

بررسی سیتوزنتیکی در بیماران معرفی شده به بخش ژنتیک پزشکی بیمارستان امام خمینی (ره) به علت فقدان اولیه قاعدگی

سکینه عباسی^۱، دکتر سیروس عظیمی^۲، دکتر منوچهر شریعتی^۲

خلاصه

در این پژوهش مطالعات سیتوزنتیکی بر روی ۱۲۰ بیمار مراجعه کننده به بخش ژنتیک بیمارستان امام خمینی (ره) انجام گرفته است. علت مراجعه این بیماران فقدان اولیه قاعدگی، نازایی و یا علائمی از سندرم ترنر از جمله کوتاهی قد بوده است. بیماران مورد مطالعه به دو گروه تقسیم گردیدند. ۵۰ بیمار (۴۱/۷٪) در گروه اول قرار گرفتند، یعنی کسانی که ناهنجاریهای کروموزومی و یا کروموزوم جنسی مغایر با جنسیت ظاهریشان داشتند.

از این ۵۰ نفر، ۱۰ نفر (۸/۳٪) با کاریوتایپ 46,XY و دارای سندرم Testicular feminization بودند. ۲ بیمار (۳/۳٪) دارای کاریوتایپ 47,XXX و یا فرم موزائیک آن بودند. ۳۶ نفر (۳۰٪) را بیمارانی با ناهنجاریهای تخمدان تشکیل می دادند. ۱۹ بیمار (۱۵/۸٪) کاریوتایپ 45,X همراه با علائم بارز ترنر داشتند. ۱۷ (۱۴/۲٪) بیمار نیز برای کروموزوم X موزائیک بودند. ۱۱ بیمار با کاریوتایپ 45,X / 46,XX که متداولترین فرم موزائیک در سندرم ترنر می باشد، بودند. این بیماران بر اساس درصد دودمان سلولی، 45X می توانند فنوتیپی با علائم بارز سندرم ترنر تا کاملاً نرمال داشته باشند. در تحقیق ما درصد دودمان سلولی 45,X در بین این افراد از ۵٪ تا ۹۵٪ متغیر بوده است. انواع دیگر موزائیک در میان این ۱۷ بیمار عبارتند از: دو نفر با کاریوتایپ 47,XXX / 46,XX / 45,X، به سه دودمان سلولی، یک نفر با کاریوتایپ 46,XX / 46,X,t(X;21) / 45,X، یک نفر با کاریوتایپ 46,XX / 45,t(X;18) / 46,XX، یک بیمار با کاریوتایپ 45,t(X;21) / 46,XX با الحاق و جابجایی بین کروموزومهای X و 21 و بالاخره یک نفر نیز با کاریوتایپ 45,X / 46,XX,del(3)(P2) / 46,XX. نوع کاریوتایپ معرفی شده اخیر بسیار نادر می باشند. نمونه های موزائیک 45,X با الحاق و جابجایی کروموزومهای X و اتوزوم و مورد ذکر شده با del(3)(P2) (حذف بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۳) تاکنون توسط هیچ یک از محققین گزارش نشده است.

گروه دوم را بیمارانی تشکیل می دادند که اگرچه بدلیل فقدان اولیه قاعدگی معرفی شده بودند ولی آزمایشات سیتوزنتیک انجام شده نشان داد که کاریوتایپ نرمال (46,XX) داشتند که در میان ۱۲۰ بیمار مورد مطالعه ما ۷۰ نفر (۵۸/۳٪) در این گروه قرار گرفتند.

این پژوهش نشان داد که ناهنجاریهای کروموزومی نقشی اساسی در فقدان اولیه قاعدگی داشته و نتایج پژوهش های قبلی در این مورد را تایید نمود.

کلید واژه: ناهنجاری کروموزومی، فقدان اولیه قاعدگی

مقدمه:

اصطلاحاً آمنوره می نامند که انواع گوناگون دارد (آمنوره ثانویه، الیگومنوره ...) که فقدان اولیه قاعدگی Primary amenorrhea یکی از انواع آن است. فقدان اولیه قاعدگی به عدم پیدایش قاعدگی در جنس مؤنث از ابتدای بلوغ اطلاق می گردد و تا بعد از ۱۶ سالگی قابل بررسی نمی باشد. از آنجائیکه فقدان اولیه قاعدگی تنها یک علامت است و عوامل متعددی از جمله وضعیت جغرافیائی و شرایط اقتصادی و عوامل ژنتیکی و غیره را شامل می شود، بنابراین جهت

آمنوره یا فقدان قاعدگی، گرچه به نظر می رسد که یک بیماری موضعی اعضاء تناسلی باشد، ولی در واقع مانند تب فقط یک علامت است. عدم قاعدگی به مدت ۳ ماه یا بیشتر را

تشخیص، علت پیدایش آن بایستی دقیقاً مورد بررسی قرار گیرد تا با تشخیص درست، بتوان در جهت درمان و پیشگیری آن، در صورت امکان، اقدام لازم را به عمل آورد.

درصد کمی از خانمها قاعده نمی‌شوند که این عدم قاعدگی معمولاً با ناهنجاریها و ضایعات کم و بیش خطیر در ساختمان و عمل گنادها و یا دستگاه تناسلی و در بعضی موارد نادر در سایر قسمتهای بدن همراه می‌باشد. از میان عوامل متعددی که در فقدان اولیه قاعدگی مؤثر می‌باشند، اختلالات هورمونی و عوامل ژنتیکی نقش مؤثری داشته و بخش عمده عوامل ژنتیکی را نقص‌های کروموزومی بخصوص، ناهنجاریهای مربوط به کروموزوم‌های جنسی تشکیل می‌دهند. بدین سبب مطالعه کروموزومی افراد یکه فقدان اولیه قاعدگی را نشان می‌دهند، چه از نقطه نظر مطالعات علمی و چه از لحاظ سلامت جامعه الزامی بنظر می‌رسد.

چنانچه مشخص شود که بیمار دارای نقص کروموزومی است، هم بیمار و هم پزشک معالج مطلع می‌گردند که با یک حالت غیرطبیعی روبرو بوده و عارضه فوق درمان قطعی نیز ندارد ولی می‌توان پاره‌ای از مشکلات بیمار را درمان نمود. چنانچه مشخص شود که نقص کروموزومی در کار نمی‌باشد پزشک به جستجوی عوامل دیگر پرداخته و در صورت تشخیص، می‌تواند اقدام به درمان آن نماید. بنابراین چه از نظر درمانی و چه از لحاظ اخلاقی می‌بایست تمام افرادی که با فقدان اولیه قاعدگی به بخش‌های زنان مراجعه می‌کنند، ۱۸ بررسی سیتوژنتیکی بر روی آنها انجام پذیرد.

هدف از این تحقیق، تعیین میزان درصد ناهنجاریهای کروموزومی و یا ژنتیکی در بروز فقدان اولیه قاعدگی می‌باشد.

روش کار:

از آنجائیکه درصد این گروه از بیماران بسیار کم بوده و بر طبق آمار منتشره در کشورهای غربی حدوداً ۵٪ می‌باشد (۱، ۲)، بنابراین زمانی نسبتاً طولانی لازم بود تا تعداد نمونه‌های منطقی برای یک مطالعه دقیق سیتوژنتیکی فراهم گردد (حدود ۲/۵ سال) (۳). در مجموع ۱۲۰ بیمار با فقدان اولیه قاعدگی مورد بررسی و مطالعات کروموزومی قرار گرفتند. بیماران جهت مطالعات کروموزومی به دو گروه سنی تقسیم شدند. گروه اول، افرادی را تشکیل می‌دهند که بیش از ۱۶ سال سن دارند و به دلایل گوناگون از جمله نازائی یا شک به سندرم ترنر (Turners' Syndrome) برای بررسیهای کروموزومی از طرف متخصصین زنان و زایمان معرفی شدند. گروه دوم را افرادی تشکیل می‌دهند که زیر ۱۶ سال بوده‌اند ولی به علت داشتن علائم مشخصه سندرم ترنر و یا Testicular Feminization Syndrome (TFS) برای مطالعات کروموزومی معرفی شدند.

جهت بررسی کروموزومی از روش کشت گلبولهای سفید خون استفاده گردید. روشی که در این تجربه بکار رفته است روش اصلاح شده و استاندارد Hungerford (۴) و Moorhead می‌باشد. برای این کار ۵ CC خون محیطی هیارینه از سیاهرگ بازوئی بیمار تهیه، پس از نیمساعت در دمای آزمایشگاه، پلاسمای خون که حاوی گلبولهای سفید می‌باشد جدا گردید. گلبولهای سفید را در محیط کشت Mc Coy's که به آن سرم گوساله (FCS)، فیتوهماگلوئینین (PHA) جهت تحریک رشد سلولهای لئوسیت Mitogen جهت وادار کردن سلولها به تقسیم میتوز در محیط In Vitro و آنتی بیوتیک‌های پنی سیلین و استریتومایسین افزوده گردیده و به مدت ۷۲ ساعت در شرایط کاملاً استریل در C ۳۷ کشت داده شد (برای هر بیمار دو کشت

جداگانه حاوی ۱ CC پلاسما و ۹ CC محیط کشت).

پس از پایان ۷۲ ساعت جهت توقف و همزمانی تقسیم از ماده کلشیسین با غلظت ۱۰ μg/ml به هر فلاسک افزوده گردید. این ماده به طور اختصاصی به توبولین دوکهای میکروتوبولی متصل شده و از تشکیل دوک و همچنین از تقسیم سانترومر جلوگیری می‌نماید.

پس از گذشت یک ساعت و نیم به ترتیب زیر گلبولهای سفید جدا سازی و سپس فیکس گردیدند. سانتریفوژ به مدت ۱۰ دقیقه در ۸۰۰-۹۰۰ دور، سپس شستشو با ۵ CC محلول هنکس (Hank's)، پس از خارج کردن محلول روی رسوب، سانتریفوژ به مدت ۱۰ دقیقه در ۸۰۰-۹۰۰ دور که بعد از آن روی سلولهای رسوب شده، محلول نمک هیپو (Hypotonic solution) اضافه شد و پس از مخلوط کردن بمدت ۱۵ دقیقه در بن ماری ۳۷ انکوبه شد تا در این مدت سلولها با ورود آب نمک بداخل آنها متورم شوند. بعد از این مدت دوباره به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۸۰۰-۶۰۰ سانتریفوژ گردیدند. سپس مراحل فیکس سلولها آغاز شد و با محلول فیکساتیو تازه به نسبت ۳:۱ (الکل: اسید استیک) و سانتریفوژ آن باز با همان مدت ۱۰ دقیقه و دور ۸۰۰-۶۰۰ انجام شده و این عمل سه بار تکرار گردید. پس از پایان مرحله سوم، روی رسوب حاصله ۵ CC فیکساتیو ریخته و به مدت ۲۴ ساعت در یخچال قرار داده شدند. پس از گذشت ۲۴ ساعت، با سانتریفوژ، محلول فیکساتیو کهنه جدا و خارج گردید و ۵ CC فیکساتیو تازه، افزوده شد. سپس برای هر بیمار تعداد ۱۰ لام از گسترش سلولها تهیه گردید.

برای رنگ آمیزی از روش بندینگ Cas-persson (۶) و همکاریاتش استفاده شد. در این روش کروموزوم‌ها در زیر میکروسکوپ

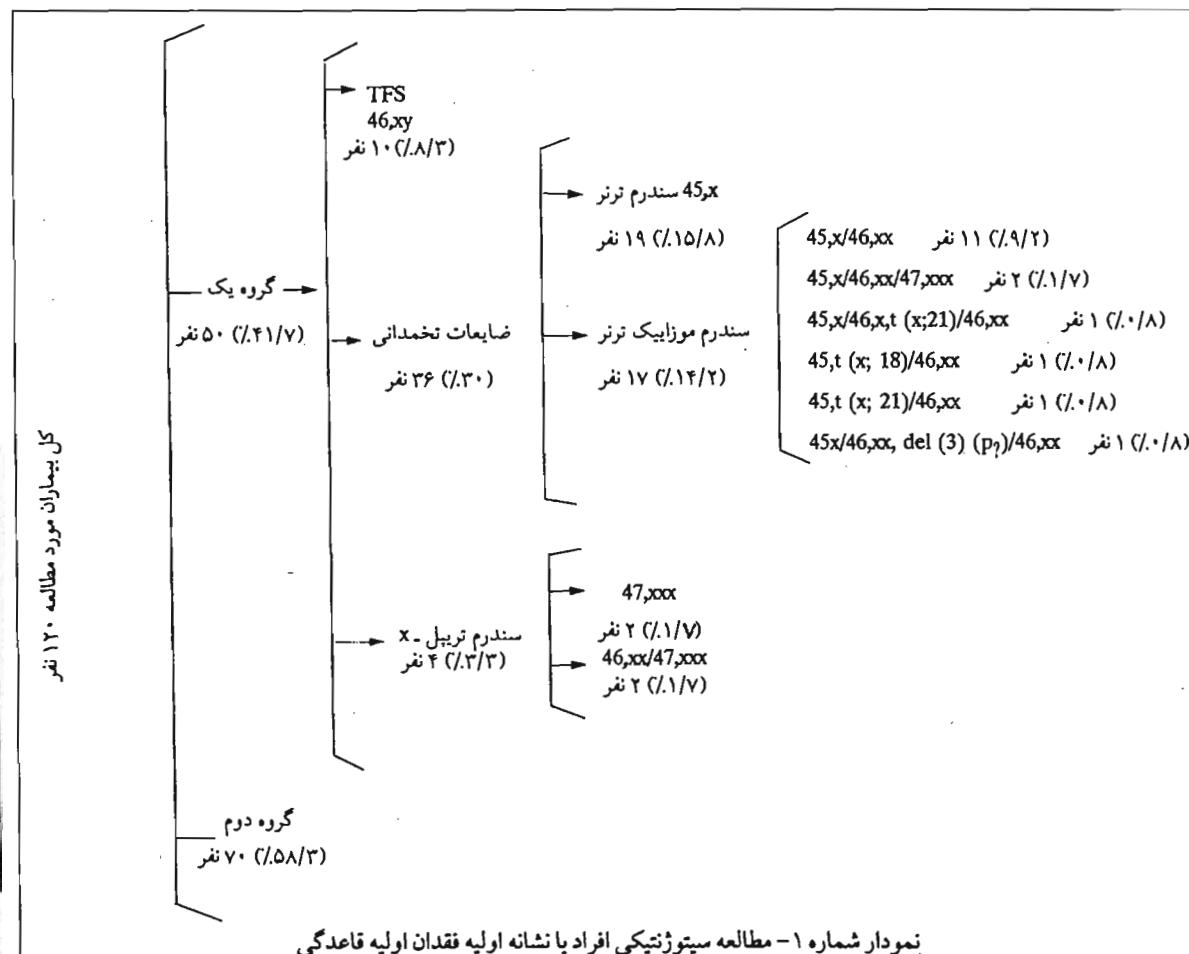
از ۵۰ نفر گروه اول ۳۶ نفر (۳۰٪) از ضایعات تخمدانی رنج می بردند که خودشان به دو دسته تقسیم گردیدند:
دسته اول نوع تیپیک سندرم ترنر با کاریوتایپ 45,X به تعداد ۱۹ نفر (۱۵/۸٪) و ۱۷ نفر دیگر (۱۴/۲٪) با کاریوتایپ هائی از انواع موزائیک سندرم ترنر که عبارت بودند از: ۱۱ نفر (۹/۲٪) با کاریوتایپ 45,X/46,XX (با درصد دودمان سلولی 45,X از ۵ تا ۹۵٪)، ۲ نفر 45,X/46,XX/47,XXX (۱/۷٪) با کاریوتایپ X و نرمال XX و تریزومی XXX، یک نفر (۰/۸٪) با کاریوتایپ موزائیک 45,X/46,X,t(x;21)/46,xx کاریوتایپ موزائیک 45,t(x;21)/46,XX

امام خمینی (ره) معرفی شدند. از نقطه نظر سیتوژنتیک افراد با نشانه فقدان اولیه قاعدگی به دو گروه تقسیم می شوند: گروه اول آنهائی که کروموزومهای جنسی شان مغایر با جنسیت ظاهریشان می باشد و یا دارای ناهنجاری کروموزومی می باشند. گروه دوم بیمارانی هستند که فقدان اولیه قاعدگی دارند ولی کاریوتایپ نرمال 46,xx را نشان می دهند (نمودار شماره ۱).
از میان ۱۲۰ بیمار مورد مطالعه ما ۵۰ نفر یعنی ۴۱/۷٪ در گروه اول قرار گرفتند. که از میان این ۵۰ نفر، ۱۰ نفر (۸/۳٪) سندرم TFS با کاریوتایپ 46,xy و فوتویی زنانه داشتند. از این ۱۰ نفر سه نفر زیر ۱۶ سال و ۷ نفر بالای ۱۶ سال داشتند و میانگین سن آنها ۲۲/۳ سال و میانگین طول قد آنها ۱۶۳ سانتیمتر بود.

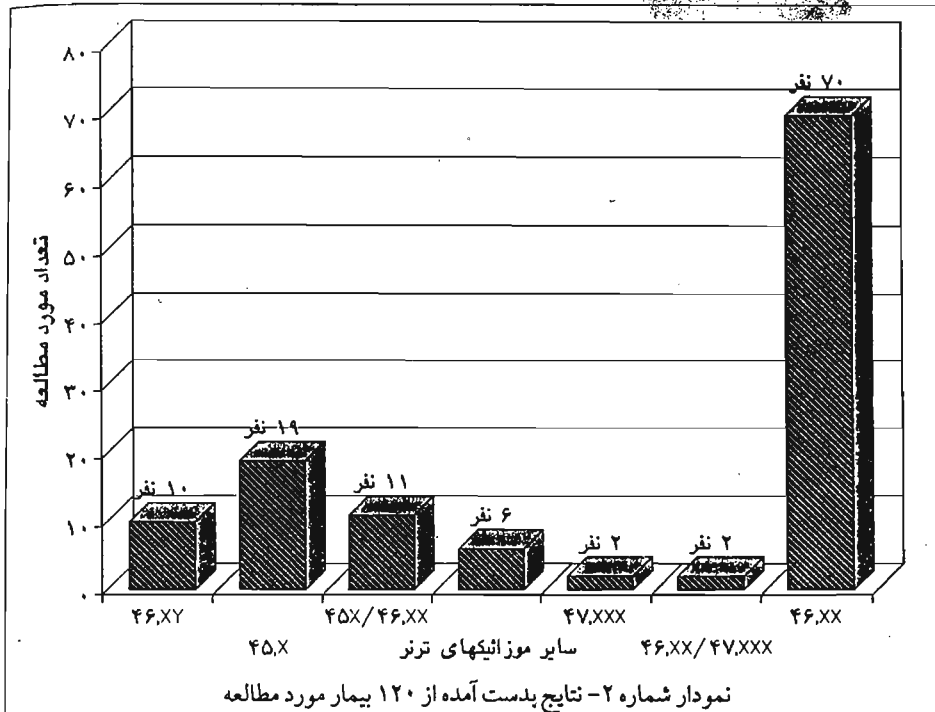
فلوئورسانس بخوبی قابل رؤیت می باشند. برای این کار پس از تهیه رنگ کیناکرین (Qui-nacrine mustard) در بافر اسیدی pH=6، لامها را به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه در این محلول در دمای ۳۷C قرار داد، و سپس با آب مقطر و بافر، رنگ اضافی لامها شسته شده و در دمای آزمایشگاه لامها خشک گردیدند. بدین ترتیب برای هر بیمار بطور متوسط ۲۵-۲۰ متافاز شمارش و آنالیز گردید، که از میان گسترش های بدست آمده، ۱۵ گسترش کروموزومی انتخاب و از هر یک دو عکس تهیه گردید. سپس به روش استاندارد طبقه بندی (Denver Classification) برای هر بیمار کاریوتایپ تهیه گردید.

نتایج:

در این مطالعه کلاً ۱۲۰ بیمار مورد مطالعات سیتوژنتیکی قرار گرفتند. بیماران مورد مطالعه همگی توسط متخصصین زنان و زایمان بیمارستانهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمان تهران و از بیمارستانهای خصوصی جهت بررسیهای سیتوژنتیکی به بخش ژنتیک پزشکی مؤسسه سرطان بیمارستان



نمودار شماره ۱ - مطالعه سیتوژنتیکی افراد با نشانه اولیه فقدان اولیه قاعدگی



بالاخره یک نفر با کاربوتایپ/45,X/46,XX (P?) (3) del (3) 46,XX که هر چهار مورد آخر برای اولین بار در بررسیهای سیتوژنتیکی فقدان اولیه قاعدگی گزارش می شوند.

در میان ۱۹ نفر دسته اول ۲ نفر زیر ۱۶ سال با علائم مشخصه سندرم ترنر و ۱۷ نفر بقیه بالاتر از ۱۶ سال با میانگین سنی ۱۹/۴ سال و میانگین طول قد ۱۴۰ سانتی متر که کوتاهی قد در آنها خوب مشهود بود. در دسته دوم که ۱۷ بیمار را شامل شد؛ ۴ نفر زیر ۱۶ سال و به دلیلی علائم سندرم ترنر مراجعه کرده بودند و ۱۳ نفر بالای ۱۶ سال با میانگین سنی ۲۱/۸ سال و میانگین طول قد ۱۴۰/۵ سانتی متر.

از میان ۵۰ نفر گروه اول نیز ۶ مورد بقیه

کاربوتایپ XXX را نشان می دهند، که از میان آنها دو نفر قبلاً در موزائیک ترنر با کاربوتایپ 45,X/46,XX/47,XXX معرفی شدند. ۲ نفر Triple-X (۱/۷) غیرموزائیک با کاربوتایپ 47,XXX و دو نفر نیز (۱/۷) با دو دودمان سلولی، کاربوتایپ موزائیک 46,XX/47,XXX را نشان دادند. کلاً از میان ۱۲۰ بیمار مورد مطالعه به میزان ۳/۳٪ موزائیک تریپل-X را دارا بودند. از میان این ۶ نفر، یک نفر زیر ۱۶ سال و ۵ نفر بالای ۱۶ سال بوده و با میانگین سنی ۱۸/۶ سال و با میانگین طول قد ۱۶۰ سانتی متر بقیه بیماران یعنی ۷۰ نفر باقی مانده که ۵۸/۳٪ کل را تشکیل می دادند در گروه دوم قرار گرفتند. یعنی آنهائیکه فقدان اولیه قاعدگی داشته ولی از نظر فنوتیپی و کاربوتایپ نرمال بودند. کاربوتایپ انجام شده از آنها نشان دهنده 46,XX برای همگی آنها بوده است. از میان آنها ۵۹ نفر یعنی ۴۹/۲٪ کل بیماران بالای ۱۶ سال با میانگین قد ۱۵۸ سانتی متر و میانگین سنی ۱۲/۸ سال را داشتند. لازم به ذکر

در یک جمعیت انتخاب شده میزان درصد ناهنجاریهای کروموزومی در رابطه با فقدان اولیه قاعدگی می تواند بر اساس روش تحقیق از قبیل نحوه نمونه برداری و تعداد نمونه های مورد مطالعه بسیار متغیر باشد. در مطالعات قبلی به عنوان مقاله گزارش Chapel (۷) با مطالعه ۲۴ نفر و Lindsten (۸) با مطالعه بر روی ۵۷ نفر به ترتیب ۹۵٪ و ۹۸/۲۵٪ ناهنجاریهای کروموزومی از کل بیماران مورد مطالعه با فقدان اولیه قاعدگی را نشان می دهند که در مقایسه با ۴۱/۷٪ مطالعه ما (۳)، رقم بالایی است. دلیل این اختلاف همانگونه که ذکر شد بنظر اشکال اساسی در نحوه نمونه های انتخابی است. در دو تحقیق فوق تمامی بیماران علائم بسیار شدید سندرم ترنر را نشان می دهند و موارد مشکوک با علائم خفیف به کلی از مطالعات سیتوژنتیکی حذف شده اند. درحالی که بررسیهای Sarto (۹) در همین زمینه با انتخاب گسترده ای در نمونه های مورد مطالعه اش درصد کمتر و معقول تری را از ناهنجاریهای کروموزومی در

است که ۱۱ نفر (۹/۲٪) زیر ۱۶ سال در این گروه همگی به دلیل علائم کلینیکی مشکوک به سندرم ترنر و یا سندرم TFS و غیره... جهت مطالعات سیتوژنتیکی معرفی شده بودند (نمودار شماره ۲).

در تحقیق حاضر از ۱۲۰ بیمار مورد مطالعه ۲۰ نفر (۱۶/۷٪) کمتر از ۱۶ سال و ۱۰۰ نفر (۸۳/۳٪) بالای ۱۶ سال داشتند (۳) (نمودارهای شماره ۳ و ۴).

در ۱۰٪ موارد والدین بیماران مورد مطالعه در این پژوهش رابطه خویشاوندی دور و در ۲۰٪ خویشاوندی نزدیک از نوع پسر-عمو-دختر عمو، پسرخاله-دخترخاله، پسرذاتی-دختر عمه و یا بالعکس داشته اند. درصد متأهلین در میان بیماران بالاتر از ۱۶ سال ۷۹/۷٪ بوده است. ۴۱/۷٪ از بیماران محل تولدشان شهر تهران و همچنین ۹۷/۵٪ از ایشان مسلمان بوده اند.

بحث:

سالگی یعنی بعد از بروز کامل صفات ثانویه جنسی گنادکتومی شوند.

از ۳۰٪ مبتلایان به ضایعات تخمدانی چنانچه ذکر شد ۱۵/۸٪ سندرم ترنر (45,X) را نشان می‌دهند، که همگی علائم آشکار این سندرم را مانند کوتاهی قد، گردن پرده دار، سینه سپر مانند، کمی وزن بدن در زمان تولد و در بعضی موارد پایین بودن IQ در مقایسه با حد نرمال دارا می‌باشند، که همواره با ضایعات گنادی همراه هستند. مونوزومی X در طول مراحل اُزنز (Oogenesis) و یا اسپرمتوزن (Spermatogenesis) به وجود می‌آید و گاهی به شکل پدیده‌ای بعد از لقاح نیز رخ می‌دهد که منجر به ایجاد انواع موزائیک آن می‌گردد. تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که در افراد

45,X معمولاً کروموزوم X پدری است که گم می‌شود، نه کروموزوم X مادری، چنانچه مکانیسم ایجاد فردی با کاریوتایپ 45,X را یک پدیده قبل از لقاح بدانیم، می‌توانیم بگوییم مونوزومی X نتیجه یک تأخیر آنافاز میوزی و یا عدم جدائی کروموزومها (Non-disjunction) در میوز در مرحله اسپرمتوزن می‌باشد. حاصل این رویداد ایجاد اسپرمی است بدون کروموزوم جنسی که در ترکیب با تخمک نرمال 23,X فردی با کاریوتایپ 45,X را ایجاد می‌نماید. اما از طرف دیگر فراوانی وقوع

حذف شدن و فقدان رحم خود را نشان می‌دهد، که از لحاظ نحوه توارث، غالب اتوزومی و یا مغلوب وابسته به X می‌باشد، بیماران با سندرم TFS تا زمان بروز اولین قاعدگی و تشخیص فقدان اولیه قاعدگی توسط پزشک به بیماری خود واقف نمی‌باشند.

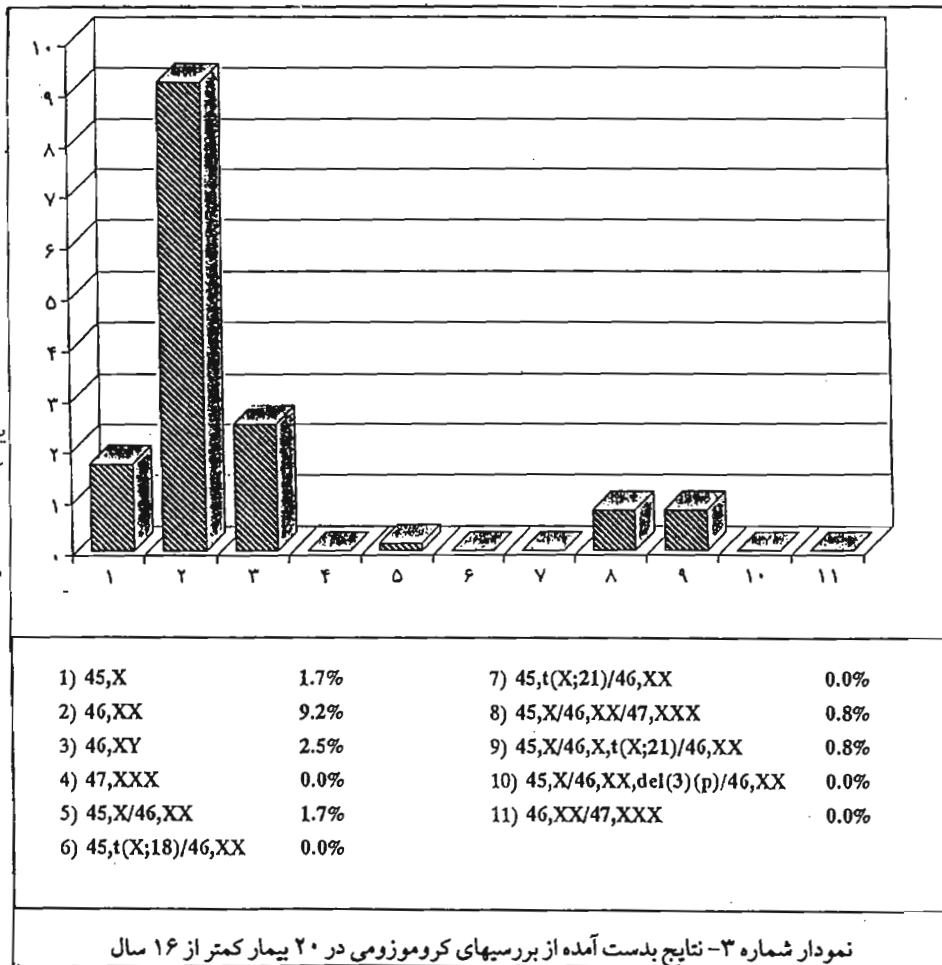
Mulye (۱۴) هشت مورد از ۱۲۰ بیمار مورد مطالعه خود را با کاریوتیپ 46,XY گزارش کرده است (۶/۷٪) در مقایسه با مطالعه ما که ۸/۳٪ بیماران سندرم TFS را نشان می‌دهد. وی معتقد است که گنادها در این گونه بیماران در سن ۲۵ سالگی حدود ۳/۶٪ و در سن ۵۰ سالگی حدود ۳۳٪ آمادگی سرطانی شدن را دارند، بنابراین بهتر است این بیماران به محض تشخیص سندرم و ترجیحاً در پایان ۲۰

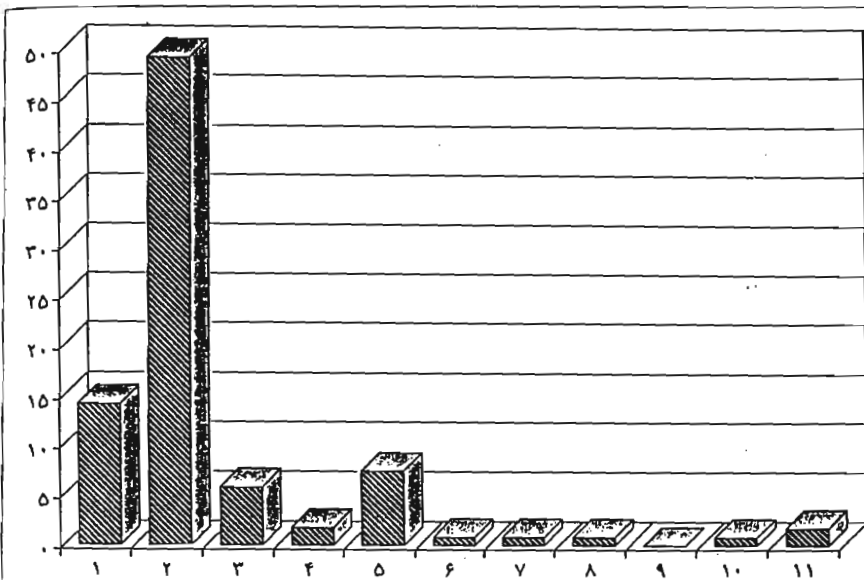
رابطه با فقدان اولیه قاعدگی نشان می‌دهد (۷۰٪).

در مطالعات انجام شده دیگر جهت تعیین منشأ کروموزومی فقدان اولیه قاعدگی که در آن تمامی بیماران فقط بر اساس نشانه فقدان اوائل قاعدگی انتخاب شده اند طیف وسیعی از ۱۹٪ تا ۳۸٪ ناهنجاری کروموزومی را می‌توان مشاهده کرد که در آنها تعداد افراد مورد مطالعه اغلب محدود و کم می‌باشند. (۷,۹,۱۰,۱۱,۱۲,۱۳).

بطور کلی محدود بودن نمونه‌ها، انتخاب نمونه‌ها از میان بیمارانی که دارای علائم شدید بیماری می‌باشند، روش‌های مختلف تحقیق و بالاخره جمعیت‌های مختلف و نژادهای گوناگون هر یک می‌توانند سهم قابل ملاحظه‌ای

در نواسانات درصد ناهنجاریهای کروموزومی در فقدان اولیه قاعدگی داشته باشند. سندرم TFS با کاریوتایپ 46,XY که نمونه‌ای از هر مافرودیسیم با عدم حساسیت به آندروژن است با ظاهر طبیعی زنانه، رشد خوب سینه‌ها، فقدان موهای زهاری و زیر بغل، دستگاه تناسلی خارجی طبیعی زنانه، واژن کوتاه یا





1) 45,X	14.2%	7) 45,t(X;21)/46,XX	0.8%
2) 46,XX	49.2%	8) 45,X/46,XX/47,XXX	0.8%
3) 46,XY	5.8%	9) 45,X/46,X,t(X;21)/46,XX	0.0%
4) 47,XXX	1.7%	10) 45,X/46,XX,del(3)(p)/46,XX	0.8%
5) 45,X/46,XX	7.5%	11) 46,XX/47,XXX	1.7%
6) 45,t(X;18)/46,XX	0.8%		

نمودار شماره ۴- نتایج بدست آمده از بررسیهای کروموزومی در ۱۰۰ بیمار بیش از ۱۶ سال

حالت موزاییکی (۱۴/۲٪ در مطالعه ما) همراه با فراوانی درصد دوقلوهای مونوزومی در بیماران 45,X نشان می دهد که این پدیده باید بعد از لقاح رخ داده باشد. همچنین آمار نشان می دهد که ۵٪ کل سقط های خوبخودی جنین به دلیل مونوزومی غیرموزاییکی کروموزوم X می باشد و تنها ۲٪ جنینهایی که کاریوتایپ 45,X را دارند، زنده متولد می شوند (۱۶، ۱۵) و ۹۸٪ بقیه در سه ماهه اول دوره جنینی سقط می گردند. بنابر این کاریوتایپ 45,X یک ساختار ژنتیکی Lethal بوده و هنگامی جنین شانس زنده ماندن دارد که به صورت موزاییک باشد.

Mulye (۱۴) در مطالعاتش در این مورد میزان درصد ناهنجاری کروموزومی به صورت موزاییک و غیرموزاییک را ۱۵٪ اعلام می کند. در فرمهای گوناگون موزاییک با علائم ترنر، کاریوتایپ 45,X/46,XX بسیار متداول می باشد. در این حال فنوتیپ افراد می تواند از یک فنوتیپ کاملاً بارز ترنر تا یک فنوتیپ کاملاً نرمال تغییر نماید که این

تغییر به نسبت دو دودمان سلولی (Cell line) فوق بستگی دارد. مثلاً در میان افراد مورد مطالعه ما، درصد دودمان سلولی 45,X در متافازهای کاریوتایپ خانمی ۱۳ ساله، ۹۵٪ و در خانمی ۱۶ ساله، فقط ۵٪ بود. مسلم است که بیمار اولی بطور واضح تری علائم سندرم ترنر را نسبت به بیمار دومی نشان می دهد. در بررسی حاضر درصد کاریوتایپ 45,X/46,XX حدود ۹/۲٪ در مقایسه با ۵/۶٪ در گزارشات Opitz (۱۱) می باشد و درصد متافازهایی که کاریوتایپ 45,X را داشته اند از ۴٪ تا ۸۰٪ گزارش شده است که بسیار نزدیک به میزان ۵٪ تا ۹۵٪ مطالعه ما می باشد (۳). Chrysos sikopoulos (۱۷) نیز ۸ نفر در برابر ۷۷ نمونه بیمار با فقدان اولیه قاعدگی را با موزاییک

می باشد. ولی حذف بخشی از کروموزوم X شایع تر است. اگر بخش حذف شده در نواحی خاصی از کروموزوم X باشد (d,b) که بخشهای بحرانی نامیده می شوند، موجب بروز علائم ترنر و فقدان اولیه قاعدگی می گردد. بطور کلی حذف بخشی از X در بروز صفات ثانویه جنسی تأثیر می گذارد و در اکثر موارد عدم قاعدگی را نیز به دنبال دارد. Joseph (۲۲) و Mulye (۱۴) بیمارانی با حذف بخشی از بازوی کوتاه یا بازوی بلند X همراه با علائم سندرم ترنر را ذکر کرده اند. به طور کلی به دلیل تنوع بسیار گسترده علائم کلینیکی در فقدان اولیه قاعدگی، تعیین یک رابطه دقیق میان فنوتیپ و کاریوتایپ ساده نمی باشد. مضافاً اینکه گاهی یک فرد موزاییک علائم کلینیکی بیماریش به

فوق الذکر گزارش می کند. یعنی ۱۰/۴۱ با ۲۴٪ تا ۷۴٪ با کاریوتایپ 45,X. در گزارشات دیگر محققین (۲۱، ۲۰، ۱۹، ۱۸، ۹) فقدان اولیه قاعدگی با کاریوتایپ موزاییک از نوع الحاق و جابجایی کروموزومی بین کروموزوم های جنسی X و اتوزومها ذکر شده است. ۴ مورد از ۶ مورد مشاهده شده در مطالعه ما یعنی 45,X/46,XX,t(x;21)/46,XX و 45,t(X;18)/46,XX و 45,X/46,XX,del(3)(P?)/46,XX برای اولین بار گزارش می شوند و تاکنون توسط هیچ گروه تحقیقاتی گزارش نشده است. حذف بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۳ موردی است که در نوع خود بسیار نادر

عنوان مثال Jajielo (۲۵ و ۲۶) و ۸۳/۳٪ و Bjoro (۱) ۱۸/۸٪ ناهنجاری کروموزومی را در فقدان اولیه قاعدگی گزارش می کنند که متوسط درصد ناهنجاریهای کروموزومی در این مطالعات ۳۷٪ می باشد که این میانگین با میانگین به دست آمده از مطالعات Jacobs (۳۱) با ۴۹٪ و Philip (۲۹) با ۴۱٪ و Rigo (۳۰) با ۴۱/۱٪ و شریعتی (۲۴) با ۴۱/۶٪ و همچنین با میانگین مطالعه ما یعنی ۴۱/۷٪ (۳) بسیار نزدیک می باشد.

با عنایت به اینکه درمان قطعی برای این گونه بیماران فعلاً وجود ندارد، مذاکره مستقیم با شخص بیمار و ارائه شرح کاملی از چگونگی پیدایش ناهنجاریهای کروموزومی با توجه به میزان تحصیلات شخص بیمار و بالاخره روشن نمودن وی از وضعیت جسمانی خویش توسط پزشک متخصص می تواند در تصمیم گیریهای آتی وی بسیار حائز اهمیت باشد.

همکلاسیهایشان ضعیف و ناتوان بوده و با مشکلاتی در این زمینه اغلب مواجه می باشند (۲۳).

در تأیید این یافته ها گزارشاتی توسط Villanueva (۲۲) و Joseph (۹) Sarto (۲۴) و شریعتی (۲۵) موجود است که بیانگر ۱/۶٪ تا ۲/۵٪ برای تریسپ X- و ۲/۷۵٪ موزایک تریپل X- می باشد.

در رابطه میان ناهنجاریهای کروموزومی جنسی و تأثیر فنوتیپی آن در یک فرد مؤنث Therman (۲۶) به بیان ۷ فرضیه در این زمینه می پردازد. همانگونه که قبلاً ذکر گردید علت بالا بودن ناهنجاریهای کروموزومی در بعضی از مطالعات انجام شده در رابطه با فقدان اولیه قاعدگی بررسی افرادی است که علت مراجعه آنها شدت ضایعات می باشد که به دلیل فقر فرهنگی و بهداشتی فقط در هنگام شدت بیماری به پزشک مراجعه کرده اند. در میان ۱۱ مطالعه مختلف در این زمینه (۳۱، ۳۰، ۲۹، ۲۸، ۲۳، ۲۰، ۱۵، ۱۴، ۱۱، ۱۰). به

دلیل وجود یک دودمان سلولی نرمال 46,XX کاملاً پوشیده و غیر قابل پیش بینی باقیمانده و از لحاظ ظاهر کاملاً سالم به نظر می رسد و به همین دلیل است که تمامی بیماران با علامت فقدان اولیه قاعدگی می بایست مورد مطالعات دقیق سیتوژنتیکی قرار گیرند.

در بررسیهای ما میزان ۳/۳٪ کاریوتایپ تریپل X- را نشان می دهند که از میان آنها ۱/۷٪ کاریوتایپ تریپل X- غیرموزائیک بقیه موزایک اند. خانمهای با کاریوتایپ 47,XXX از نظر فنوتیپی طبیعی می باشند و اغلب زمانی متوجه ناهنجاری در تعداد کروموزومهای جنسی خود می گردند که به دلیل نازایی و یا در بعضی موارد ناراحتیهای روانی و عصبی به پزشک مراجعه می کنند. در غیر این صورت اکثراً متوجه ناهنجاری خویش نمی گردند. تعداد معدودی نیز حتی فرزندان نرمال به دنیا می آوردند. اغلب قدی کمی بلندتر از حد نرمال داشته و IQ آنها نیز پایینتر از حد نرمال نمی باشد ولی در فراگیری آموزش و برقراری روابط اجتماعی با

REFERENCES:

- 1- Bjoro K, Primary amenorrhea. Acta obstet Gynecol. Scand. (1965) 44 Suppl./4..
- 2- Novak, obstetrics and Gynecology. 12th. ed. Williams & Wikins, (1996) chap.24, pp.809-812.
- 3- عباسی سکینه، ناهنجاریهای کروموزومی در فقدان اولیه قاعدگی، پایان نامه برای دریافت درجه M.S از دانشگاه تهران، ۱۳۶۸.
- 4- Hungerford, D.A., Leukocytes cultured from small in ocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosome by treatment with hypotonic KCl. Stain Technol (1965) 40:33.
- 5- Moorhead, P.S. et al. Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell Res. (1960) 20:613-616.
- 6- Caspersson, T. et al. Identification of the abnormal B group chromosome in the Cri du chat" syndrome by QM - fluorescence. Exp. Cell. Res. (1970) 61:475-476.
- 7- Chapelle de la, A. Primary amenorrhea. (suppl)65, 1992 Acta Endocrinol.
- 8- Lindsten J. The nature and origin of X chromosome aberration in Turner's Syndrome. A cytological and clinical study of 57 patients, Stockholm. Almqvist and Wiksell, 1983.
- 9- Sarto, G.E., Cytogenetics of fifty patients with primary amenorrhea. Am. J. obstet. Gynecol. 119(1): 14-23, 1974.
- 10- Ohno, S. Major-sex-determining genes. New York: Springer-verlag 1979.
- 11- Opitz, O., Zell, B. Hinney, B. Cytogenetic investigation of 103 patients with primary or secondary amenorrhea. Hum. Genet. 1993 65:46-47.
- 12- Patau, K. In Yunis, J.J., editor. Human chromosome methodology. New York. Academic press, Inc. 1965.
- 13- Pritchard, J.A., Mac Donlad, P.C., Gont, N.F., Williams obstetrics. A publishing

- Division of prentice - Hall, Inc., (1995).
- 14- Mulye. V. et al. Cytogenetic studies in primary amenorrhea. *Indian. J. Med. Res.* 1983 78:53-58, .
- 15- Carr, D.H., Chromosome studies in spontaneous abortions. *obstet. Gynecol.* 1965 28:303.
- 16- Carr, D.H., Cytogenetic aspects of induced and spontaneous abortions. *Clin. obstet. Gynecol.* 1972 15:203.
- 17- Chryssikopoulos, A., Grigorious, O. The etiology in 77 primary amenorrhea patients. *Int. J. Fertil.* 32(3): 245-249, 1997.
- 18- Chevallier, L. et al. Balanced reciprocal (X;9) translocation in a girl with primary amenorrhea. *Annales de Genet.* 24(3): 162-164, 1981.
- 19- Gardner, H.A., McConnan, J.K. An X;9 translocation, primary amenorrhea and hypothalamic dysfunction. *Am. J. Med. Genet.* 14:647-656, (1983).
- 20- Kallio, H. Cytogenetic and clinical study on 100 cases of primary amenorrhea. *Acta. Obstet. Gynecol. Scan.* 24:1, 1983 Suppl..
- 21- Sarto, G.E., Theman, E.P., Patau, K.X. inactivation in man. *Am. Woman with t (Xr, 12q) Am. J. Hum. Genet.* 1973 25:362-376,.
- 22- Joseph, A., Thomas, I.M., Cytogenetic investigations in 150 cases with complaints of sterility or primary amenorrhea. *Hum. Genet.* human 61:105-109, 1987.
- 23- Jacobs, P.A., Evidence for existence of the human superfemale, *Lancet*; 423, 1959.
- 24- Villanuva, A.I., Rebar, R.W., Triple-X syndrome and premature ovarian failure. *obstet. Gynecol.* . 62(3): 705-735 1993
- ۲۵- شریعتی منوچهر، مطالعه کروموزومی ۴۰ بیمار با فقدان اولیه قاعدگی، مجله بهکوش سال سوم، شماره سوم، ۱۳۵۶ آذرماه: ۵۱۰-۵۱۴ .
- 26- Therman, E., Denniston, C., Sarto, G.E., Ulber, M. Review Article, *Hum. Genet.* 1980 54:133-143,.
- 27- Jajiello, GM. et al. primary amenorrhea. *JAMA*, 198:30 1966.
- 28- Jajiello, GM. et al. A cytogenetic and endocrinologic study of 18 cases, *JAMA*, 198(1): 30-39, 1966.
- 29- Philip, J., Sele, V., Trolle, D. Primary amenorrhea. *Fertil. steri*, 1995, 16:795.
- 30- Rigo, S. Chromosome analysis and gonadotropin studies in *PA. Med. J. Aust.* 1988 1:515.
- 31- Jacobs, PA. et al. Cytogenetic studies in

و او کسی است که شب را برای شما
پرده پوش و خواب را آرام بخش گرداند
و روز را مایه جنب و جوش ساخت.

قرآن کریم - سوره فرقان - آیات ۴۷

Abstract

Cytological study among patients with primary amenorrhea which referred to the Department of Medical Genetics, Imam Khomeini Hospital

S. Abbasi¹, C. Azimi², M. Shariati²

In this investigation, cytological studies were performed on 120 patients referred to the Department of Medical Genetics, Imam Khomeini Hospital. The reasons of referral were primary amenorrhea, infertility and / or signs of Turner's syndrome. were fifty patients (41.7%) had chromosomal aberrations and / or sex-chromosomes different from their own phenotype. Of these 50 patients, 10 (8.3%) had the testicular feminization syndrome , with a 46 xy karyotype. Four patients (3.3%) had 47, XXX karyotype, or were of the mosaic forms, 36 (30%) had abnormalities of the ovaries. 19 patients (15.8%) had 45,x karyotype with the typical signs of Turner's syndrome; 17 (14.2%) had mosaic forms of chromosome X.

Seventy patients (58.3%) showed normal female karyotype (46.XX). According to this study, chromosomal aberrations an important role in the etiology of primary amenorrhea, confirming previous investigations.

Key words: Chromosomal aberration, primary amenorrhea.