جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية العلوم

دراسة وراثية لبعض جينات العقم للرجال في مدينة بعقوبة

رسالة

مقدمة إلى مجلس كلية العلوم – جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

من قبل

أحمد علي حميد

بكالوريوس علوم حياة – كلية العلوم

جامعة ديالى ٢٠١٥

بأشرف

م.د. مثنى عبدالقادر صالح

١٤٣٩هـ **2018 م**

الفصل الأول: المقدمة

الى وقت قريب لم يكن للذكر المصاب بالعقم اي فرصة لأنجاب ذرية، كان ذلك لحين ظهور التقنيات المساعدة للأنجاب Assisted reproductive techniques (ART) مثل تقنية الأخصاب في الزجاج *In vitro* fertilization (IVF) وتقنية الحقن المجهري Intracytoplasmic sperm injection وتقنية الحفظ بالتجميد Cryopreservation التي ساعدت على تجاوز بعض المشاكل الفسلجية والوراثية التي يعانون منها ولكن بالمقابل ساهمت بزيادة خطر الإنتقال العمودي للخلل الوراثي خصوصاً لو كان الخلل خاصاً بالذكر إذ أن الكروموسوم Y يورث كما هو للأبناءوسجلت حالات أنتقال للحذوفات الدقيقة من الأباء المصابين للأبناء المنجبين بواسطة تقنية التلقيح المجهري (Kent-First *et al*., 1996; Cram *et al*., 2000;).

يشير مصطلح العقم Infertility الى عدم القدرة على الانجاب بعد مرور عام على الزواج والمعاشرة Coitus المستمرة غير المنقطعة دون استعمال موانع الحمل (Zavos *et al*., 1999). ويتحقق الحمل في اثناء السنة الاولى في الاحوال الاعتيادية لدى ٨٠% من الازواج الذين لايتعاطون موانع الحمل ، وبخلاف ذلك فان الحالة تتطلب تدخل طبي لتقويم نوع العقم وسببه (McClure, 1992). والعقم نوعان: نوع ابتدائي، يقصد به عدم حصول الحمل لدى الزوجين ، ونوع ثانوي يشير الى حصول الحمل لمرة واحدة كحد ادنى غير ان الزوجين لايستطيعان تحقيقه مرة اخرى (Zavos *et al*.,1999). وللعقم اسباب كثيرة ويعد الخلل الهرموني الحاصل في تحت المهاد او في الغدة النخامية Pituitary gland واحداً من اهم الاسباب ، إذ يؤدي النقص في انتاج الهرمونات الموجهة للمناسل الى حدوث خلل في عملية نشأة النطفة (Behre *et al*., 1997). ومن اكثر حالات العقم المرضية انتشاراً في الوقت الحاضر ، هو عدم قابلية النطف على الاخصاب او فشلها بسبب ارتفاع نسبة الاصابة بالالتهابات الجرثومية او الفيروسية المزمنة للقناة التناسلية (Witkin *et al*., 1995)، والالتهابات الاخرى وخاصة التهابات البروستات والحويصلات المنوية او البربخ التي تؤدي الى حدوث تغيرات مرضية في السائل المنوي مما يؤدي الى عدم القدرة على اخصاب البويضة ومن ثم الى عدم الانجاب (Check *et al*.,2000) ، ويؤدي ذلك الى ارتفاع نسبة الخلايا البيض كرد فعل مناعي ضد الاصابة الجرثومية او الفيروسية الالتهابية للاعضاء التناسلية او الغدد اللاحقة (Clarke *et al*.,1997).

لوحظت منطقة عامل اللانطفية لأول مرة من قبل الباحث Vogt وزملائه، ١٩٧٦ إذ أطلق تسمية عامل اللانطفية على منطقة في الذراع الطويل للكروموسوم Y ولاحظ أن الحذوفات في هذه المنطقة تتبع أنماطا مميزة أشار اليها بأربعة أنماط حذوفات هي AZFa,b,c,d كما ذكر أن الحذوفات في هذه المنطقة صغيرة جداً ليتم ملاحظتها بواسطة التقنيات الخلوية الوراثية مثل إختبار الهيئة الكروموسومية وغيرها. تحدث الحذوفات الدقيقة بمعدل 1 لكل 4000 ذكر وتزداد نسبتها بصورة ملحوظة في الذكور المصابين بالعقم كما أن إحتمالية وجود هذه الحذوفات تزداد في الذكور الذين يعانوون من إنعدام النطف موازنة مع من يعانوون من قلة عدد النطف (Krausz *et al.*,2003; Simoni *et al.*,2008; Lo Giaco *et al.*,2014). أن نسبه هذه الحذوفات تختلف بأختلاف الأعراق والمنطقة الجغرافية والأقليمية والتأثيرات البيئية المكتسبة إذ بلغ متوسط أنتشار هذه الحذوفات عالميا 10-15% وسجلت أقل نسبة في دول السويد والمانيا وأستراليا (Simoni *et al.*,2008) ولم يدرج العراق ضمن هذه الدراسة لعدم وجود دراسات معتمدة وتشمل كل مناطق العراق.

تعد هذه الدراسة مكملة لسابقاتها في العراق وتعد الأولى لدراسة إنتشار هذه الحذوفات في الرجال العقيمين في مدينة بعقوبة وأطرافها وتضمنت الدراسة تحليل السائل المنوي وقياس الهرمونات الجنسية وتفاعل البلمرة المتسلسل بأستخدام بادئات متخصصة الإرتباط للكشف عن وجود أو غياب مناطق عامل اللانطفية على الذراع الطويل للكروموسوم Y.

أهداف الدراسة:

1- الكشف عن نسبة الحذوفات الدقيقة في الكروموسوم Y ومقارنة نسبة إنتشارها بين مجاميع الذكور المصابين بدرجات مختلفة من العقم.

2- الكشف عن الأنماط السائدة لهذه الحذوفات وبحث العلاقة بين التشخيص الأولي (تحليل السائل المنوي وقياس الهرمونات الجنسية) والأصابة بهذه الحذوفات.

٣- تقييم فائدة إستخدام الكشف عن الحذوفات الدقيقة في عامل اللانطفية في الذكور المصابين بالعقم لأغراض سريرية.

4- بحث علاقة التقدم بالعمر وزيادة الوزن و التدخين بمؤشرات السائل المنوي.

الخلاصة

أجريتْ هذه الدراسة في مستشفى البتول التعليمي في الفترة من حزيران 2016 ولغاية اذار 2017. هدفتْ الدراسة للكشف عن الحذوفات الدقيقة في الكروموسوم Y في منطقة عامل اللانطفية ودورهُ في الأصابة بالعقم في عينة من الرجال الذين الذين يعانون من العقم في مدينة بعقوبة. شملتْ الدراسة ثمانين ذكراً مصاباً بقلة عدد النطفْ وإنعدام النطف غير إنسدادي المنشأ Non-obstructive azoospermia تراوحت أعمارهم بين ٢١-٤٩ سنة كمجموعة أختبار وعشرين رجلاً مثبتي الخصوبة (أظهرو نتيجة طبيعية لفحص الطبيب المختص ومؤشرات السائل المنوي وتحليل الهرمونات الجنسية وسبق وأن حظو بأولاد بدون مشاكل) تراوحت اعمارهم بين ٢٤-٤٥ سنة كمجموعة سيطرة. جمعتْ وحللت عيناتُ الدم والسائلِ المنوي وقيست تراكيز الهرمونات الجنسية في عينات الدم الوريدي لمجموعة الدراسة وأستخدمتْ بوادئ متخصصة الأرتباط للكشف عن الحذوفات الدقيقة في ثلاث مناطق فرعية لعامل اللانطفية Azoospermia Factor على الذراع الطويل للكروموسوم Y.

بينت النتائج أن 13.75% (١١فرداً) من الذكور الذين يعانون من العقم في عينة الدراسة لديهم حذوفات دقيقة في عامل اللانطفية بينما لم تسجل أي حذوفات في مجموعة السيطرة، إذ كانت هناك علاقة معنوية ($P<0.05$) بين حالة العقم ووجود هذه الحذوفات. كانت النسبة الأكبر من الحذوفات في عامل اللانطفية ضمن المنطقة الفراعية AZFc بنسبة 63.6% (٧ حالات حذف) ، تلتها الحذوفات المشتركة بين منطقتي AZFbc و AZFb بنسبة 18.1%(حالتي حذف) لكل منهما ولم تسجل حذوفات في المنطقة الفرعية AZFa. وكانَ هناكَ أرتباط عكسي لعوامل العمر والتدخين وزيادة مؤشر كتلة الجسم ومؤشرات السائل المنوي. بالأعتماد على نتائج الدراسة نوصي بأضافة الفحص الجزيئي للفحوصات المجراة للذكور المصابين بأنعدام النطف غير إنسدادي المنشأ حيث يمكن أن يجنبهم التدخلات الجراحية والهرمونية التي هم في غنى عنها لو ثبت أصابتهم بخلل وراثي وكذلك إضافة الفحص الجزيئي للذكور الذين يعانوون من قلة عدد النطف الحادSevere Oligozoospermia الذين يرومون إستخدام التقنيات المساعدة على الإنجاب وتثقيفهم بالاثار المستقبلية التي يمكن أن تصيب أطفالهم وخاصة الذكور منهم.