

## اختلالات کروموزومی در مبتلایان به نارسایی زودرس تخمدان

فرخنده پوراسماعیلی (Ph.D.)<sup>۱</sup>، معصومه فلاحیان (M.D.)<sup>۲</sup>، فریدون عزیزی (M.D.)<sup>۳</sup>، انان آذرگشپ (M.Sc.)<sup>۴</sup>، ناهید آرین (M.Sc.)<sup>۵</sup>، علی شیرافکن (M.D.)<sup>۶</sup>، بتول موسوی (M.Sc.)<sup>۱</sup>

- ۱- گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۲- بخش زنان و زایمان، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۳- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۴- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۵- گروه علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.
- ۶- گروه اطفال، بیمارستان مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** نارسایی زودرس تخمدان (POF) یا یائسگی زودرس، یکی از مشکلات استرس‌زا در خانم‌های جوانتر از ۴۰ سال می‌باشد که مشکلات عدیده روحی، جسمی و عوارض زودرس و دیررس را به دنبال دارد. عدم تکامل سلول‌های جنسی منجر به نارسایی تخمدان و کاهش تعداد این سلولها بیشتر به نارسایی نسبی تخمدان منجر می‌شود که نتیجه آن آمنوره ثانویه است. تاکنون مطالعه‌ای در مورد عوامل کروموزومی دخیل در نارسایی زودرس تخمدان در کشور انجام نشده است. این مطالعه برای بررسی اختلالات کروموزومی در مبتلایان به نارسایی زودرس تخمدان مراجعه کننده به بخش زنان و زایمان بیمارستان طالقانی انجام گرفت.

**روش بررسی:** ۳۴ بیمار که به دلیل قطع قاعدگی قبل از ۴۰ سالگی و ناباروری متعاقب آن، از بهار سال ۱۳۸۴ الی تابستان ۱۳۸۵ به بخش زنان بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده بودند مورد معاینه فیزیکی و سونوگرافی قرار گرفتند و تست‌های هورمونی (FSH, LH, PRL) برای ایشان انجام شد. سطح FSH سرمی همه این بیماران مساوی یا بیش از  $40 IU/lit$  بود. پس از آن مبتلایان برای مشاوره ژنتیک و آزمایش سیتوژنتیک (کاریوتایپ) به متخصص ژنتیک معرفی شدند.

**نتایج:** ۸۱/۸٪ افراد مورد بررسی کمتر از ۴۰ سال و ۱۸/۲٪ ۴۰ سال یا بیشتر سن داشتند. ۱۷/۶٪ این بیماران (۶ نفر) با میانگین سنی  $32/1 \pm 7/6$  کروموزوم‌های X مشخصاً غیرطبیعی داشتند؛ به‌طوری‌که کاریوتایپ‌های موزائیک 45, X/46, XX یا 47,XXY (کلاین فلتر)، موزائیک 46, XX/47, XXX را نشان دادند.

**نتیجه‌گیری:** با وجود عدم مشاهده اختلاف معنی‌دار بین POF و آنومالی کروموزومی، اختلالات کروموزومی مشاهده شده در این مطالعه و در تعداد اندک از بیماران تحت بررسی که به دلیل نارسایی زودرس تخمدان به یائسگی زودرس مبتلا شده بودند و در جستجوی راهی برای درمان یا روشی که به کمک آن بتوانند صاحب فرزند شوند و مادر بودن را تجربه کنند، مطالعه کروموزومی به عنوان یکی از قدم‌های اولیه برای بیمار در جهت آگاهی از علت آمنوره ثانویه او پیشنهاد می‌شود. اطلاعات به‌دست آمده از آزمون‌های سیتوژنتیک مثل آنالیز کروموزومی برای مدیریت بیمار، مشاوره ژنتیک و برنامه‌های آینده فرد بیمار حائز اهمیت است.

**کلید واژگان:** نارسایی زودرس تخمدان (POF)، آمنوره ثانویه، آنومالی‌های کروموزومی، کاریوتایپ، موزائیک، موتاسیون.

**مسئول مکاتبه:** دکتر فرخنده پوراسماعیلی، گروه ژنتیک، طبقه هشتم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، خیابان کودکیار، میدان شهید بهشتی، بزرگراه چمران، کد پستی ۱۹۳۹۵-۴۷۱۹، تهران، ایران.

پست الکترونیک: fpoures@yahoo.com

## زمینه و هدف

یائسگی به طور معمول در سنین بالای ۵۰ سال رخ می‌دهد؛ اما نارسایی زودرس تخمدان (POF)<sup>۱</sup> را نمی‌توان کاملاً معادل یائسگی در نظر گرفت؛ زیرا بعضی زنان با ابتلا به POF هنوز تا حدودی قابلیت فعالیت‌های تخمدانی را دارند. فعالیت تخمدان گاه متوقف و گاه از سر گرفته می‌شود (۱). POF علاوه بر ناباروری موجب گرگرفتگی<sup>۲</sup>، خستگی مفرط<sup>۳</sup>، تپش قلب<sup>۴</sup>، افسردگی<sup>۵</sup>، اضطراب<sup>۶</sup>، عدم تحمل گرما<sup>۷</sup> می‌شود. علایم یاد شده همگی از علایم نقص فعالیت تخمدان هستند (۲). در اکثر موارد علل POF مشخص نمی‌باشد؛ دلایلی همچون ناهنجاری‌های ژنتیکی شایع شامل 45, X و 47, XXY بیشتر در قالب موزاییک کروموزومی قابل مشاهده‌اند. ناهنجاری‌های ساختمانی کروموزوم‌های جنسی شامل (۳) نوترتیبی<sup>۸</sup>، ایزوکروموزوم، کروموزوم حلقوی، جابجایی مواد ژنتیکی کروموزوم X روی یک کروموزوم اتوزومی Translocation, [t(X;A)] و پیش موتاسیون‌های X شکننده (۴) از جمله ناهنجاری‌های کروموزوم X هستند که از اهمیت بیشتری در مطالعات POF برخوردارند. تری‌زومی کروموزوم‌های ۱۸ و ۱۳ مرتبط با POF، دیس ژنزی‌گونا‌دال XX 46، اختلالات ژنتیکی با الگوی توارثی اتوزومال مغلوب مانند سندرم کوکائین<sup>۹</sup>، سندرم شکستگی نیچمن<sup>۱۰</sup>، سندرم ورنر<sup>۱۱</sup> و سندرم بلوم<sup>۱۲</sup> ناهنجاری‌های شایع اتوزومی مرتبط با POF قلمداد می‌شوند. نواقص خاص ژنی مانند جهشها (۵) و

حذف‌های مربوط به ژن FOXL2 (ژن فاکتور الگوبرداری) با موقعیت کروموزومی 3q22-23 نیز از علل ژنتیکی POF می‌باشند (۱). علاوه بر وراثت (۵،۶)، علل اتوایمیون (۷)، تخریب فولیکولها در پی عفونت، عوامل ایاتروژنیک (۸)، سابقه هیستروکتومی و عوامل محیطی مانند شیوه زندگی، مصرف سیگار و ارتفاع از سایر عوامل دخیل در ایجاد POF معرفی شده‌اند. POF یک نوع آمنوره هایپرگنادوتروفیک است که شانس وقوع آن در زنان زیر چهل سال ۱٪ می‌باشد و حدود ۱٪ زنان کمتر از ۴۰ سال، علائم یائسگی را به صورت حاد تجربه می‌کنند (۳،۴). چنانچه به دلایل جراحی، اشعه‌درمانی، شیمی درمانی نباشد شوک روحی آن بیشتر است. به علاوه عوارض دیررس آن مانند استئوپوروز نیز غیرقابل اغماض است. در موارد کمی احتمال دارد که پس از یائسگی زودرس بدون علت مشخص، تخمدانها مجدداً فعال شوند (۹).

در مورد بررسی علل یائسگی زودرس مطالعات محدودی انجام شده است. مواردی از یائسگی زودرس فامیلی هم گزارش شده است که نیاز به مطالعات تحلیلی قابل توجه دارد (۱۰). تاکنون دلایل متعددی برای وقوع POF مطرح شده است. در ۳۰٪ خانم‌های مبتلا به نارسایی زودرس تخمدان، حداقل یکی از خویشاوندان به همین وضعیت بالینی مبتلا است. بنابراین مواردی از POF وراثتی است. از میان تمام علل POF، دلایل متعدد ژنتیکی مربوط به فعالیت‌های ژنی، حذف‌های کروموزوم X (۱۱)، تقابل ژنها با یکدیگر، مهار یا القای ژن یا ژن‌های خاص درگیر در POF ناشناخته باقی مانده است. از میان علل بررسی شده کروموزومی و ژنتیکی POF می‌توان به موارد زیر اشاره نمود: POF در خانمها با موزائیسیم XX/XO یا XX/XY، و نیز در خانم‌هایی با X شکننده<sup>۱۳</sup> گزارش شده است (۴). انجام آزمایش‌های سیتوژنیک برای بررسی ناهنجاری‌های

- 1- Premaure Ovarian Failure
- 2- Hot flashes
- 3- Fatigue
- 4- Palpitation
- 5- Depression
- 6- Anxiety
- 7- Heat intolerance
- 8- Rearrangement
- 9- Cockayne syndrome
- 10- Nijman breakage syndrome
- 11- Werner syndrome
- 12- Bloom syndrome

13- Carriers of fragile-X

کروموزومی در مبتلایان یا افراد وابسته به آنها برای یافتن علت یا غربالگری پیش‌ررس مستعدین به POF ضرورت دارد (۱۲). همچنین ژن FOXL2 به عنوان ژن مسئول POF معرفی شده است. موتاسیون‌های این ژن، در تکوین ناهنجاری‌های پلک نوزادان و نیز در تکامل و توسعه جنینی تخمکها و تشکیل محتوای کامل تخمها در تخمدان قبل از تولد و نیز در پدیده پیری<sup>۱</sup> دخالت دارد (۱۳). بررسی علل POF در کشور ما انجام نشده است؛ بنابراین تحقیقات و آزمایش‌های ژنتیکی در سطح سیتوژنتیک و مولکولی برای بررسی علل ژنتیک احتمالی به منظور غربالگری افراد مستعد در معرض POF از اهمیت بالایی برخوردار است.

با توجه به اهمیت موضوع، پژوهشگران به مطالعه انواع اختلالات کروموزومی در زنان مبتلا به نارسایی تخمدان مراجعه کننده به بخش زنان بیمارستان طالقانی پرداختند تا شاید از طریق شناخت بیشتر این پدیده بتوان به مدیریت بیماری، کمک به انتخاب روش‌های مناسب باروری و غیره یاری رساند.

نتایج این مطالعه برای ذخایر فولیکولی تخمدان<sup>۲</sup> و نیز راهنمایی بیماران برای اخذ تخمک ارزشمند می‌باشد. هدف اصلی از این تحقیق تعیین ناهنجاری‌های عددی و ساختمانی کروموزومها در مبتلایان به POF می‌باشد. تعیین ارتباط بین POF و ناهنجاری‌های عددی- ساختمانی کروموزومها و تعیین سن ابتلا به POF در هنگام آمنوره ثانویه از دیگر اهداف این مطالعه بود.

### روش بررسی

این بررسی به روش مورد-شاهدی بر روی ۳۴ خانم نابارور مبتلا به POF با سن ۶۶-۱۹ سال که از بهار سال ۱۳۸۴ الی تابستان ۱۳۸۵ به بخش زنان و زایمان بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

برای درمان ناباروری مراجعه کرده بودند انجام شد. گروه مورد شامل کلیه زنانی که قاعدگی داشته ولی قبل از ۴۰ سالگی دچار آمنوره ثانویه شده بودند (بعضاً قبل از مراجعه بدلیل حل مشکل ناباروری، قطع قاعدگی داشته ولی رجوع نکرده‌اند) و گروه شاهد شامل ۲۴ خانم با طیف سنی مشابه گروه مورد و دارای سابقه قاعدگی و باروری طبیعی یا اقوام درجه یک افراد مبتلا به POF ولی دارای قاعدگی طبیعی و قدرت باروری بود. انتخاب نمونه‌ها به روش مستمر<sup>۳</sup> و آسان<sup>۴</sup> انجام شد.

پس از انتخاب افراد و اخذ رضایت آگاهانه، پرسشنامه بررسی فیزیکی کامل از نظر هورمونی و سونوگرافی بررسی و تکمیل شد.

معیار ورود به پژوهش، سابقه خونریزی رحمی و قطع قاعدگی قبل از ۴۰ سالگی و معیار خروج از بررسی، نارسایی تخمدانها به علت اشعه درمانی، شیمی درمانی یا جراحی بود.

خانم‌های بالای ۴۰ سال بیماران قبلی بخش زنان بودند که قبل از ۴۰ سالگی به آمنوره ثانویه و عدم فعالیت تخمدانها مبتلا شده بودند پس از اخذ رضایت‌نامه، تکمیل پرسشنامه، بررسی فیزیکی، هورمونی و سونوگرافی انجام شد. کلیه این بیماران تاریخچه عادی در ارتباط با قاعدگی و بارداری طبیعی داشتند.

برای تهیه اسلاید از کروموزوم‌های هر فرد (کاریوتایپ) روش Rooney و Czepulkowski (۱۴) با تغییراتی مورد استفاده قرار گرفت.

۱ml از خون محیطی هر بیمار در سرنگ هیپارینه جمع‌آوری گردید. از هر نمونه ۷-۵ قطره خون همراه با ۰ml محیط کشت RPMI (GIBCO, UK)، ۲۰٪ محلول سرمی FBS (GIBCO, UK)، ۱٪ اسید آمینه ال-گلوتامین (GIBCO, ENGLAND)، ۲٪ فیتوهمآگلوتینین (GIBCO, UK)، ۱٪ مخلوط آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین/

3- Sequential  
4- Convenience

1- Aging  
2- Follicle preservation

۳-۵٪ رنگ گیمسا (Merck, Germany) به مدت ۵-۴ دقیقه رنگ آمیزی شدند. هر اسلاید بعد از رنگ آمیزی بلافاصله با آب مقطر شسته، در دمای آزمایشگاه خشک شد و توسط میکروسکوپ نوری (Olympus, Japan) مورد مطالعه قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون دقیق فیشر انجام و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج

در کاریوتایپ ۳۴ بیمار POF با توزیع سنی ۸۱/۸٪ زیر ۴۰ سال و ۱۸/۲٪ چهار سال و بالاتر (پیش از مراجعه برای ناباروری، قطع قاعدگی داشته اند)، چندین مورد از اختلالات عددی کروموزومی مشاهده شد. در این مطالعه از بین ۱۸ بیمار کمتر از ۴۰ سال، ۵ نفر اختلال کروموزومی داشتند که ۸۳/۳٪ کل بیماران واجد ناهنجاری کروموزومی بودند و تنها ۱ مورد از بیماران بالای ۴۰ سال (سن رجوع به مرکز درمانی) اختلالات کروموزومی از نوع عددی داشت که ۱۶/۷٪ کل بیماران واجد ناهنجاری کروموزومی را تشکیل می‌داد (یک نفر از ۶ نفر واجد ناهنجاری کروموزومی).

از بین ۳۴ بیمار POF، ۶ نفر (۱۷/۶٪) ناهنجاری‌های کروموزومی و ۲۸ نفر (۸۲/۳٪) هیچگونه آنومالی کروموزومی نشان ندادند. در این مطالعه هیچگونه اختلال ساختاری مانند حذف، اضافات یا جابجایی و واژگونی مربوط به کروموزومها مشاهده نشد.

از ۶ بیماری که اختلال کروموزومی داشتند یک نفر (۱۶/۷٪) کاریوتایپ موزائیک XY، XX/46، 46، یک بیمار (۱۶/۷٪) کاریوتایپ موزائیک XXX، XX/46، 46، ۲ بیمار (۳۳/۳٪) کاریوتایپ X، 45 با آثار فنوتیپی مشخصه سندرم ترنر و ۲ مورد (۳۳/۳٪) موزائیک X، XX/46، 46 را نشان دادند. متوسط سن بیماران ۳۲/۱±۷/۶ سال و متوسط سن یائسگی آنها ۲۲/۹±۱۰/۳ سال بود (جدول ۱).

استرپتومایسین (GIBCO, UK) در محیط استریل کشت داده شد. سپس به مدت ۷۰ ساعت در ۳۷°C در انکوباتور فاقد CO2 انکوبه گردید. تکثیر سلولی با افزودن حجم ۱٪ کلمید (GIBCO, UK) پس از کشت ۷۰ ساعته متوقف شد. در طول این مدت کشت سلولی به مدت ۳۰ دقیقه در انکوباتور ۳۷°C قرار گرفت. سپس سلولها به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۱۲۰۰rpm سانتریفیوژ شدند و سپس مایع رویی حاصل از ته نشینی سلولها خارج و محلول هیپوتونیک ۳۷°C KCL (۷ml) جهت لیز گلبول‌های قرمز به آن اضافه و به مدت ۲۵ دقیقه در دمای ۳۷°C انکوبه گردید. پس از آن سلولها توسط محلول فیکساتیو اسید استیک-متانول (۱:۳) (Merck, Germany) در دمای آزمایشگاه ثابت و شستشو شدند. تثبیت اسلایدها برای ۳ نوبت و هر بار پس از نشست لئوسیتها توسط سانتریفیوژ با دور ۱۲۰۰rpm به مدت ۱۰ دقیقه، انجام شد. در پایان محلول حاوی سلول‌های سفید خون (لئوسیتها) باید بیرنگ و تمیز باشد، در غیراین صورت می‌توان عمل ثابت نمودن را تکرار نمود. در انتها سلول‌های ثابت شده روی لام‌های سرد چکانده شدند. پس از خشک شدن لامها آماده رنگ آمیزی شدند.

**G-بندینگ:** اسلایدهای تهیه شده برای مدت چند روز به دمای ۳۷°C منتقل شدند تا آب اضافی خود را از دست بدهند. سپس هر اسلاید ابتدا به مدت ۶۰-۴۰ ثانیه در دمای ۳۷°C محلول بندینگ (شامل محلول ۹۵٪ Hanks (HBSS) و حاوی ۵٪ پانکراتین (Sigma, Germany)) قرار گرفت. بلافاصله پس از شستشو هر اسلاید به مدت ۶۰-۴۰ ثانیه در اولین محلول ۳۷°C شستشو (حاوی ۹۵٪ نرمال سالین و ۵٪ سرم گاوی FBS) و سپس به مدت ۸-۷ ثانیه در دومین محلول شستشو در دمای آزمایشگاه (حاوی ۵۰ml نرمال سالین) قرار گرفت. آنگاه هر اسلاید در ظرف مخصوص رنگ آمیزی<sup>۱</sup> حاوی

1- Staining box

جدول ۱- توزیع فراوانی انواع اختلالات عددی مربوط به کروموزوم X بعد از کاریوتایپ بندینگ با گیمسا در زنان مبتلا به POF مراجعه‌کننده به بخش زنان بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

اختلال عددی	تعداد	درصد
46XX/ 46XY	۱	۱۶/۷
46XX/ 47XXX	۱	۱۶/۷
45X	۲	۳۳/۳
46XX/ 45X	۲	۳۳/۳
جمع	۶	۱۰۰

کاریوتایپ ۲۴ نفر از گروه شاهد هیچگونه اختلال کروموزومی اعم از عددی یا ساختمانی را نشان نداد. انجام آزمون دقیق فیشر نیز تفاوت بین گروه POF و گروه شاهد از نظر وجود یا عدم وجود آنومالی کروموزومی معنی‌دار نبود.

### بحث

ناهنجاری‌های کروموزوم‌های جنسی از نظر ساختمانی (۱۷-۱۵، ۳) و به لحاظ عددی از عوامل موثر با رابطه معنی‌دار در یائسگی زودرس و آمنوره ثانویه خانمها می‌باشد و به همین دلیل غربالگری مبتلایان برای علت‌یابی یا غربالگری خویشاوندان آنها برای تشخیص زودرس یائسگی پیشنهاد می‌شود (۱۶، ۱۵، ۱۲).

علی‌رغم آنکه در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین POF و آنومالی‌های کروموزومی نشان داده نمی‌شود، وجود ۱۷/۶٪ آنومالی‌های کروموزومی از نوع ناهنجاری‌های عددی کروموزوم X در افراد مورد و عدم مشاهده هرگونه اختلالات کروموزومی در افراد شاهد، نشانه ارتباطی نه چندان قوی به‌لحاظ آماری ولی قوی به لحاظ توصیفی بین یائسگی زودرس در زنان مبتلا به POF و ناهنجاری‌های کروموزومی می‌باشد. تعداد کم نمونه‌های دسترس می‌تواند از دلایل اصلی حصول چنین نتیجه‌ای باشد.

قریب ۱۵۰۰ ژن روی کروموزوم X قرار دارد؛ لذا چنانچه یک X به طور کامل طی تقسیمات میوزی اووژنز حذف شده و این سلول در تشکیل جنین شرکت

نماید منجر به فنوتیپ ترنر (45,XO) در زنان می‌گردد و حضور بیش از یک X در زنان XXX، 47، اثرات فنوتیپی خاص خود را چه در ظاهر و آناتومی فرد و چه در میزان IQ این بیماران دارد (۱۵).

یافته حاصل از این مطالعه حتی با محدودیت تعداد نمونه‌ها، با گزارشات مشابه مطابقت دارد (۱۵، ۱۶)، زیرا اختلالات میوزی پس از تشکیل تخم موجب پدیداری سلولی با فنوتیپ XO، 45، یا XXX، 47، یا XXY، 47، شود، در تقسیمات بعدی در کنار سلول طبیعی با کاریوتایپ XX، 46 بسته به حجم سلول‌های موزاییک، فنوتیپ طبیعی زن را به مخاطره می‌اندازد که موزاییک کروموزومی و تغییرات عددی کروموزوم جنسی X ارتباط معنی‌داری با تکامل تخمدانها و گنادوژنز دارد (۱۵، ۱۶). گنادها در زنان XO، XX/45، 46 تکامل نیافته و تهدیدی برای باروری فرد هستند. موارد متعددی از POF در زنان همراه با اختلالات کروموزوم X گزارش شده است (۱۶).

علاوه بر حذف‌های کروموزوم X، ناهنجاری‌های ساختمانی کروموزوم X از جمله ترانس‌لوکاسیون قطعه‌ای از این کروموزوم که همواره بصورت کروماتین فعال باشد و نقش اصلی را در اووژنز، گنادوژنز و تکامل تخمدانها دارد بر روی یک اتوزوم می‌تواند بیان ژنی را تحت تأثیر خود قرار داده و بسته به نوع ژنی که تغییر محل می‌یابد آثار فنوتیپی متفاوتی به‌جای گذارد (۱۷-۱۵).

هدف اصلی این تحقیق با توجه به تعیین ناهنجاری‌های عددی و ساختمانی کروموزومها در مبتلایان به POF بود در حین انجام طرح روی نمونه‌های در دسترس هیچ موردی از ناهنجاری‌های ساختمانی در مجموعه کروموزوم‌های آنها مشاهده نگردید؛ لذا قبل از آنکه عدم ارتباط POF با ناهنجاری‌های ساختمانی کروموزومها در این بیماران مطرح گردد، آنالیز تعداد بیشتری نمونه و جمع‌بندی مجدد و محاسبه آماری آن لازم است تا

نتایج حاصل مورد تأیید قرار گیرد یا رد شود. سن مبتلایان به POF در هنگام آمنوره ثانویه و ابتلا به یائسگی زودرس در بیماران تحت مطالعه ارتباط معنی‌داری نشان نداد که علت آن را می‌توان به حضور قبلی موتاسیون‌های ژنی مرتبط با POF که تهدیدی برای تنظیم باروری زن هستند نسبت داد. از جمله می‌توان به موتاسیون‌های ژن INHA و ژن FOXL2 و در نتیجه عدم تکامل تخمدانها در زمان توسعه جنینی اشاره نمود (۱۸). عوامل محیطی و تأثیر متفاوت آن بر هر فرد هم می‌تواند در بروز بیماری در سنین مختلف نقش داشته باشد.

شیوع POF یک نفر در هر ۱۰۰۰۰ خانم زیر ۲۰ سال، یک نفر از هر ۱۰۰۰ خانم حدود ۳۰ سال و ۱ نفر در ۱۰۰ خانم زیر ۴۰ سال گزارش شده است (۱۹). شکل ارثی آن بسیار نادر بوده و شامل ۴ الی ۳۱٪ تمام مبتلایان به POF می‌باشد (۲۲-۲۰). این دامنه تغییرات در وقوع شکل ارثی POF می‌تواند براساس سطح ازدواج‌های خویشاوندی و سایر عواملی باشد که بر میزان انتقال یک ژن در هر جمعیت خاص مؤثر است. با این حال هیچ موردی از POF در گروه‌های این مطالعه مشاهده نشد که تعداد کم نمونه‌ها می‌تواند دلیلی مناسب و قابل تأمل باشد.

تعیین سابقه خانوادگی در پی آنالیز کروموزومی انجام شده در این طرح برای زنانی که با یائسگی زودرس مواجه بودند و در پی راهی برای درمان یا طریقی که به کمک آن بتوانند مادر شدن را تجربه کنند و از طرفی وجود مقالات متعددی که بر ارتباط موجود بین یائسگی زودرس (POF) و تنوع آنومالی‌های کروموزومی (ساختمانی یا عددی) تأکید دارند و به تعدادی از آنها در این بحث اشاره گردید، ضرورت مطالعه کروموزومی را به عنوان یکی از کمک‌های اولیه برای بیمار پیشنهاد می‌نماید. بدین ترتیب اولاً علت وقوع آمنوره ثانویه در

فرد بهتر مشخص می‌شود و ثانیاً پزشک یا متخصص باروری توانایی آنرا خواهد داشت که روشی مقتضی برای درمان بیمار در نظر بگیرد یا او را با تکنولوژی‌های کمک باروری (ART) آشنا سازد. به این ترتیب بیمار با در نظر گرفتن وضعیت مالی، خطرات احتمالی، عدم موفقیت در نوبت‌های مکرر و شرایط روحی- جسمانی و خانوادگی خود شاید تصمیمی بگیرد که به باروری و مادر شدن او در آینده کمک نماید؛ لذا انجام تست‌های سیتوژنتیک و مشاوره‌های ژنتیک قبل از اقدام به انجام هرگونه عملی برای باروری مانند IVF، ICSI و غیره و تعیین کاربوتایپ فرد مراجعه کننده و همسر وی در صورت لزوم می‌تواند راه‌گشایی منطقی برای انتخاب روش مناسب باروری و کمک به تصمیمات آتی زوج مراجعه کننده و خواهان فرزند باشد.

### نتیجه‌گیری

مطالعات متعددی بر ارتباط موجود بین یائسگی زودرس (POF) و آنومالی‌های کروموزومی تأکید دارند. در موارد مبتلا به POF موزاییک کروموزومی و تغییرات عددی کروموزوم جنسی X ارتباط معنی‌داری با تکامل تخمدانها و گنادوژنز نشان می‌دهد. مطالعه کروموزومی مبتلایان به POF به عنوان یکی از علل قابل توجه ناباروری منجر به درک بهتر علت وقوع آمنوره ثانویه در خانم‌های نابارور شده و پزشک یا متخصص باروری را در انتخاب روشی مقتضی برای درمان بیماران کمک خواهد کرد؛ لذا انجام تست‌های سیتوژنتیک و مشاوره‌های ژنتیک قبل از اقدام به انجام هرگونه عملی برای باروری مانند IVF، ICSI و ... تعیین کاربوتایپ فرد مراجعه کننده و همسر وی در صورت لزوم می‌تواند برای انتخاب روش مناسب باروری و کمک به تصمیمات آتی زوج مراجعه کننده و خواهان فرزند از اهمیت برخوردار باشد.

## تشکر و قدردانی

از تمامی خانم‌هایی که در این مطالعه شرکت کردند تشکر می‌شود. از سرکار خانم دکتر دانشپور و جناب آقای دکتر هدایتی (آزمایشگاه بیوشیمی مرکز تحقیقات غدد بیمارستان طالقانی و کارشناسان آزمایشگاه غدد) به‌خاطر همکاری‌های صمیمانه‌شان تشکر می‌کنیم. از

سرکار خانم دکتر بهار رحیمی و جناب آقای قربانی (آزمایشگاه‌های بیمارستان طالقانی) و نیز سرکار خانم نیلوفر صفوی کارشناس آزمایشگاه ژنتیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای همکاری‌های ارزنده‌شان سپاسگزاریم.

## References

- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Horm Res.* 2007;68(4):196-202.
- Beck-Peccoz P, Persani L, LaFranchi S. Safety of medications and hormones used. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1545-9.
- Speroff L, Fritz MA. Dysfunctional uterine bleeding in clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005;pp:547-571.
- Hundscheid RD, Sistermans EA, Thomas CM, Braat DD, Straatman H, Kiemeny LA, et al. Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X premutations. *Am J Hum Genet.* 2000;66(2):413-8.
- Qin Y, Choi Y, Zhao H, Simpson JL, Chen ZJ, Rajkovic A. NOBOX homeobox mutation causes premature ovarian failure. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):576-81.
- Krauss CM, Turksoy RN, Atkins L, McLaughlin C, Brown LG, Page DC. Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *N Engl J Med.* 1987;317(3):125-31.
- Altuntas CZ, Johnson JM, Tuohy VK. Autoimmune targeted disruption of the pituitary-Ovarian axis causes premature ovarian failure. *J Immunol.* 2006;177(3):1988-96.
- Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, Testa G, Alagna F, Nicolosi A, et al. Premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;161(1-2):53-7.
- Rabar RW, Cedors MI. Hypergonadotrophic forms of amenorrhea in young women. *Repr Endocrinol.* 1992; 21:173-91.
- Mattison DR, Evans MI, Schwimmer WB, White BJ, Jensen B, Schulman JD. Familial premature ovarian failure. *Am J Hum Genet.* 1984;36:1341-8.
- Tharapel AT, Anderson KP, Simpson JL, Martens PR, Wilroy RS Jr, Llerena JC Jr, et al. Deletion (X) (q26.1->q28) in a proband and her mother: molecular characterization and phenotypic-karyotypic deductions. *Am J Hum Genet.* 1993;52(3):463-71.
- Rychlik DF. Regarding recall bias in the association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X permutation. *Hum Reprod.* 2000;15(8):1874-5.
- Uhlenhaut NH, Treier M. Foxl2 function in ovarian development. *Mol Genet Metab.* 2006;88(3)225-34.
- Rooney DE, Czepulkowski BH. Human cytogenetics: a practical approach, Oxford; New York: IRL Press. 1992.
- Lewis R. Human Genetics. 5<sup>th</sup> Edition. McGraw Hill. 2005;112-3.
- Devi A, Benn PA. X-chromosome abnormalities in women with premature ovarian failure. *J Reprod Med.* 1999;44(4):321-4.
- Bretherick KL, Metzger DL, Chanoine JP, Panagiotopoulos C, Watson SK, et al. Skewed X-chromosome inactivation is associated with primary but not secondary ovarian failure. *Am J Med Genet.* 2007;143(9):945-51.
- Harris SE, Chand AL, Winship IM, Gersak K, Aittomaki K, Shelling AN. Identification of novel mutations in FOXL2 associated with premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod.* 2002;8(8):729-33.
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67(4):604-6.
- Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 1996;65(2):337-41.
- Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril.* 1995;64:740-745.
- Torgerson DJ, Thomas RE, Reid DM. Mothers and daughters menopausal ages: is there a link?. *Eur J bstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;74:63-66.