف زندگی را دارم.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده فارسی	س
چکیده انگلیسی	ش
۱ - مقدمه:	۲
۱ - ۱ - تعریف ناباروری:	۲
۱ - ۲ - شیوع ناباروری در مردان:	۲
۱ - ۳ - سبب شناسی ناباروری:	۲
۱ - ۴ - علل ناباروری در مردان:	۲
۱ - ۴ - ۱ - علل غیر ژنتیکی ناباروری مردان:	۳
۱ - ۴ - ۱ - ۱ - علل هورمونی (Endocrine Causes):	۳
۱ - ۴ - ۱ - ۱ - ۱ - بیماری های هیپوفیزی (Pituitary Disease):	۳
۱ - ۴ - ۱ - ۲ - هیپوگوناדיسم هیپوگوناوتروپیک ایزوله (Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism):	۳
۱ - ۴ - ۱ - ۳ - سندروم خواجه بارور (Fertile Eunuch Syndrome):	۳
۱ - ۴ - ۱ - ۴ - کمبود ایزوله FSH (Isolated FSH Deficiency):	۴
۱ - ۴ - ۱ - ۵ - زیادی آندروژن (Androgen Excess):	۴
۱ - ۴ - ۱ - ۶ - زیادی استروژن (Estrogen Excess):	۴
۱ - ۴ - ۱ - ۷ - زیادی پرولاکتین (Prolactin Excees):	۴
۱ - ۴ - ۱ - ۸ - ناهنجاری های تیروئید (Thyroid Abnormalities):	۴
۱ - ۴ - ۱ - ۹ - زیادی گلوکوکورتیکوئید (Glucocorticoid Excees):	۵
۱ - ۴ - ۱ - ۱۰ - ناهنجاری های عملکرد آندروژن (Abnormalities of Androgen Action):	۵
۱ - ۴ - ۱ - ۲ - ناهنجاری های ساختاری (Structural Abnormalities):	۵
۱ - ۴ - ۱ - ۳ - عفونت های تناسلی (Genital Infection):	۶
۱ - ۴ - ۱ - ۴ - ضعف جنسی (Impotency):	۶
۱ - ۴ - ۱ - ۵ - جراحی (Surgery):	۷
۱ - ۴ - ۱ - ۶ - واریکوسل (Varicoceles):	۷
۱ - ۴ - ۱ - ۷ - بیماری های مزمن (Chronic Illness):	۷
۱ - ۴ - ۱ - ۸ - شیمی درمانی، Medication، داروها و سایر سموم:	۷

۸-۴-۱-۹	عوامل ایمنولوژیکی (Immunological Causes)	۸
۹-۴-۱-۱۰	عوامل محیطی (Environmental Factors):	۹
۱-۴-۲	علل ژنتیکی ناباروری مردان:	۱۰
۱-۴-۲-۱	سندروم کلاین فلتر (Klinefelter's Syndrome)	۱۰
۱-۴-۲-۲	XXmale:	۱۱
۱-۴-۲-۳	سندروم XYY:	۱۱
۱-۴-۲-۴	سندروم Noonan's:	۱۱
۱-۴-۲-۵	ریز حذف‌های کروموزوم Y (Y Chromosome Microdeletions):	۱۲
۱-۴-۲-۶	سایر ناهنجاری‌های کروموزومی (Other Chromosomal Abnormalities)	۱۳
۱-۴-۲-۷	جهش‌های DNA میتوکندریایی (Mitochondrial DNA Mutations)	۱۳
۱-۴-۲-۸	نقایص تک ژنی (Monogenic Disorders):	۱۴
۱-۴-۲-۹	نقایص چند عاملی (Multifactorial Disorders):	۱۵
۱-۵	ناباروری ایدیوپاتیک (Idiopathic Infertility)	۱۵
۱-۶	راههای تشخیص ناباروری مردان:	۱۵
۱-۷	راههای درمان ناباروری مردان:	۱۷
۱-۸	پلی مورفیسم (Polymorphism)	۱۸
۱-۸-۱	تعریف پلی مورفیسم ژنتیکی:	۱۸
۱-۸-۲	منابع پلی مورفیسم:	۱۸
۱-۸-۳	تفاوت پلی مورفیسم و جهش ژنتیکی:	۱۸
۱-۸-۴	سطوح شناسایی پلی مورفیسم‌های ژنی:	۱۸
۱-۸-۵	Single Nucleotide Polymorphism:	۱۸
۱-۸-۶	انواع SNPs:	۱۸
۱-۸-۷	اثرات SNP‌های ناحیه‌ی کدشونده بر پروتئین تولیدی:	۱۸
۱-۸-۸	کاربردهای اطلاعات حاصل از پلی مورفیسم‌های ژنی:	۱۹
۱-۸-۹	ارتباط بین پلی مورفیسم و استعداد ابتلا نسبت به برخی بیماری‌ها:	۱۹
۱-۹	ژن <i>KISS1</i> :	۲۰
۱-۹-۱	ساختمان ژن:	۲۰
۱-۹-۲	پلی مورفیسم‌های شایع در <i>KISS1</i> :	۲۱
۱-۹-۳	جایگاه‌های بیان <i>KISS1</i> :	۲۱

۲۲	۱۰ - ۱ - kisspeptin (kp):
۲۲	۱۰ - ۱ - ساختار و نحوه‌ی پردازش:
۲۳	۱۰ - ۲ - گیرنده‌ی انسانی kp (GPR54):
۲۴	۱۰ - ۳ - جایگاه بیان GPR54:
۲۴	۱۰ - ۴ - جهش در GRP54:
۲۵	۱۰ - ۵ - مسیرهای پیام دهی GPR54:
۲۶	۱۰ - ۶ - اثر استروئیدها بر kisspeptin:
۲۹	۱۰ - ۷ - اثر لپتین بر kisspeptin:
۳۰	۱۰ - ۸ - اثر گرلین بر kisspeptin:
۳۱	۱۰ - ۹ - اثر سایر عوامل بر kisspeptin:
۳۱	۱۰ - ۱۰ - kisspeptin و سرکوب کنندگی متاستاز:
۳۲	۱۰ - ۱۱ - kisspeptin و ماتریکس متالوپروتئیناز:
۳۳	۱۰ - ۱۲ - kisspeptin و اثر آن بر ترشح GnRH:
۳۴	۱۰ - ۱۳ - kisspeptin و اثر آن بر ترشح گونادوتروپین‌های هیپوفیزی:
۳۵	۱۰ - ۱۴ - اثرات مستقیم kisspeptin بر بیضه:
۳۵	۱۰ - ۱۵ - kisspeptin و اثر آن بر بلوغ:
۳۹	۱۰ - ۱۶ - kisspeptin و اثر آن بر ترشح پرولاکتین:
۳۹	۱۰ - ۱۷ - kisspeptin و اثر آن بر ترشح هورمون رشد:
۳۹	۱۰ - ۱۸ - kisspeptin و آبستنی:
۴۰	۱۰ - ۱۹ - kisspeptin و تشکیل جفت:
۴۰	۱۰ - ۲۰ - kisspeptin و یائسگی:
۴۰	۱۰ - ۲۱ - نقش kisspeptin در دیابت، چاقی و بیماری‌های قلبی - عروقی:
۴۱	۱ - ۱۱ - اهداف پایان‌نامه
۴۳	۲ - مواد و روش‌ها
۴۳	۲-۱ - تهیه نمونه خون از بیماران
۴۳	۲-۱-۱ - وسایل مصرفی
۴۳	۲-۱-۲ - روش کار
۴۳	۲-۲ - استخراج DNA ژنومی
۴۳	۲-۲-۱ - مواد و وسایل مصرفی

۴۳	۲-۲-۲- روش کار
۴۴	۳-۲- ارزیابی کیفیت DNA استخراج شده با استفاده از ژل آگارز ۰/۸٪
۴۵	۱-۳-۲- مواد و وسایل مصرفی
۴۵	۲-۳-۲- روش کار
۴۶	۴-۲- انجام واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR = Polymerase Chain Reaction)
۴۶	۱-۴-۲- مواد و وسایل مصرفی
۴۷	۲-۴-۲- روش کار
۴۸	۳-۴-۲- آغازگرهای (Primer) مورد استفاده
۵۰	۴-۴-۲- مشخصات چرخه‌های حرارتی PCR
۵۰	۱-۴-۴-۲- مشخصات چرخه‌ی حرارتی PCR جهت تکثیر قطعه‌ی ۳۰۴ جفت نوکلئوتیدی
۵۲	۲-۴-۴-۲- مشخصات چرخه‌ی حرارتی PCR جهت تکثیر قطعه‌ی ۲۰۷ جفت نوکلئوتیدی
۵۳	۵-۲- آنالیز آماری
۵۵	۳- نتایج
۵۵	۱-۳- نتایج بررسی پرسشنامه‌ها
۵۵	۲-۳- نتایج آنالیز منی بیماران
۵۶	۳-۳- نتایج بررسی کیفیت DNA استخراج شده توسط الکتروفورز افقی روی ژل آگارز ۰/۸٪
	۴-۳- نتایج بررسی قطعات تکثیر شده واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) توسط الکتروفورز افقی روی ژل آگارز ۰/۲٪
۵۶	۵-۳- بررسی فراوانی ژنوتیپی و آلی در کل جمعیت مردان نابارور ایدیوپاتیک و مردان سالم
۶۱	۴- بحث و نتیجه‌گیری
۶۱	۱-۴- بحث
۶۵	۲-۴- پیشنهادات
۶۸	منابع
۸۴	پیوست

فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- درصد برخی عوامل مؤثر بر ناباروری مردان	۲
شکل ۱-۲- ساختمان کروموزوم Y در انسان	۱۲
شکل ۱-۳- ساختمان DNA میتوکندریایی انسان	۱۴
شکل ۱-۴- طرح ساده اگزونها و اینترون‌های ژن <i>KISS1</i>	۲۰
شکل ۱-۵- جایگاه ژن <i>KISS1</i>	۲۰
شکل ۱-۶- نواحی بیان <i>KISS1</i> در مغز	۲۱
شکل ۱-۷- مدل فرضی پردازش kp و پپتیدهای حاصل از پردازش آن	۲۳
شکل ۱-۸- جهش‌های توأم با کاهش یا افزایش عملکرد در GPR54	۲۵
شکل ۱-۹- طرح ساده مسیرهای نورونی وارده از هسته‌های مغزی بیان‌کننده <i>KISS1</i> که پس از اثر بر هیپوتالاموس باعث تحریک هیپوفیز پیشین در جهت ترشح گونادوتروپین‌ها می‌گردند	۲۶
شکل ۱-۱۰- مسیرهای نورونی اثرنورون‌های <i>KISS1</i> از هسته‌های مغزی به هیپوتالاموس که موجب فعال‌سازی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گوناد می‌گردند؛ همچنین اثرات خودتنظیمی استروژن‌های گونادی بر نواحی مغزی Arc , AVPV	۲۷
شکل ۱-۱۱- اثر استرادیول بر بیان mRNA ی <i>KISS1</i> در هسته‌های مغزی AVPV و Arc درموش‌های سالم، فاقد تخمدان و فاقد تخمدان که به آن‌ها استرادیول تزریق گشته است	۲۸
شکل ۱-۱۲- اثر استرادیول بر بیان mRNA ی <i>KISS1</i> در هسته‌های مغزی AVPV و Arc درموش‌های شاهد و ناک‌اوت از نظر ER α که تخمدان آن‌ها برداشته شده است (دردو حالت فقدان استروژن و تیمار با استروژن)	۲۹
شکل ۱-۱۳- اثر تنظیمی لپتین بر نورون‌های <i>KISS1</i>	۳۰
شکل ۱-۱۴- اثرات تنظیمی برخی هورمون‌ها و شرایط محیطی بر نورون‌های <i>KISS1</i>	۳۱
شکل ۱-۱۵- نقش احتمالی kp در آغاز بلوغ؛ تغییرات نوسانی kp در مراحل قبل از بلوغ و پس از آن	۳۶
شکل ۱-۱۶- برخی ژن‌های فرودست دخیل در کنترل ترانس‌سیناپسی و گلیال GnRH به هنگام بلوغ	۳۷
شکل ۱-۱۷- شبکه‌ی فرضی ژن‌های سرکوب‌کننده‌ی تومور که به‌عنوان ژن‌های ردیف دوم در کنترل نورونی و گلیال ترشح GnRH به هنگام بلوغ دخالت می‌نمایند	۳۸
شکل ۱-۱۸- طرح کلی کنترل شبکه‌ی نورونی GnRH طی بلوغ	۳۸

- شکل ۱-۲- پروفایل حرارتی واکنش PCR جهت تکثیر قطعه‌ی ۳۰۴ جفت نوکلئوتیدی ۵۱
- شکل ۲-۲- پروفایل حرارتی واکنش PCR جهت تکثیر قطعه‌ی ۲۰۷ جفت نوکلئوتیدی ۵۲
- شکل ۱-۳- نمونه DNA استخراج شده از افراد بیمار و سالم روی ژل آگارز ۰/۸٪ ۵۶
- شکل ۲-۳- محصول PCR قطعات ۲۰۴ و ۳۰۷ جفت نوکلئوتیدی روی ژل آگارز ۰/۲٪ ۵۶
- شکل ۳-۳- نتایج مربوط به درصد فراوانی ژنوتیپی بین افراد بیمار و شاهد ۵۸
- شکل ۴-۳- نتایج مربوط به درصد فراوانی آلی بین افراد بیمار و شاهد ۵۹

فهرست جدول‌ها

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱- برخی مشخصات نواحی AZF واقع بر کروموزوم Y انسان	۱۳
جدول ۱-۲- دامنه‌های طبیعی پارامترهای آنالیز منی	۱۶
جدول ۱-۳- توصیف برخی اختلالات آنالیز منی	۱۶
جدول ۱-۴- برخی تکنیک‌های حمایت تولید مثلی	۱۷
جدول ۱-۵- پلی مورفیسم‌های شایع در <i>KISS1</i>	۲۱
جدول ۱-۶- تغییرات <i>kp/KISS1</i> در تومورهای متاستاتیک در برخی انواع سرطان	۳۲
جدول ۲-۱- حجم و غلظت مواد مورد استفاده در واکنش PCR	۴۷
جدول ۲-۲- مشخصات پرایمرهای مورد استفاده جهت تکثیر قطعات ۲۰۷ و ۳۰۴ جفت نوکلئوتیدی از ژن <i>KISS1</i>	۵۰
جدول ۳-۱- فراوانی ژنوتیپی در افراد بیمار و سالم	۵۷
جدول ۳-۲- فراوانی آللی در افراد بیمار و سالم	۵۸

پلی مورفیسم کدون ۸۱ ژن *KISS1* و ارتباط آن با ناباروری ایدیوپاتیک در مردان

محتملرضا سمنانی

ناباروری ناتوانی زوجین در آبستنی (قطع نظر از علل آن) پس از طی یک سال از مقاربت‌های متوالی و بدون بهره‌گیری از روش‌های کنترل آبستنی می‌باشد. ابتلای به ناباروری می‌تواند موجب ایجاد تنش‌های روحی - اجتماعی - اقتصادی به افراد نابارور و اجتماع‌شان گردد. به طور کلی، انتظار می‌رود که در جهان یک هفتم زوجین دچار مشکلات باروری باشند. شیوع ناباروری در اغلب کشورها مشابه هم بوده و مستقل از سطح توسعه یافتگی کشور می‌باشد.

علیرغم پیشرفت‌های روش شناختی، علت متجاوز از ۲۵ درصد ناباروری‌ها ناشناخته می‌باشد. (ناباروری ایدیوپاتیک). در ۵۰ درصد زوج‌های نابارور عامل مرد در ایجاد ناباروری دخیل می‌باشد.

اهمیت مسیر *KISS1 / GPR54 (KISS1R)* در فرآیند آغاز بلوغ، کنترل نورواندوکرینی تخمک‌گذاری و تنظیم متابولیسمی باروری به اثبات رسیده است. تاکنون تحقیقی پیرامون ارتباط میان پلی مورفیسم‌های ژن *KISS1* و ناباروری صورت نگرفته است. مطالعه‌ی حاضر جهت آشکار ساختن ارتباط میان ژن یاد شده و ناباروری انجام پذیرفت.

در این پایان‌نامه، ارتباط میان یک پلی مورفیسم شایع (*P81R*) در ژن *KISS1* با ناباروری ایدیوپاتیک در مردان مورد بررسی واقع شده است. بدین منظور، تعداد ۵۰ مرد نابارور ایدیوپاتیک و ۳۶ مرد سالم (به عنوان کنترل) مورد آزمون قرار گرفتند. جهت تعیین پلی مورفیسم کدون یاد شده روش *AS-PCR* مورد استفاده قرار گرفت. پس از انجام تکنیک‌های آزمایشگاهی و محاسبات آماری نتایج بدین صورت حاصل گردید:

فراوانی‌های ژنوتیپی مشاهده شده بین دو گروه سالم و بیمار نشانگر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بوده است ($P = ۰/۰۴۱۸$).

در حالی که توزیع آلل‌ها (*Pro/Arg*) بین دو گروه بیمار و کنترل معنی‌دار نبوده است ($P = ۰/۹۱۷۰$).

در مجموع شاید بتوان نقش ترکیبات ژنتیکی را در ارتباط بین پلی مورفیسم مورد بررسی و استعداد ابتلای افراد مورد مطالعه به ناباروری ایدیوپاتیک مؤثر دانست؛ اگرچه نتیجه‌ی بدست آمده ممکن است با تغییر خزانه‌ی ژنتیکی جمعیت مورد بررسی و یا تغییر معنی‌دار اندازه‌ی جمعیت تغییر نماید. بنابراین نتایج حاصل از این پژوهش قطعی نیست و برای تأیید عملکرد این پلی مورفیسم نیاز به مطالعات بیشتر می‌باشد.

کلید واژه: ژن *KISS1*، پلی مورفیسم، پروتئین *kisspeptin*، ناباروری ایدیوپاتیک مردان

Abstract:**The association of codon 81 polymorphism of *KISS1* gene with idiopathic male infertility**
Mohammadreza Semnani

Infertility is the inability of a couple to conceive (irrespective of causes) after one year of consecutive sexual intercourse using no birth control methods. Infertility causes considerable pscho-socio-economical stresses to the infertiles and their societies. In general, worldwide it is anticipated that one in seven couples have problems conceiving, with the prevalence alike in most countries independent of the level of the country's development. Despite methodological advances, the possible causes for infertility are still unknown for more than 25 percent of cases (idiopathic infertility). Male factor infertility accounts for 50 percent of infertile couples.

The *KISS1*/GPR54(KISS1R) pathway has been proven to be crucial in the process of puberty onset, neuroendocrine control of ovulation and metabolic regulation fertility. Yet, the relation between polymorphisms in the *KISS1* gene and infertility has not been investigated. This study was performed to reveal the relationship between the gene and the disease.

In this study, the relationship between a common polymorphism, P81R in the *KISS1* gene with idiopathic infertility in men was investigated. For this purpose, the number of 50 idiopathic infertile men and 36 healthy men (as a control) was tested. AS-PCR method applied for determination of the codon polymorphism. After the results of experimental techniques and statistical calculations, the genotype frequencies observed between healthy and patient groups indicated significant differences between the two groups ($P = 0.0418$). While the distribution of alleles (Pro/Arg) in patient and control groups were not significant ($P = 0.9170$). Overall, the role of genetic composition between the studied polymorphism and susceptibility to idiopathic infertile males may be considered effective. However, the results may be different by selecting the different genetic pools or significant changes in a population size. Thus, the conclusion was not solid and more studies are needed for function validation of the polymorphism.

Key words: *KISS1* gene, polymorphism, kisspeptin, idiopathic male infertility

فصل اول:

مقدمه

Introduction

۱ - مقدمه:

۱ - ۱ - تعریف ناباروری:

ناباروری به عدم توفیق زوجین در بارداری پس از طی یک سال از مقاربت های منظم، و بدون بهره گیری از روش های کنترل بارداری اطلاق می گردد. (Zegers – Hoch child *et al*, 2004)

۱ - ۲ - شیوع ناباروری در مردان:

تقریباً ۱۵ درصد زوج ها قادر به باروری نمی باشند. در حدود ۲۰ درصد از موارد ناباروری کاملاً عامل مرد دخیل بوده در حالی که در ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد هر دو عامل مرد و زن در این امر دخالت دارند. (Thonneau *et al*, 1991; Mosher and Pratt, 1991) (1991 تخمین زده می شود که سالانه ۸۰-۶۰ میلیون نفر در جهان از ناباروری رنج می برند. (Poongothai *et al*, 2009)

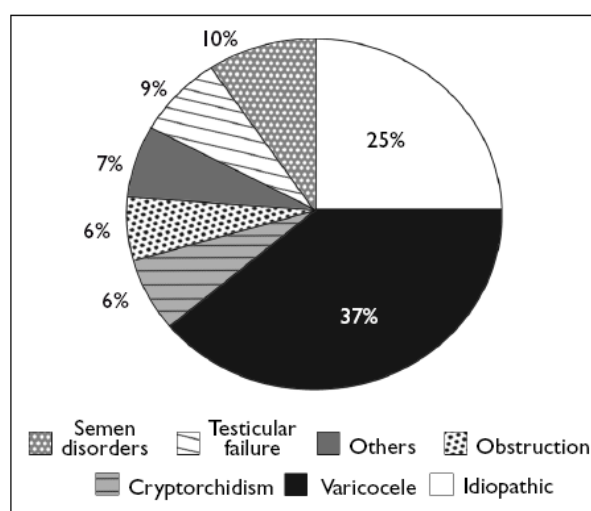
۱ - ۳ - سبب شناسی ناباروری:

ناباروری به دو صورت اولیه و ثانویه تقسیم می گردد:

منظور از ناباروری اولیه عدم وقوع بارداری و مقصود از ناباروری ثانویه سابقه ی قبلی آبستنی قطع نظر از نتیجه ی آن است.

(Poongothai *et al*, 2009) ناباروری یک سندروم چند عاملی شامل طیف وسیعی از ناهنجاری ها می باشد. شکل (۱-۱)

(Poongothai *et al*, 2009)



شکل ۱-۱- درصد برخی عوامل مؤثر بر ناباروری مردان (Poongothai *et al*, 2009)

۱-۴ - علل ناباروری در مردان:

ناباروری در مردان با علل غیر ژنتیکی و ژنتیکی در ارتباط می‌باشد که در ادامه به آن اشاره خواهد شد.

۱-۴-۱ - علل غیر ژنتیکی ناباروری مردان:

مهم ترین علل غیر ژنتیکی موثر بر ناباروری در مردان عبارت اند از:

۱-۴-۱-۱ - علل هورمونی (Endocrine Causes):

علل هورمونی ناباروری مردان اغلب به عنوان یکی از علل پیش بیضه ای شناخته می‌شود. معیوب بودن باروری در این موارد ثانویه و یا ناشی از کمبود هورمون، هورمون اضافی یا غیر طبیعی بودن گیرنده (رسپتور هورمون) می‌باشد. در ادامه به برخی اختلالات هورمونی اشاره خواهد شد.

۱-۴-۱-۱-۱ - بیماری های هیپوفیزی (Pituitary Disease):

ممکن است عملکرد هیپوفیز تحت اثر علل مختلفی همچون جراحی، آنفارکتوس، تومورها، تشعشعات یا بیماری های عفونی هیپوفیز قرار گیرد. بیماران با آغاز پیش بلوغی بیماری هیپوفیز معمولاً پیش از ارزیابی باروری در نتیجه اختلالات رشد، تأخیر بلوغ یا عدم کارآیی غدد آدرنال و تیروئید تشخیص داده می‌شوند.

ناباروری، نقص در نعوظ (Erection)، اختلالات میدان بینایی و سردرد های شدید ممکن است از علائم مورد مشاهده در مردان بالغ مبتلا به تومورهای هیپوفیزی باشد. مردان با مشخصات ثانویه جنسی طبیعی معمولاً در میان افراد مبتلا به بیماری هیپوفیز اکتسابی پس بلوغی مشاهده می‌گردند.

مبتلایان به بیماری هیپوفیز مادرزادی به طور مشخص متحمل آدرنارک (Adrenarke) با تکوین مقادیر اندک مو در ناحیه شرمگاهی می‌گردند، مگر اینکه عدم کفایت پیوسته آدرنال نیز وجود داشته باشد. در افراد مبتلا به بیماری هیپوفیز، سطوح پلاسمایی تستوسترون به طور مشخص پایین یا پایین تر از حد طبیعی بوده و نیز در اغلب بیماران پایین می‌باشد.

(Wein et al, 2007)

۱-۴-۱-۱-۲ - هیپوگوناדיسم هیپوگوناوتروپیک ایزوله (Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism)

ممکن است با وجود عملکرد طبیعی هیپوفیز، کمبود گوناوتروپین اتفاق بیفتد. این شرایط می‌تواند به سبب سندروم کالمن (Kallmann Syndrome) - هیپوگوناדיسم هیپوگوناوتروپیک مادرزادی مرتبط با نابویایی (Anosmia) - یا هیپوگوناדיسم هیپوگوناوتروپیک ایدیوپاتیک اتفاق بیفتد. (Wein et al, 2007)

۱-۴-۱-۱-۳ - سندروم خواجه بارور (Fertile Eunuch Syndrome):

کمبود LH به ندرت در بیماران دارای سطوح طبیعی FSH روی میدهد. از جمله ویژگی های این مردان آن است که از خود عادات خواجگی نشان داده، دارای بیضه بزرگ و حجم اندک انزال (که ممکن است حاوی اسپرم های اندک باشد) می‌باشند. سطوح پلاسمایی تستوسترون و LH در آنان پایین بوده اما سطوح FSH در دامنه ی طبیعی قرار دارند. در نمونه ی برداری از بیضه

ی آن ها بلوغ اپی تلیوم زاینده نشان داده شده اما، سلول های لایدیگ به دلیل ناکافی بودن تحریک توسط LH ظاهر نمیگردند. (Wein *et al*, 2007)

۱-۴-۱-۱-۴- کمبود ایزوله FSH: (Isolated FSH Deficiency)

بیماران مبتلا به این نقص نادر، مردانگی طبیعی نشان داده، همین طور سطح LH و تستوسترون و اندازه ی بیضه در آن ها طبیعی می باشد. این افراد به دلیل فقدان FSH، مبتلا به الیگواسپریمیا (Oligospermia) یا آزوسپریمیا (Azoospermia) می باشند.

(Wein *et al*, 2007)

۱-۴-۱-۱-۵- زیادی آندروژن (Androgen Excess):

تولید گونادوتروپین بوسیله ی فیدبک منفی اعمال شده توسط استروژن و پروژسترون در سطح هیپوتالاموس و هیپوفیز مهار می گردد؛ از این رو ممکن است وضعیت هیپوگنادی به وسیله ی آندروژن اضافی، خواه به سبب منابع برون زاد نظیر استروئیدهای آنابولیک یا توسط تولید درون زاد در مواردی همچون ناهنجاری های متابولیک یا یک تومور تولید کننده ی آندروژن القا گردد. غلظت تستوسترون درون بیضه ای به علت تولید موضعی، ۱۰۰ برابر بیشتر از سطوح سرمی آن است. در مجموع آندروژن اضافی از طریق اعمال فیدبک منفی بر هیپوفیز موجب کاهش ترشح گونادوتروپین ها می گردد. (Wein *et al*, 2007)

۱-۴-۱-۱-۶- زیادی استروژن (Estrogen Excess):

استروژن محیطی به طور طبیعی موجب سرکوب ترشح گونادوتروپین هیپوفیز می گردد. یک حالت نقص ثانویه ی بیضه ای ممکن است به وسیله ی تومورهای ترشح کننده ی استروژن در قشر فوق کلیه یا در بیضه القا گردد. تومورهای سلول سرتولی بیضوی یا سلول های بینابینی میتوانند موجب تولید استروژن گردند. نقص در نعوظ (Erection)، ژینکوماستیا (Gyncomastia) و آتروفی بیضه ممکن است در بیماران مبتلا به زیادی استروژن مشاهده گردد. (Wein *et al*, 2007)

۱-۴-۱-۱-۷- زیادی پرولاکتین (Prolactin Excess):

افزایش پرولاکتین (Hyperprolactinemia) ممکن است به علت تومور هیپوفیز، استرس، درمان های دارویی یا عوامل ناشناخته به وقوع پیوندد. نقص در نعوظ و ناباروری مردان با افزایش پرولاکتین در ارتباط است.

(Eggertkruse *et al*, 1991; Sigman and Jarow, 1997 a)

۱-۴-۱-۱-۸- ناهنجاری های تیروئید (Thyroid Abnormalities):

پرکاری غده تیروئید یا هیپرتیروئیدسم (Hyperthyroidism) با ناباروری در مردان مرتبط است؛ ولیکن بیماران مبتلا به نقایص تیروئیدی که شکایت عمده شان از ناباروری باشد، به ندرت یافت می شوند. علیرغم شیوع بالای بیماری های تیروئید در جمعیت های جهانی، عملکرد تولید مثلی مردان مبتلا به بیماری های تیروئیدی به مقدار کم مورد مطالعه قرار گرفته است. پرکاری غده تیروئید به عنوان یک عامل تغییرات متابولیسم در هورمون های استروئیدی جنسی ظاهر می شود.

(Abalovich *et al*, 1999; Krassas *et al*, 2002)

ناهنجارهای بیضه و هیپوفیز، همچنین سطوح افزایش یافته ی استرادیول در گردش، در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید شناخته شده است. علاوه بر این، الگوهای توقف بلوغ در نمونه برداری از بیضه افراد شناسایی گشته است. (Wein et al, 2007)

۱-۴-۱-۱-۹- زیادی گلوکوکورتیکوئید (Glucocorticoid Excees):

افزایش گلوکوکورتیکوئید ممکن است موجب سرکوب ترشح LH و در نتیجه کمبود آندروژن و نقص عملکرد بیضه ای گردد. گلوکوکورتیکوئید اضافی ممکن است به طور ثانویه به دلیل تولید درون زاد (Endogenous) در سندروم کوشینگ (Cushing's Syndrome) یا مصرف برون زاد (Exogenous) آن از طریق درمان های دارویی ایجاد گردد. کاهش تولید اسپرم یا الگوهای توقف بلوغ در نمونه برداری از افراد مبتلا به سندروم کوشینگ مشاهده شده است. (Gabrilove et al, 1974)

۱-۴-۱-۱-۱۰- ناهنجارهای عملکرد آندروژن (Abnormalities of Androgen Action):

ناهنجاری های آندروژنی ممکن است به دلیل نقصان در ساخت آندروژن، اشکال در تبدیل تستوسترون به دی هیدرو تستوسترون (نقص در α -ردوکتاز) یا ناهنجاری های مربوط به گیرنده ی آندروژن به وقوع پیوندد. سندروم عدم حساسیت به آندروژن (AIS) یک نقص ژنتیکی وابسته به X بوده که توسط جهش های رخ داده در ژن گیرنده ی آندروژن پدیدار می گردد.

(Wein et al, 2007)

۱-۴-۱-۲- ناهنجاری های ساختاری (Structural Abnormalities):

هیپوگوناדיسم، انسداد مجرای انزالی، هیپوپلازی مادر زادی و یا فقدان مجرای دفران و وزیکول سمینال از جمله ناهنجاری های ساختاری دستگاه تناسلی مردان محسوب می شوند.

آزوسپرمیا در بیماران دارای سابقه ی التهاب دو طرفه ی اپیدیدیم می تواند مبین وجود انسداد اپیدیدیمی می باشد. (Wein et al, 2007) تقریباً تمامی مردان مبتلا به سیستمیک فایبروزیس بالینی دارای فقدان مادرزادی مجرای دفران به صورت دو طرفه می باشند. (Kaplan et al, 1968 ; Taussig et al, 1972) برخلاف آن، عمده ی مردان مبتلا به فقدان مادرزادی مجرای دفران به صورت دو طرفه (CBAVD) دارای جهش در ژن تنظیم کننده ی CFTR می باشند. (Patrizio and Leonard, 2000) از ناهنجارهای ساختاری دیگر می توان به پیچش بیضه ای (Testicular Torsion)، آنورکیای دو طرفه (Bilateral Anorchia) و کریپتورکیدسم (Cryptorchidism) اشاره نمود.

پیچش بیضه ای اغلب طی بلوغ بوقوع می پیوندد. تخمین زده می شود که شیوع آن در مردان پایین ۲۵ سال و به میزان $\frac{1}{4000}$ می باشد. (Barada et al, 1989) پیچش بیضه ای به سبب یک ناهنجاری آناتومیک مزاتریک باریک طناب اسپرماتیک روی بیضه ها ایجاد می گردد. (Wein et al, 2007)

نمونه برداری از پسران مبتلا به پیچش بیضه ای یک طرفه مؤید آن است که وجود این ناهنجاری می تواند بر باروری اثر گذار باشد. در واقع، مطالعات روی بیماران مبتلا نشانگر کاهش فعالیت اندوکروینی بیضه ها بوده است. (Wein et al, 2007)

آنورکیای دو طرفه سندروم ناپدید شدن بیضه است. این سندروم در مردان XY دارای بیضه‌های غیر قابل لمس مشاهده شده است.

بیماران مبتلا از خود خصوصیات پیش بلوغی مردان شامل ترشح آندروژن‌ها و ماده‌ی مهارکننده‌ی مجرای مولر (MIS) از بافت بیضه را نشان می‌دهند. (Wein *et al*, 2007) آنالیزهای مولکولی DNA بیماران نشان دهنده‌ی ناهنجاری‌هایی در نواحی تعیین کننده‌ی بیضه در کروموزوم Y (ژن SRY) بوده است. (Lobaccaro *et al*, 1993) در این مردان سطوح پایین تستوسترون پلازما و سطوح افزایش یافته‌ی گونادوتروپین‌ها مشاهده شده است. (Aynsley-Green *et al*, 1976)

کریپتورکیدیسم در ۳ تا ۴ درصد پسران مشاهده شده است. یک تا ۱/۶ درصد پسران تا سن یک سالگی بیضه‌های پایین نیامده نشان می‌دهند. بعید می‌نماید که پس از ۶ ماهگی بیضه‌های پایین نیامده به مکان اصلی‌شان نزول نمایند. این امر در $\frac{2}{3}$ موارد به صورت یک طرفه بوده در حالی که در $\frac{1}{3}$ موارد دو طرفه می‌باشد. (Wein *et al*, 2007) تراکم اسپرم در ۵۰ درصد بیماران مبتلا به کریپتورکیدیسم دو طرفه و حدود ۲۵ درصد بیماران مبتلا به کریپتورکیدیسم یک طرفه پایین‌تر از ۱۲ تا ۲۰ میلیون در میلی لیتر مایع منی می‌باشد. (Lipshultz, 1976 ; Lipshultz *et al*, 1976)

نمونه‌برداری بیضه‌ای این افراد نشانگر کاهش شمار سلول‌های لایدیگ می‌باشد. (Wein *et al*, 2007)

به طور کلی، ارتباط مستقیمی بین موقعیت بیضه‌ها و پتانسیل باروری وجود دارد. وجود بیضه‌های کریپتورکیدیسم موجب افزایش شدت نقایص عملکرد بیضه‌ای می‌گردد. فقدان سلول‌های زاینده در بیضه‌های واقع در مجرای مغبنی (Inguinal Canal) ۲۰ تا ۴۰ درصد بوده در حالی که این درصد در بیضه‌های واقع در ناحیه‌ی شکمی ۹۰ درصد می‌باشد. (Hadziselimovic *et al*, 1984) دو عامل سبب شناختی مکانیکی و هورمونی جهت توضیح مکانیسم کریپتورکیدیسم پیشنهاد گردیده است. شواهد رو به افزایش تاکید بر وجود یک نقص در محور هیپوتالاموس - هیپوفیزی - گونادی در افراد مبتلا دارند. (Canlorbe *et al*, 1974)

۱-۴-۱-۳- عفونت‌های تناسلی (Genital Infection):

بیماری‌های عفونی مجاری تناسلی از جمله عوامل غیر ژنتیکی موثر بر ناباروری مردان می‌باشند. در این میان می‌توان به التهاب اپی دیدیم، پروستات، وجود گلبول سفید در مایع منی، عفونت‌های ویروسی همچون اوریون، گونوره یا کلامید یا اشاره نمود. (Wein *et al*, 2007)

۱-۴-۱-۴- ضعف جنسی (Impotency):

ضعف جنسی یا اختلال در نعوظ، ۱۰ تا ۱۵ درصد مردان را تحت تاثیر قرار داده و می‌تواند منشأ عاطفی یا روانی داشته باشد. عوامل فیزیکی همچون داروها، ناهنجاری‌های جریان خون، ناهنجاری‌های مربوط به ایمپالس‌های عصبی، همچنین اختلالات هورمونی از عوامل عمده‌ی ۸۰ درصد موارد حالات نقص در نعوظ می‌باشند. از عوامل روانی موثر در ضعف جنسی می‌توان به تنش، اضطراب یا اطلاعات نادرست پیرامون تمایلات جنسی اشاره نمود. (Poongothai *et al*, 2009)

۱-۴-۵- جراحی (Surgery):

از عوامل غیرژنتیکی دیگر موثر بر ناباروری مردان می‌توان به انجام برخی جراحی‌ها اشاره نمود. در این میان می‌توان از اعمال جراحی نظیر، اورکیدوپکسی (Orchidopexy)، جراحی لگن، کیسه بیضه، مجرای مغبنی، پشت صفاقی، جراحی قشق ناف و برداشتن زنجیره‌های سمپاتیک (Sympathectomy) نام برد. (Wein et al, 2007)

جراحی لگن یا پشت صفاقی ممکن است بر نعوظ و عملکرد انزالی اثر گذار باشد. همچنین ممکن است جراحی گردن مثانه منجر به انزال رو به عقب (برگشتی) گردد. (Wein et al, 2007)

طی جراحی قشق ناف ممکن است سهواً مجرای دفران آسیب ببیند. همین طور هر جراحی کیسه‌ی بیضه نظیر هیدروسلیکتومی (hydrocelectomy) می‌تواند منجر به آسیب مجرای دفران یا اپیدیدیم گردد. (Wein et al, 2007)

۱-۴-۶- واریکوسل (Varicoceles):

واریکوسل به اتساع پرپیچ و خم غیر طبیعی وریدهای بیضه‌ای در شبکه پام پینی فرم طناب اسپرما تیک اطلاق می‌گردد. از لحاظ بالینی در معاینه‌ی فیزیکی وجود واریکوسل با لمس وریدهای متورم و متسع، همچون یک کیسه‌ی پر از رگ‌های متسع کرم مانند درون کیسه‌ی بیضه، تایید می‌گردد. واریکوسل یک علت قابل شناسایی شایع در ناباروری مردان است. شیوع آن در مردان نابارور به میزان ۲۰ تا ۴۰ درصد می‌باشد.

(Dubinand Amelar, 1977; Cokett et al, 1979; Aafjes and vander, 1985; Marks et al, 1986)

۱-۴-۷- بیماری‌های مزمن (Chronic Illness):

بیماری‌های مزمن می‌توانند بر ناباروری مردان اثر سوء داشته باشند. به عنوان مثال ممکن است نقص در انزال یا ناهنجاری‌های نعوظ در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس یا مولتی پل اسکروزیس به وقوع پیوندد همچنین، ناباروری در بیماران واقع در مرحله‌ی نهایی بیماری کلیوی شایع است. سه وضعیت ناباروری مردان در ارتباط با عفونت‌های مزمن دستگاه تنفسی فوقانی می‌باشد. سندروم مژه غیر متحرک یا سندروم کارتاجنر (در بیماران با عدم تحرک اسپرم) و Situs inversus را نیز می‌توان از جمله موارد مرتبط با ناباروری مردان دانست. (Wein et al, 2007)

۱-۴-۸- شیمی درمانی، Medication، داروها و سایر سموم:

عمده‌ی عوامل شیمیوتراپیک بر اسپرم‌زائی اثر سوء دارند. ترکیبات خاص داروهای مورد استفاده جهت درمان، دوز مورد مصرف و سن بیمار به هنگام درمان، از جمله عوامل عمده‌ی تعیین کننده‌ی اثر خاص آن داروها بر غدد جنسی می‌باشند. (Wein et al, 2007) در ادامه به اثر برخی داروها و مواد بر سیستم تناسلی مردان اشاره می‌گردد.

در بیماران با مصرف بالای ماری جوانا، سطوح کاهش یافته‌ی تستوسترون سرم، ژینکو ماستیا، کاهش در تراکم اسپرم و وجود گلبول سفید در مایع منی (pyospermia) نشان داده شده است. (Harmon and Aliapoulios, 1972)

استعمال کوکائین نیز با کاهش شمار اسپرم‌ها در ارتباط است. بین مصرف داروهای ضد فشار خون و نقص جنسی ارتباط زیادی وجود دارد. (Wein et al, 2007)