



## Cytogenetic study of women with polycystic ovary syndrome, polycystic-diabetes, and controls

Wrishe Qureshi<sup>1</sup>, Fatemeh Keshavarzi<sup>2\*</sup>, Zahra Hooshmandi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>MS. Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

<sup>2</sup>Associate Prof., Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

<sup>3</sup>Assistant Prof., Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

**Place of Research:** Laboratory of Sanandaj Branch, Islamic Azad University

### Article Info

### Abstract

#### Article History:

Recived 2025.03.07

Revised 2025.03.27

Accepted 2025.04.27

#### KeyWords:

Polycystic ovary syndrome  
karyotype  
chromosomal disorder  
type 2 diabetes

#### \*Corresponding author:

E-mail address:

fatemeh.keshavarzi@iau.ac.ir

**Introduction:** Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine disorder in women. The present study aimed to investigate the cytogenetics of infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and diabetes - PCOS.

**Materials and Methods:** Blood samples were taken from 83 women, including 61 affected women and 22 unaffected women of similar average age. Subsequently, the karyotype of these individuals was determined using cytogenetic methods.

**Results:** Out of the 61 individuals affected, 29 (47/5%) had only PCOS, while 42/5% had a family history of type 2 diabetes, gestational diabetes, or type 2 diabetes associated with PCOS in addition to PCOS. In the unaffected group, 18/2%, 9/1%, and 4/54% of women had a family history of type 2 diabetes, gestational diabetes, and type 2 diabetes, respectively. In the cytogenetic study of affected individuals, 91/9% had a normal phenotype, and 1/8% did not have a normal phenotype. This percentage did not show a significant association between PCOS and chromosomal abnormalities in the study sample. All 22 unaffected control women had a normal karyotype. When examining the demographic information of these patients, no significant association was observed between PCOS and type 2 diabetes or gestational diabetes. The association between diabetes and PCOS was examined in healthy and affected individuals, and despite a higher risk in affected individuals, no significant association was observed in any case ( $p > 0/05$ ).

**Conclusion:** 1/8% of patients had an abnormal karyotype, but this percentage did not show a significant relationship between PCOS and chromosomal abnormalities in the sample size studied. However, it seems that cytogenetic karyotyping is crucial in cases related to PCOS, and this sample size cannot address the fundamental question of the issue. PCOS, and this sample size cannot address the fundamental question of the issue. antibiotic vancomycin. Therefore, it can be considered as a pharmaceutical combination in future studies.

**Cite this article:** Qvrishe V, Keshavarzi F, Hooshmandi Z, Cytogenetic study of women with polycystic ovary syndrome, polycystic-diabetes and controls. Iranian Journal of Biological Sciences. 2025; 19 (2):65-75

**doi** 10.71631/zisti.2024.1201333

**Publisher:** Islamic Azad University of Varamin – Pishva branch

**Print ISSN:** 1735-4226

**Online ISSN:** 1727-459X

**This is an open access article under the:** <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



## بررسی سیتوژنتیکی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، پلی کیستیک-دیابت و کنترل

وریشه قریشی<sup>۱</sup>، فاطمه کشاورزی<sup>۲\*</sup>، زهرا هوشمندی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه زیست شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، گروه زیست شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

محل انجام تحقیق: آزمایشگاه دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

ارسال ۱۴۰۳/۱۲/۱۷

بازنگری ۱۴۰۴/۰۱/۰۷

پذیرش ۱۴۰۴/۰۲/۰۷

**مقدمه:** سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) شایع ترین اختلال غدد درون ریز در زنان است. هدف از مطالعه حاضر بررسی سیتوژنتیک زنان مبتلا و غیر مبتلا به PCOS و و دیابت مرتبط با آن در گروهی از زنان ایرانی می باشد

**مواد و روش:** از ۸۳ زن شامل ۶۱ زن مبتلا و ۲۲ زن غیرمبتلا با میانگین سنی یکسان، نمونه خون گرفته شد. سپس کاریوتیپ این افراد با استفاده از روش های سیتوژنتیک تعیین شد

**نتایج:** از ۶۱ زن مبتلا، ۲۹ نفر (۴۷/۵٪) فقط PCOS و ۴۲/۵٪ علاوه بر PCOS سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲، دیابت بارداری یا دیابت نوع ۲ مرتبط با PCOS داشتند. در گروه غیر مبتلا به ترتیب ۱۸/۲ درصد، ۹/۱ درصد و ۴/۵۴ درصد از زنان سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲، دیابت بارداری و دیابت نوع ۲ داشتند. در مطالعه سیتوژنتیک افراد مبتلا، ۹۱/۹ درصد افراد دارای فنوتیپ طبیعی و ۸/۱ درصد فاقد فنوتیپ طبیعی بودند. این درصد ارتباط معنی داری بین PCOS و اختلالات کروموزومی در حجم نمونه مورد مطالعه نشان نداد. همه ۲۲ زن کنترل غیر مبتلا، کاریوتایپ طبیعی داشتند. در بررسی اطلاعات دموگرافیک این بیماران ارتباط معنی داری بین PCOS و دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری مشاهده نشد. ارتباط بین دیابت و PCOS در افراد مبتلا و غیر مبتلا به PCOS بررسی شد و با وجود خطر بالاتر در افراد مبتلا، در هیچ موردی ارتباط معنی داری مشاهده نشد ( $p < 0.05$ )

**نتیجه گیری:** در حالی که ۸/۱ درصد بیماران کاریوتایپ غیرنرمال داشتند، این درصد رابطه معنی داری را بین مبتلا به PCOS و اختلالات کروموزومی در حجم مورد بررسی نشان نداد. با این حال، به نظر می رسد بررسی کاریوتایپ سیتوژنتیک در موارد مرتبط با PCOS حائز اهمیت است، زیرا حجم از نمونه می تواند پاسخگویی سوال اساسی مسئله باشد

کلمات کلیدی

PCOS

کاریوتایپ

اختلال کروموزومی

دیابت نوع ۲

\* مسئول مکاتبات:

fatemeh.keshavarzi@iaub.ac.ir

شیوه آدرس دهی این مقاله: شیوه آدرس دهی این مقاله: وریشه قریشی، فاطمه کشاورزی، زهرا هوشمندی. تحلیل سیتوژنتیکی زنان مبتلا و غیر مبتلا به PCOS و دیابت مرتبط با آن: مطالعه ای موردی در میان زنان ایرانی. مجله دانش زیستی ایران. ۱۹:۱۴۰۳ (۲): ۷۵-۶۵

doi 10.71631/zisti.2024.1201333

نویسندگان: حق مؤلف ©

شاپا الکترونیکی: ۴۵۹ X - ۲۷۱۷

شاپا چاپی: ۱۷۳۵-۴۲۲۶

ناشر: دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین - پیشوا

## مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال غدد درون ریز ناهمگن است و به شدت زندگی یک زن را تحت تأثیر قرار می دهد (۱). بر اساس برآورد سازمان بهداشت جهانی (WHO) بیش از ۱۱۶ میلیون زن در سراسر جهان به PCOS مبتلا هستند (۲). این وضعیت چند عاملی در ابتدا در نوجوانی در افرادی که در معرض خطر ابتلا به چندین بیماری از جمله چاقی، دیابت نوع دوم، ناباروری، دیسپلازی آندومتر، اختلالات قلبی عروقی و اختلالات روانی هستند، ایجاد می شود (۳). از هر ۶-۵ زن یک نفر با عوارض جدی در زمینه ناباروری و بی نظمی در چرخه قاعدگی مواجه است، طبق آمار جهانی، حدود ۱۵-۵٪ از زنان تحت تأثیر PCOS قرار می گیرند (۴). این بیماری همچنین با عنوان تخمدان های مولتی سیستیک، سندرم استین لونتال و ایروینگ اف استین نامگذاری شده است (۵). عملکرد طبیعی هورمون ها نقش مهمی در عملکرد تخمدان و تنظیم چرخه قاعدگی، که قدرت باروری را حفظ می کنند، دارد. اگر مرتباً سطح هورمونی در خانم ها دچار اختلال شود، عملکرد تخمدان ها مختل می گردد که این امر منجر به تشکیل کیست در داخل کیسه تخمدان می شود، لذا در حالی که آندروژن که یک هورمون مردانه است در زنان مبتلا به PCOS بالاتر از حد طبیعی خود است (۵). بنابراین بیماران مبتلا به PCOS ممکن است با سیکل های نامنظم یا بدون تخمک گذاری همراه با علائم هیپراندرونیسم مانند آکنه، سبوره، هیرسوتیسم، آلوپسی و PCOS در سونوگرافی لگن مراجعه کنند. سایر ویژگی های برجسته ای که بیماران PCOS نشان می دهند شامل افزایش وزن و نوسانات خلقی است (۶). PCOS زنان ۱۸ تا ۴۴ سال را تحت تأثیر قرار می دهد و در میان نوجوانان و دختران جوان به طور کلی تشخیص داده نشده و کمتر گزارش شده است (۷-۸)

در PCOS عملکرد، رشد و تکامل فولیکول های تخمدان به علت افزایش هورمون لوتئینه کننده (LH) و انسولین مختل می گردد. به این صورت که افزایش انسولین سبب هیپرانسولینمی، کاهش گلوبولین متصل به هورمون جنسی و افزایش تستوسترون می گردد و این روند سبب اختلال در تخمک گذاری می گردد. مقاومت به انسولین که در مرحله پیشرفت هیپرانسولینمی رخ می دهد؛ خود

یک اختلال کاردیومتابولیکی محسوب میشود که همهی بافت ها را تحریک می کند و در روند استروئیدوژنیز اختلالاتی را ایجاد می کند. بنابراین افراد مبتلا به PCOS می توانند در معرض وقوع دیابت نوع ۲، دیس لیپیدی، آترواسکلروزیس و بیماری های قلبی عروقی قرار گیرند (۷-۹). همچنین، همچنین خطر وقوع بیماری های آندومتریال (هیپرپلازی و سرطان) و آپنه نیز در زنان مبتلا بالا است و لذا ارتباط PCOS با سرطان های زنان باید دلیلی برای نگرانی جدی در نظر گرفته شود (۹). عوامل خطر ساز و مستعد کننده PCOS عبارتند از ژنتیک، نورواندوکراین، سبک زندگی، محیط، چاقی که در ایجاد سندرم پلی کیستیک نقش دارند. مطالعات ارتباط گسترده ژنوم، جایگاه ها و آلل های خاصی را با بیماری نشان داده است (۱۰). با توجه به پایگاه های داده، علت PCOS شامل بیش از ۲۴۱ تنوع ژنی است. اغلب ژن های درگیر ژن های هستند که گیرنده های آندروژن، گیرنده های هورمون لوتئینه کننده، گیرنده های هورمون محرک فولیکولی، گیرنده های لپتین را کد می کنند. نقص ژن مسیر بیوشیمیایی را مختل می کند و منجر به اختلال عملکرد تخمدان می شود (۱۱). به علاوه نقش عوامل محیطی از جمله ورزش بدنی، سبک زندگی و غذا نیز ممکن است به طور گسترده با توجه به جمعیت متفاوت باشد (۱۲). عوامل محیطی شامل مواد شیمیایی مختل کننده غدد درون ریز و گلیکوتوکسین ها هستند که ممکن است باعث جهش ژنتیکی و اختلال در مسیرهای متابولیکی و تولید مثلی شوند که می تواند فنوتیپ های PCOS و عوارض مرتبط را ایجاد کند (۳). قرار گرفتن در معرض آندروژن می تواند سطوح هورمونی را برای افزایش فرکانس پالس بالای هورمون آزاد کننده گنادوتروپین ها (GnRH) که بر نسبت LH/FSH تأثیر می گذارد، مختل کند و منجر به ایست فولیکولی و دیسپلازی شود (۳). تشخیص PCOS با استفاده از دستورالعمل ها و معیارهای مختلفی که توسط مؤسسه ملی بهداشت (NIH)، معیارهای روتردام و معیارهای انجمن AE-PCOS توصیه شده است، انجام می شود (۱۳). دستورالعمل های بین المللی مبتنی بر شواهد نشان می دهند که معیارهای روتردام در تشخیص PCOS بر سایر معیارها برتری دارند (۱۴-۱۵). معیارهای ورود به مطالعه براساس کار گروه اجماع PCOS روتردام

بنابراین، بهبود آگاهی در میان زنان در سنین پایین بسیار مهم است، که به طور بالقوه به تشخیص زود هنگام بیماری کمک می کند و از عواقب دیررس آن جلوگیری می کند (۱۶).

هترومورفسم های سیتوژنتیکی به عنوان تغییرات ارثی در مناطق کروموزومی خاص بدون تأثیر ثابت شده بر فنوتیپ توصیف می شوند. از آنجایی که تشخیص علل PCOS بررسی های همه جانبه را می پذیرد، لذا بررسی اهمیت تست های ارزان قیمتی از جمله کاریوتایپ سیتوژنتیک در سطح وسیع می تواند دیدگاه های جدیدی در مرحله بندی تست های ضروری ژنتیکی جهت تشخیص منشأ ژنتیکی بیماری PCOS بردارد. لذا، این مطالعه آینده نگر به بررسی سیتوژنتیکی زنان مبتلا به PCOS، PCOS-دیابت و غیر PCOS جهت بررسی اهمیت تست کاریوتایپ در بررسی منشأ ژنتیکی PCOS می پردازد

براین اساس است که دو مورد از این سه معیار باید رعایت شوند: ۱. اختلال در تخمک گذاری (OD) ۲. مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک (PCOM) به صورت ۱۲ فولیکول با اندازه ۲ تا ۹ میلی متر در هر تخمدان باشد ۳. هیپر آندرونیسم یا افزایش آندروژن (HA). همچنین از معیارهای فرعی برای تشخیص این سندرم، مقاومت به انسولین، شروع چاقی، هیرسوتیسم حوالی منارک، LH به FSH بالای ۲ و شواهد سونوگرافی است. البته، لازم است بیماری هایی مانند بیماری تیروئید، دیابت نوع ۲، هیپر پلازی فوق کلیه، سندرم کوشینگ، هیپرپرولاکتینمی و تومورهای تولید کننده آندروژن در افراد مشکوک، رد شوند (۱۵).

به دلیل عدم آگاهی، بسیاری از مشکلات قاعدگی PCOS، به ویژه در میان جمعیت روستایی ناشناس و درمان نشده باقی مانده است. چنین بیمارانی نمی توانند باردار شوند و خود را به کلینیک های باروری معرفی کنند.

## موادها و روش ها

**کد اخلاق:** این مطالعه با کد اخلاق IR.IAU.SDJ. REC.۱۴۰۰،۰۴۷ در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج به ثبت رسیده است

**معیارهای انتخاب بیمار:** الگوی سیکل قاعدگی نامنظم به صورت الیگومنوره (طول سیکل قاعدگی بیش از ۳۵ روز) و آمنوره (فقدان سیکل قاعدگی به مدت ۶ ماه) تعریف شد. هیرسوتیسم به صورت وجود موهایی ضخیم زائد در ناحیه چانه و بالای لب، خط وسط شکم و وسط سینه بین دو پستان در نظر گرفته شد. گالاکتوره به صورت ترشح شیر از پستان هر زمان غیر از دوران شیردهی و یک سال بعد از قطع شیردهی تعریف شد. شاخص توده بدنی (BMI) به صورت نسبت وزن به مجذور قد تعریف شد. شاخص توده بدنی ۳۰ یا بالاتر به عنوان چاقی در نظر گرفته شد. دور کمر در ناحیه ناف اندازه گیری و دور کمر بیش از ۹۰ سانتی متر به عنوان چاقی شکمی تعریف شد.

**معیارهای حذف از مطالعه:** بیمارانی با سابقه اختلال تیروئید، هیپرپرولاکتینمی که در آزمایشات تأیید شده بود و همچنین زنان با الگوی قاعدگی نامنظم در ابتدا و انتهای سنین باروری از مطالعه حذف شدند

**نمونه گیری:** نمونه گیری در یک فاصله زمانی ۹ ماه در محدوده زمانی اواخر بهار ۱۴۰۰ تا اردیبهشت ۱۴۰۱

از میان مراجعین زن به کلینیک های خصوصی زنان و مامایی و مشاوره ژنتیک شهرستان های استان کردستان و کرمانشاه و به صورت در دسترس و با رعایت و حفظ نکات اخلاقی با دریافت رضایتنامه و مصاحبهی رو در رو با بیماران مورد بررسی انجام گرفت. انتخاب ورود به مطالعه براساس کار گروه اجماع PCOS بود (۱۵). اطلاعات مربوط به بیماران از طریق مصاحبه و پرکردن پرسشنامه جمع آوری گردید. از بیماران اطلاعاتی در مورد سن، نوع داروی مصرفی، الگوی سیکل قاعدگی، سابقه دیابت حاملگی، سابقه دیابت در خانواده و سابقه اختلال تیروئید گرفته شد. معاینه بیماران از نظر گالاکتوره و وجود هیرسوتیسم توسط ماما انجام شد. قد، وزن و دور کمر بیماران اندازه گیری شد. گروه هدف زنان مبتلا به PCOS، PCOS-دیابت بود، نهایتاً ۶۱ بیمار، وارد مطالعه شدند و کاریوتایپ خانم ها به روش سیتوژنتیک تهیه شد. همراه با این ۶۱ نفر، کاریوتایپ و شرایط دیابت ۲۲ زن غیر مبتلا به PCOS به عنوان نمونه کنترل نیز بررسی شد

**تهیه کاریوتایپ به روش سیتوژنتیک:** نمونه های خون شرکت کنندگان در لوله های مخصوص هپارینه به مقدار ۵ میلی لیتر وارد و هموژن گردید. برای هر نمونه خون ۲ عدد لوله فالکون ۱۵ میلی لیتری انتخاب شد

به یکی از فالكون ها ۱ میلی لیتر (NBCS) Gibco® ، ۴ میلی لیتر محیط کشت Ham's F۱۰ و ۱/۰ میلی لیتر فیتوهمگلوتینین (PHA) (محرك كشت) اضافه شد. در لوله ی دیگر ۵ میلی لیتر محیط کشت اولیه گلبول های سفید اضافه گردید. سپس به هر دو فالكون ۵۰۰ میکرو لیتر (μl) نمونه خون اضافه شد. پس از انجام کشت، لوله های حاوی نمونه ها در انکوباتور ۳۷ °C به مدت ۷۲ ساعت نگه داری گردیدند. پس از ۷۲ ساعت، به هر لوله ۱۲۰ μl کلسمید اضافه شد و به مدت ۱۲ دقیقه در بن ماری ۳۷ °C درجه قرار داده شد. در ادامه لوله ها ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه (rpm) سانتریفیوژ شدند. سپس ۱۴ میلی لیتر محلول هایپوتونیک (۷۵/۰ گرم پودر kcl در ۱۰۰ میلی لیتری Pbs) به لوله ها اضافه گردید و به مدت ۲۵ دقیقه در بن ماری ۳۷ °C قرار گرفت. حال ۱ میلی لیتر محلول فیکس، جهت فیکس شدن سلول های باد کرده اضافه شد و ۱۰ دقیقه در ۱۵۰۰ rpm سانتریفیوژ شد. پس از سانتریفیوژ به رسوب حاصل مجدداً ۵ میلی

لیتر فیکساتور اضافه شد. در ادامه مجدداً نمونه ها ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۵۰۰ rpm سانتریفیوژ گردیدند. در پایان از نمونه های داخل فالكون ۲ تا ۳ قطره روی لام ریخته شد و روی آن ها ۲ قطره فیکساتور اضافه شد. بعد از خشک شدن لام زیر میکروسکوپ دیده شد. در ادامه جهت بندینگ ۱۰ میلی لیتر استوک (۵/۰ گرم تریپسین حل شده در ۵۰ میلی لیتر PBS) توسط ۹۰ میلی لیتر PBS به حجم رسانده شد و اسلاید ها را که قبل از انکوباتور ۷۰ درجه بین ۵ تا ۷ ساعت قرار داده شده بودند، درون این محلول به مدت ۳۰ ثانیه قرار گرفت. پس از ۳۰ ثانیه اسلایدها سریع درون PBS گذاشته شدند تا اثر خوردگی تریپسین از بین برود. سپس اسلایدها از PBS خارج شدند و به مدت ۳ دقیقه با رنگ گیمسا که با PBS رقیق شده بود رنگ شدند. در انتها لام های تهیه شده با استفاده از نرم افزار کاربوتایپینگ IPP آنالیز شد و برای هر لام تا ۵۰ میدان بررسی شد

### تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل داده ها از IBM SPSS Statistics نسخه ۲۰ برای ویندوز (IBM Inc USA) ، استفاده شد. داده های توصیفی (برای BMI ، چاقی شکم و

سن حاملگی) برای معیارهای مشخصه پایه با استفاده از آزمون T Student محاسبه شد.

### نتایج

در جدول ۱ توزیع نسبی سن افراد مبتلا به PCOS و افراد غیرمبتلا مشاهده می شود. سن افراد مورد بررسی در محدوده ۲۱ - ۴۲ سال بود. در رده سنی ۲۱ - ۳۰ ؛ ۲۸ نفر مبتلا و ۱۰ نفر غیرمبتلا و در رده سنی ۳۱ - ۴۲ ؛ ۳۳ فرد مبتلا و ۱۲ غیرمبتلا قرار داشتند. میانگین سنی کل افراد

مورد بررسی مبتلا و غیر مبتلا به PCOS ۳۲/۶۳±۶/۸ سال بود. میانگین سنی در افرادی با PCOS ، ۲۹/۵۳±۶/۶ سال و در افراد غیرمبتلا ۳۵/۸۱±۷/۸ سال بود، که از نظر آماری رابطه معنی داری وجود داشت ( $p < 0/05$ ).

جدول ۱. توزیع نسبی سن افراد مبتلا و غیرمبتلا به PCOS

| سن (سال) | PCOS (نفر) | غیرمبتلا (نفر) | کل (نفر)   |
|----------|------------|----------------|------------|
| 30 - 21  | 28 (33/73) | 10 (11/95)     | 38 (45/78) |
| 42 - 31  | 33 (39/76) | 12 (14/55)     | 45 (45/21) |
| کل       | 61 (73/49) | 22 (26/51)     | 83 (100)   |

جدول ۲ فراوانی زنانی با PCOS، PCOS- دیابت نوع ۲، دیابت حاملگی را در ۶۱ فرد مبتلا مورد بررسی نشان می دهد .  
PCOS- سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ و PCOS - سابقه

جدول ۲. فراوانی زنانی با PCOS، PCOS- دیابت نوع ۲، PCOS- سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ و PCOS - سابقه دیابت حاملگی

| درصد  | فراوانی | نمونه ها ی مبتلا                  |
|-------|---------|-----------------------------------|
| 47/5  | 29      | PCOS                              |
| 24/6  | 15      | سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ - PCOS |
| 13/1  | 8       | سابقه دیابت حاملگی - PCOS         |
| 14/75 | 9       | سابقه دیابت ۲ - PCOS              |
| 100   | 61      | کل                                |

همچنین BMI و چاقی شکم در زنان مبتلا و غیر مبتلا به PCOS بین BMI و چاقی PCOS مقایسه شد. جدول ۳ بررسی رابطه BMI و چاقی شکم در دو گروه را نشان می دهد. از نظر آماری رابطه معنی داری

جدول ۳. فراوانی زنانی با PCOS، PCOS- دیابت نوع ۲، PCOS- سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ و PCOS - سابقه دیابت حاملگی

| P-value | چاقی شکم % | BMI Kg/m2 | PCOS          |
|---------|------------|-----------|---------------|
| <0/05   | 48/61      | 31/84±5/6 | مبتلا (61)    |
| <0/05   | 10/13      | 25/91±8/1 | غیرمبتلا (22) |

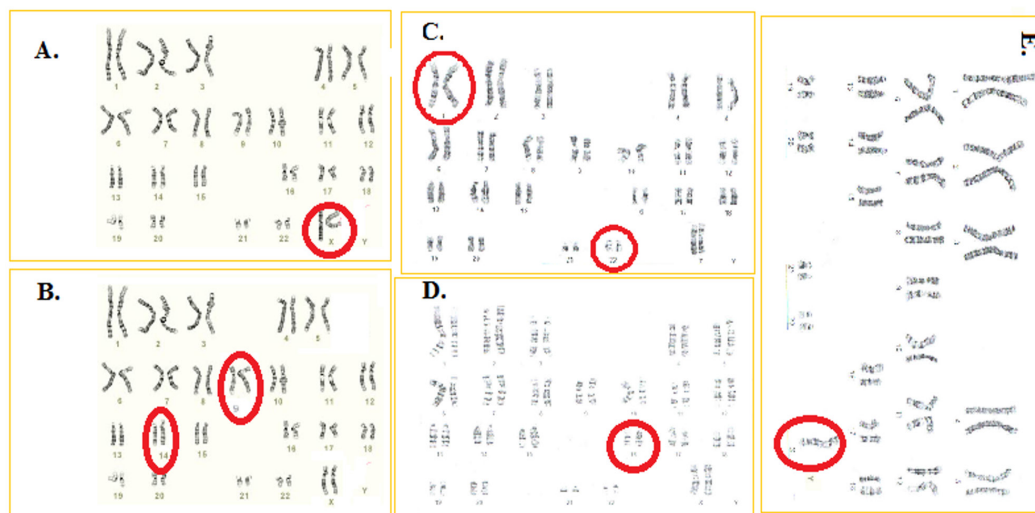
در جدول ۴ رابطه دیابت و PCOS در افراد مبتلا و غیر مبتلا به PCOS بررسی شده است. مشاهده می شود، 5/47 درصد افراد مبتلا هیچ مشکلی در ارتباط با دیابت نداشتند و 5/42 درصد آنها دارای یکی از موارد سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲، دیابت بارداری و یا دیابت نوع ۲ بودند. از گروه غیر

جدول ۴. فراوانی زنانی با PCOS، PCOS- دیابت نوع ۲، PCOS- سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ و PCOS - سابقه دیابت حاملگی

| P-value    | فراوانی (%) | نمونه ها ی مبتلا                                     |
|------------|-------------|------------------------------------------------------|
| $p > 0/50$ | 15(24/6)    | سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ - PCOS                    |
|            | 4(18/2)     | سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ - افراد غیر مبتلا به PCOS |
| $p > 0/50$ | 8(13/1)     | سابقه دیابت بارداری - PCOS                           |
|            | 2(9/1)      | سابقه دیابت بارداری - افراد غیر مبتلا به PCOS        |
| $p > 0/50$ | 9(14/75)    | سابقه دیابت ۲ - PCOS                                 |
|            | 1(4/54)     | سابقه دیابت ۲ - افراد غیر مبتلا به PCOS              |

## ب. نتایج آنالیز کاریوتیپ

بررسی کاریوتیپ زنان مبتلا و کنترل غیر مبتلا به PCOS نشان داد، همگی ۲۲ نفر افراد غیر مبتلا به PCOS کاریوتایپ نرمال داشتند. در افراد مبتلا به PCOS، ۵ کاریوتایپ با اختلال کروموزومی (شکل ۱ A تا E) وجود داشت ( نمودار ۱ و جدول ۵ )



شکل ۱. نتایج بررسی سیتوژنتیکی A- ایزوکروموزوم بازوی بلند کروموزوم X در خاکی ۲۳ ساله با PCOS (۴۶X,i(Xq10)). B- افزایش طول بازوی بلند کروموزوم ۹ و ناحیه ساتیلیت بازوی کوتاه کروموزوم ۱۴ در خاکی ۲۸ ساله با PCOS (۴۶,XX,qh+). C- افزایش طول بازوی بلند کروموزوم شماره ۱ و افزایش دور ساتیلیت در انتهای بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۲۲ در خاکی ۴۱ ساله با PCOS و سابقه دیابت نوع ۲۴۶,XX,qh+ D- ۲۲ps+ - افزایش طول بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۶ در خاکی ۳۱ ساله با PCOS و سابقه دیابت بارداری ۴۶,XX,qh+ E- ۱۶qh+ - موزائیسیم ترنر در حد ۱۲ درصد در خاکی ۲۲ ساله با PCOS (۴۵/۸۸) XX , XO (۱۲) .

غیرنرمال دارند (شکل ۲). جدول ۵ لیست و نوع اختلالات کروموزومی را به همراه گروه بیماران نشان می دهد.

نتایج بررسی کاریوتیپ ۶۱ فرد مبتلا به PCOS در مقایسه با ۲۲ فرد غیر مبتلا به PCOS نشان می دهد، ۹۱/۱ درصد افراد کاریوتایپ نرمال و ۸/۱ درصد کاریوتایپ



شکل ۲. نتایج بررسی کاریوتیپ ۶۱ فرد مبتلا به PCOS در مقایسه با ۲۲ فرد غیر مبتلا به PCOS

جدول ۴. لیست و نوع اختلالات کروموزومی مشاهده شده در ۸۳ فرد مبتلا و غیر مبتلا به PCOS مورد بررسی

| ردیف | گروه                               | کاریوتیپ                                    | نوع ناهنجاری کروموزومی                                                                              | سن (نفر) |
|------|------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1    | فردی با PCOS                       | 46, Xi(X)(q10)                              | ایزو کروموزوم بازوی بلند کروموزوم X                                                                 | 23(1)    |
| 2    | فردی با PCOS                       | 46XX, 9qh <sup>+</sup> , 14pst <sup>+</sup> | افزایش طول بازوی بلند کروموزوم 9 و ناحیه ساتیلیت بازوی کوتاه کروموزوم 14                            | 28(1)    |
| 3    | فردی با PCOS و سابقه دیابت نوع 2   | 46XX, 1qh <sup>+</sup> , 22ps <sup>+</sup>  | افزایش طول بازوی بلند کروموزوم شماره 1 و افزایش دور ساتیلیت در انتهای بازوی کوتاه کروموزوم شماره 22 | 41(1)    |
| 4    | فردی با PCOS و سابقه دیابت بارداری | 46XX, 16qh <sup>+</sup>                     | افزایش طول بازوی بلند کروموزوم شماره 16                                                             | 31(1)    |
| 5    | فردی با PCOS                       | 46,XX(88)/45,XO(12)                         | موزائیسیم ترنر در حد 12 درصد                                                                        | 22(1)    |

## بحث

در این مطالعه کاریوتیپ ۶۱ زن مبتلا به PCOS در مقایسه با ۲۲ خانم غیر مبتلا به PCOS به عنوان گروه کنترل نشان داد همگی ۲۲ نفر کنترل غیر مبتلا به PCOS کاریوتایپ نرمالی داشتند ولی در افراد مبتلا ۵ کاریوتایپ غیر نرمال مشاهده شد (شکل ۱). عبارتی ۹۱/۹ درصد افراد کاریوتایپ نرمال و ۸/۱ درصد یک ناهنجاری کروموزومی داشتند (شکل ۲). بهر حال، این درصد رابطه معنی داری را بین ابتلا به PCOS و پلی کیستیک - دیابت در حجم مورد بررسی نشان نداد ( $p > 0.05$ ) (جدول ۴)

PCOS یک اختلال ناهمگن پیچیده با حساسیت ژنتیکی علاوه بر تأثیرات محیطی و اپی ژنتیکی است. تغییرات ژنتیکی پاتوژن و شبه پاتوژن در بسیاری از ژن ها با آزمایشات هول اگزوم از همه دنیا گزارش شده است (۱۷). در واقع تغییر در مسیر متابولیک به دلیل جهش در ژن ها منجر به پیشرفت PCOS و اختلال عملکرد تخمدان می شود. لذا تنها زمانی می توان شدت آن را کاهش داد که از اقدامات پیشگیرانه مناسب مانند کاهش وزن، رژیم غذایی سالم و داروهای توصیه شده پیروی نمود. اگرچه به نظر بیشترین گزارشات ژنتیکی PCOS در ارتباط با جهش های ژنی است ولی کاریوتایپ اولین ابزار ژنتیکی مورد استفاده در مطالعه PCOS است. گزارش های موردی جداگانه از پلی پلوئیدی ها و آنوپلوئیدی ها، به ویژه آنوپلوئیدی های کروموزومی X شامل موزاییک های XX/XXX و XX/XO وجود دارد که در ارتباط با این بیماری گزارش شده اند (۷-۱۵). البته مطالعات سیتوژنتیکی بزرگتر هم نشان می دهد بیشتر افراد PCOS، کاریوتیپ های طبیعی دارند (۱۴-۱۵).

استنچور و همکارانش (۱۸) در یک مطالعه کاریوتیپ طبیعی را در ۴۱ بیمار با PCOS گزارش نمودند. Knorr و همکاران (۱۹) همان نتیجه را در ارتباط با ۱۶ بیمار گزارش دادند. مطالعات ارتباط HLA گروه بندی های خانوادگی PCOS نتایج متناقضی را نشان داده است. مندل و همکاران (۲۰) چهار خانواده را با دو خواهر و برادر مبتلا مطالعه کردند و هیچ ارتباطی با انواع HLA مورد مطالعه پیدا نکردند. هیچ و همکارانش (۲۱) ارتباط با DRW۶ را در ۷۵ بیمار مبتلا به PCOS در مقایسه با ۱۱۰ زن غیرمبتلا گزارش کردند. با این حال، زمانی که ۱۶ خانواده مبتلا به PCOS مورد مطالعه قرار گرفتند، هیچ ارتباطی مشاهده نشد. موزائیسیم وجود ۲ یا چند رده سلولی با ساختارهای کروموزومی متفاوت در افراد مبتلا است. رده های سلولی عمدتاً به دلیل عدم انفصال میتوزی پساز یگوتیک به دست می آیند. آنها به عنوان مثال، ۴۵، ۴۷/X، ۴۶/XXX، ۴۶/XX، XY نشان داده می شوند. افراد با  $i(Xq)$  ویژگی هایی مشابه افراد با ۴۵، X کلاسیک نشان می دهند. با این حال، بیماران با حذف Xp دارای قد کوتاه و ناهنجاری های مادرزادی هستند و افرادی که حذف Xq دارند اغلب فقط اختلال عملکرد غدد جنسی را نشان می دهند (۱۷). ایزوکروموزوم یک کروموزوم ساختاری غیر طبیعی است که از ۲ بازوی کوتاه یا دو بازوی بلند تشکیل شده است. تقسیم نادرست عرضی سانترومر (به عنوان مثال، شکافت مرکزی) ساختار کروموزومی نامتعادل، مونوزومی برای بازوهای از دست رفته و تریزومی برای بازوهای تکراری ایجاد می کند

خود سقط می شوند. در تجزیه و تحلیل کروموزومی، درصد وقوع کاریوتیپ های مختلف مشاهده شده، ۵۰ درصد است. در مواردی مشاهده شده سندرم ترنر کلاسیک، خطر کم کاری تیروئید و عقب ماندگی ذهنی خفیف بیشتر از افراد سالم است. بیماران با حذف  $Xp$  دارای قد کوتاه و ناهنجاری های مادرزادی هستند. کسانی که حذف  $Xq$  دارند اغلب فقط اختلال عملکرد غدد جنسی دارند (۲۲).

کاریوتایپ های افزایش طول بازوی بلند کروموزوم ۹ و ناحیه ساتیلیت بازوی کوتاه کروموزوم ۱۴ در خاکی ۲۸ ساله با PCOS ( $XX, 46qh, +14pstk$ )، افزایش طول بازوی بلند کروموزوم شماره ۱ و افزایش دور ساتیلیت در انتهای بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۲۲ در خاکی ۴۱ ساله با PCOS و سابقه دیابت نوع  $XX, 46qh, +14ps$  (و افزایش طول بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۶ در خاکی ۳۱ ساله با PCOS و سابقه دیابت بارداری)  $XX, 46qh, +16qh$  (هم مواردی هستند که در این تحقیق شناسایی شد. در بررسی مقالات گذشته موردی از آنها در ارتباط با این بیماری گزارش نشده است

یا محصولات دی مرکزی فرآیند ایزوکروموزوم سازی ممکن است در گامت پره میوز در طی تقسیمات سلولی میوز یا در تقسیمات سلولی پسازگوتیک یک مفهوم طبیعی یا تریزومی رخ دهد. تفاوت های سیتوژنتیکی و بالینی عمیقی بین دو سندرم  $X,i(X,46)$  و سندرم ترنر کلاسیک  $XO,45$  وجود دارد که باید در تشخیص افتراقی آمنوره و ناباروری در نظر گرفته شود (۲۱-۲۲)

کاریوتایپ ایزوکروموزوم بازوی بلند کروموزوم  $X$  ( $Xq,i(X,46)$ ) یک ناهنجاری کروموزومی بود که در خاکی ۲۳ ساله با PCOS مشاهده شد. این ایزوکروموزوم در ۷٪ تا ۱۷٪ از افراد مبتلا به سندرم ترنر یافت می شود (۲۲). آبنمائی کروموزومی دیگر موزائیسیم ترنر در حد ۱۲ درصد بود که در خاکی ۲۲ ساله با  $PCOS, 46XX, 45(XO, 45/46XX)$  مشاهده شد. سندرم ترنر از نظر سیتوژنتیکی با مونوزومی کروموزوم  $X$ ، وجود یک کروموزوم  $X$  غیرطبیعی، یا موزائیسیم یک رده سلولی  $XO, 45$  با رده سلولی دیگر مثلاً  $XO, 45/XY, 46$  (یا دارای یک بازآرایی غیرطبیعی کروموزوم جنسی، مشخص می شود. بروز سندرم ترنر تقریباً ۱ در ۵۰۰۰ دختر نوزاد است. ۹۷٪ از لقاح های سندرم ترنر به طور خود به

### نتیجه گیری

بین ابتلا به PCOS و اختلال کروموزومی در حجم مورد بررسی نشان نداد. هزینه بالای آزمایشات ژنتیکی و کم بودن حجم نمونه، محدودیت مطالعه حاضر است. در شرایط کنونی شاید توجه بیشتری به انجام هول اگزوم است و حتی در مواردی اصلاً آزمایشات ژنتیک توسط پزشک درخواست می شود. در هر حال بررسی یک کاریوتایپ سیتوژنتیک بنظر ضروری است زیرا بررسی مقالات در این ارتباط نشان می دهد، خلا دانش زیاد است

در این تحقیق مفایسه ای بین کاریوتیپ زنان مبتلا به PCOS و PCOS - دیابت در مقایسه با زنان غیر مبتلا به PCOS که سوابقی از دیابت خانوادگی نوع ۲، دیابت بارداری و دیابت نوع ۲ داشتند، انجام شد. افراد غیر مبتلا به PCOS همگی کاریوتایپ نرمالی داشتند، در حالی که ۸/۱ درصد بیماران کاریوتایپ غیرنرمال داشتند. این میزان درصد شامل ۵ نفر بود که ۳ نفر فقط PCOS داشتند و ۲ نفر دیگر هم PCOS و هم دیابت نوع ۲ و یا دیابت بارداری داشتند. این درصد رابطه معنی داری را

## References

1. HF. Escobar-Morreale. Polycystic ovary syndrome: definition, etiology, diagnosis, and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol* 2018;14(5):270-284. **Doi:10.1038/nrendo.2018.24.**
2. Bulsara J, Patel P, Soni A, Acharya A. A review: brief insight into polycystic ovarian syndrome. *Endocr Metab Sci.* 2021; 3:100085. **Doi: 10.1016/j.endmts.2021.100085**
3. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Polycystic ovarian syndrome: an updated overview. *Front. Physiol.* 2016; 5(7):124. **Doi: 10.3389/fphys.2016. 00124.e**
4. Zangeneh FZ, Naghizadeh MM, Bagheri M. Comparing the lifestyle of patients with polycystic ovary syndrome and normal women. *Tehran University Medical Journal* 2018;76(1):58-66.
5. Parseh S, Shakerian S, Alizadeh AA. Effect of Chronic Aerobic/Resistive Exercises with Supplementation of Cinnamon on Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome in Ahvaz City in 2017. *Journal of Arak University of Medical Sciences* 2019;22(1):15-26.
6. Madnani N, Khan K, Chauhan P, Parmar G. Polycystic ovarian syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:310-321. **Doi: 10.4103/0378-6323.110759.**
7. Armanini D, Boscaro M, Bordin L, Sabbadin C. Controversies in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of PCOS: focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:4110. **Doi:10.3390/ijms23084110.**
8. Liu X, Wang L, Zuo X, Li C, Teng Y. Women with PCOS with a history of early pregnancy loss show a higher risk of gestational diabetes mellitus. *Int J Gen Med.* 2021;14:6409-6416. **Doi:10.2147/IJGM.S334666**
9. Chen H, Zhang Y, Li S, et al. The genetic association of polycystic ovary syndrome and the risk of endometrial cancer: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12:756137. **Doi:10.3389/fendo.2021.756137.**
10. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, Armstrong LL, Lee JY, Sisk R, Karaderi T, Barber TM, McCarthy MI, Franks S, Lindgren CM. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nat. Commun* 2015;6 (1): 1-3. **Doi:10.1038/ncomms8502.**
11. Ajmal N, Ziba Khan S, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2019; 3:100060. **Doi:10.1016/j.eurox.2019.100060.**
12. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, etiology, diagnosis, and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol* 2018; (5):270-284. **Doi:10.1038/nrendo.2018.24.**
13. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15:2589. **Doi:10.3390/ijerph15112589.**
14. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Polycystic ovarian syndrome: Prevalence, Predisposing Factors, and Awareness Among Adolescent and Young Girls of South India *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89:251-68.
15. Jabeen A, Yamini V, Rahman Amberina A, Eshwar MD, Vadakedath S, Begum GS, Kand Polycystic Ovarian Syndrome: Prevalence, Predisposing Factors, and Awareness Among Adolescent and Young Girls of South India *Cures* 2022;14(8): e27943. **Doi:10.7759/cureus.27943.**
16. Ismayilova M, Yaya S. What can be done to improve polycystic ovary syndrome (PCOS) healthcare? Insights from semi-structured interviews with women in Canada. *BMC Women's Health* 2022; 22:157. **Doi:10.1186/s12905-022-01734-w.**
17. Halder A, Sharma P, Rana R, Kaur Kalsi A, Jain M, Sharma M. The Genetic and Genomic Landscape of Human Reproductive Disorders: An Overview with Our Experience. *Medical Research Archives* 2023;11(3):1- 36. **Doi:10.18103/mra. v11i3.3731**
18. Stenchever MA, Macintyre MN, Jarvis JA, Hempel JM. Cytogenetic evaluation of 41 patients with Stein-Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol* 1968;32(6):794-801.
19. Knorr K, Knorr-Gartner H, Uebele-Kallhardt B: Chromosome analysis findings in the Stein-Leventhal syndrome (etiology of the Stein-Leventhal syndrome) [in German]. *Endokrinologie* 1969;54(5):364-73.
20. Mandel FP, Chang RJ, Dupont B et al. HLA genotyping in family members and patients with familial polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1983;56(4):862-4. **Doi:10.1210/jcem-56-4-862.**

21. Hague WM, Adams J, Algar V et al. HLA associations in patients with polycystic ovaries and patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol 1990;32(4):407-15. Doi:10.1111/j.1365-2265. 1990.tb00880. x.
22. Samimagham HR, Kazemi Jahromi M. A Rare Variant of Turner Syndrome (the X Isochromosome-X Syndrome): A Case Report. Dis Diagn 2021;10(4):177-179. Doi:10. 34172/ddj.2021.31