

ارتباط بین هیستولوژی بیوپسی بیضه و میزان هورمونهای جنسی مردان نابارور با مشکل آزواسپرمی غیر انسدادی

محمد رضا معین (M.D.)، محمد علی خلیلی (Ph.D.)^۱

۱- استادیار، مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران.

چکیده

استخراج اسپرماتوزوئید از بیضه به روش (TESE) و تزریق آن بداخل تخمک همسر (ICSI) روش موثر در درمان ناباروری با مشکل آزواسپرمی می‌باشد. هدف این مطالعه آینده نگر بررسی نتایج بیوپسی بیضه و ارتباط با میزان هورمونهای جنسی مردان با مشکل آزواسپرمی غیر انسدادی بوده است. تعداد ۵۰ مرد نابارور با ایتولوژی آزواسپرمی غیرانسدادی با میانگین سنی ۳۲/۶ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. سه هورمون FSH, LH و تستوسترون به همراه نتایج TESE و اندازه حجم بیضه مورد بررسی قرار گرفت. در صورت عدم وجود اسپرم در بافت بیضه، نمونه در محلول بوئین فیکس شده و برای مشاهده به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال شد. نتایج حاصل وجود اسپرم در ۱۲ نفر، مشکل سندرم سرتولی سل (SCOS) و توقف اسپرماتوژنز به ترتیب در ۱۵ و ۱۷ نفر از افراد مورد مطالعه بود. ۴۶٪ (۲۳ نفر) از افراد دارای حجم بیضه غیر طبیعی (کوچک) بوده که در ۱۶ نفر افزایش غلظت FSH مشاهده شد. همچنین در افراد دارای حجم بیضه طبیعی فقط در ۴ نفر FSH بالا مشاهده شد که درای ارتباط مستقیم با میزان LH سرم بود. اما میزان غیر طبیعی FSH و LH دارای رابطه معکوس با میزان غیر طبیعی تستوسترون بود. همچنین رابطه مستقیم بین میزان غیر طبیعی FSH با نوع پاتولوژی بیضه مشاهده نشد. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که TESE موفق را می‌توان بدون توجه به وضعیت هورمونی FSH و LH انجام داد، البته باید توجه داشت که در افراد دارای بیضه آتروفی شده و دارای غلظت FSH بیشتر از سه برابر نرمال، انجام TESE غیر ضروری تلقی شده و از انجام آن باید پرهیز شود تا علاوه بر کاهش هزینه، بتوان از تشدید مشکلات روحی - روانی زوجین نابارور نیز جلوگیری نمود.

کل واژگان: آزواسپرمی غیرانسدادی، ناباروری مردان، پاتولوژی بیضه و هورمونهای جنسی.

آدرس مکاتبه: دکتر محمد رضا معین، مرکز تحقیقات و درمانی ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

پست الکترونیک: khalili59@hotmail.com

مقدمه

با پیشرفت گسترده در تکنولوژی لقاح آزمایشگاهی (ART) ^۱ درمان مردان آروسپرم نیز امکان پذیر گردیده است. اولین مورد بارداری با استفاده از اسپرمهای آسپیره شده از یک مرد نابارور با مشکل آروسپرمی انسدادی و تزریق آن بداخل تخمک همسر (میکرواینجکشن) توسط Silber و همکاران در سال ۱۹۹۴ گزارش گردید (۱). با این موفقیت چشمگیر، متخصصین امر بدنبال درمان ناباروری با مشکل آروسپرمی غیر انسدادی ناشی از سندرم سرتولی سل ^۲، آتروفی بافت بیضه ^۳، توقف دوره اسپرماتوژنز ^۴ نیز افتادند (۲). در این راستا، Craft و همکارانش در انگلستان موفقیت خود را با استخراج اسپرم از بیضه یک بیمار دچار مشکل آروسپرمی غیر انسدادی و به دنبال میکرواینجکشن (ICSI) ^۵ گزارش نمودند (۳). علاوه بر آن، تعداد معدودی از متخصصین رابطه مستقیم بین افزایش میزان هورمون FSH و عدم وجود اسپرماتوزوئید در بافت بیضه مردان آروسپرمی غیرانسدادی را گزارش نمودند (۴-۵). در مورد آروسپرمی انسدادی، اندازه بیضه و هیستولوژی بافت بیضه به همراه اندازه غلظت FSH بعنوان شاخصهای مهم در نظر گرفته می شوند. این در حالیکه که موارد فوق نمی توانند بطور حتم بعنوان شاخصهای پیش بینی کننده در مورد آروسپرمی غیرانسدادی بکار روند (۶).

در افراد مبتلا به آروسپرمی غیرانسدادی افزایش میزان FSH بعلت کاهش در سطح ترشح اینهبین توسط سلولهای غیر جنسی سرتولی در بیضه میباشد. اگر چه بعضی از محققین افزایش سطح FSH را ناشی از عدم وجود اسپرماتوزوئید در بیضه دانسته و عمل بیوپسی بیضه را غیر ضروری می دانند. با این وجود، اخیراً

گزارش شده است که میزان FSH بالا در همه موارد گویای عدم وجود اسپرماتوزوئید در بافت بیضه نمی باشد. در بعضی موارد ممکن است بخشی از بیضه فعال بوده و روند اسپرماتوژنز در حال تکامل باشد (۷-۶). باتوجه به موارد فوق، باید علاوه بر میزان هورمون FSH، وضعیت فیزیکی و اندازه بیضه، تاریخچه ناباروری و دوره درمان را نیز مد نظر قرار داد (۶-۵). بیوپسی بیضه و استخراج اسپرم (TESE) ^۶ ممکن است حتی در موارد آروسپرمی با سطح FSH بسیار بالا نیز با موفقیت انجام گیرد و در پی آن، سیکل درمانی ICSI با اسپرم حاصل باعث باروری تخمک شده تا با تولد یک فرزند، زوجی را از نگرانیهای احتمالی و عواقب ناباروری رها سازد. هدف این مطالعه کلینیکی آینده نگر، بررسی ارتباط بین وضعیت هیستولوژی نمونه های بیوپسی بیضه با میزان هورمونهای جنسی LH,FSH و تستوسترون در ۵۰ مورد مرد نابارور با مشکل آروسپرمی غیر انسدادی می باشد.

مواد و روشها

جهت این مطالعه تعداد ۵۰ مورد مرد نابارور با مشکل آروسپرمی غیر انسدادی انتخاب شدند. سن افراد بین ۲۴-۶۵ سال با میانگین ۳۲/۶ سال بود که آزمایشات هورمونی شامل LH,FSH و تستوسترون به روش ELISA ^۷ برای آنها تعیین گردید. میزان طبیعی FSH بین ۱-۲۸/۳ mIU/ml در نظر گرفته شد. حجم بیضه بالاتر از ۱۵ سی سی نرمال و بیضه هایی با حجم کمتر از ۱۵ سی سی بصورت قراردادی کوچک در نظر گرفته شد. بیوپسی بیضه به روش TESE طبق دستورالعمل Tournaye انجام شد (۸). جهت انجام TESE، ناحیه مشخصی از پوست اسکروتوم برای یک برش طولی یک سانتی با وسایل استریل آماده

- 1- Assisted Reproductive Technique
- 2- Sertoli Cell Only Syndrome
- 3- Testicle Atrophy
- 4- Maturation arrest
- 5- Intracytoplasmic Sperm Injection

6- Testicular Sperm Extraction

7- Enzyme Linked Immunoabsorbant Assay

شد. بعد از ایجاد بیحسی موضعی با استفاده از را به داخل لوله فالکن ریخته و درانکوباتور ۳۷ درجه

جدول ۱- وضعیت بیوپسی بیضه در جامعه مورد بررسی

نوع پاتولوژی	تعداد	درصد	درصد تجمعی
توقف اسپرما توژنز	۱۷	۳۴	۳۴
سندرم سرتولی سل	۱۵	۳۰	۶۴
وجود اسپرما توژنز	۱۲	۲۴	۸۸
وجود اسپرما تید	۶	۱۲	۱۰۰
جمع	۵۰	۱۰۰	-

P value = ۰/۰۳۶

نگهداری می گردید تا در مراحل جهت برداشت و تزریق اسپرم مورد استفاده قرار گیرد. نمونه های فاقد اسپرما توژنید بلافاصله بداخل محلول بوئین منتقل شده تا سپس تهیه لام و رنگ آمیزی در آزمایشگاه پاتولوژی مورد بررسی قرار گیرند.

نتایج

نتایج این بررسی نشان داد که میزان LH، FSH و تستوسترون به ترتیب در تعداد ۲۳ (٪۴۶)، ۲۲ (٪۴۴) و

لیدوکائین ۱٪ (انستیتوپاستور ایران) و برش روی ناحیه اسکروتوم و لایه سفید بیضه^۱، یک تکه کوچک از مجاری منی ساز بیضه^۱ جدا شد. نمونه فوق در یک لوله استریل فالکن محتوی یک میلی لیتر از محیط کشت Hams F10 قرار داده شد. بلافاصله، محتویات لوله بداخل پتری دیش استریل تخلیه شد و با استفاده از سرسوزن شماره ۲۱ و تیغ جراحی به قطعات کوچکتر تبدیل شد. در بعضی مواقع، جهت جداسازی بافت از دستگاه شیکر لوله استفاده و در نهایت از بافت جدا شده لام تهیه شد. لام میکروسکوپی بدون استفاده از رنگ آمیزی با

جدول ۲- ارتباط حجم بیضه با میزان هورمون FSH

حجم بیضه	FSH بالا	FSH نرمال	تعداد کل
کوچک	۱۶	۷	۲۳
نرمال	۴	۲۳	۲۷

Chi square = ۱۵/۵۱

۲۰ (٪۴۰) نفر غیر طبیعی گزارش شد. میزان FSH سرم در ۲۳ نفر بالاتر از حد طبیعی آن بود که از این میان در ۱۲ مورد بیش از سه برابر حد طبیعی مشاهده شد. در ضمن، میزان LH سرم در ۲۲ بیمار بالاتر از حد طبیعی آن بود که از این میان در ۱۳ بیمار بیش از دو برابر حد نرمال آن بود. افزایش غلظت FSH دارای رابطه مستقیم

بزرگنمایی ۲۰۰ و ۴۰۰ مورد مطالعه قرار گرفت. در صورت عدم وجود اسپرم، یک یا دو لام دیگر تهیه و مورد بازبینی قرار می گیرد در صورت عدم یافتن اسپرم، از ناحیه دیگری از بیضه نمونه برداری شد. با مشاهده اسپرم در زیر میکروسکوپ، نمونه حاوی اسپرم

1- Seminiferous tubules

جدول ۳- ارتباط حجم بیضه با هورمون LH

تعداد کل	LH نرمال	LH بالا	حجم بیضه
۲۳	۶	۱۷	کوچک
۲۷	۲۳	۴	نرمال

Chi square = ۱۷/۸۱

p value = ۰/۰۰۰۰۲۴

انتخاب روش صحیح، بررسی مشکل و اتیولوژی آروسپرمی به تعدادی اسپرم مورد نیاز جهت درمان ناباروری دست یافت. در این راستا بسیاری بر این باورند که انجام TESE جهت مردان آروسپرم با غلظت بالای FSH غیر ضروری می باشد (۹). ظاهراً افزایش FSH سرم بیانگر آسیب شدید بیضه مانند سندرم سلول سرتولی و یا توقف اولیه اسپرماتوژنز می باشد (۹، ۵).

مطالعات اخیر در رابطه با انجام TESE جهت مردان مبتلا به آروسپرمی غیر انسدادی و درمان به روش ICSI تردیدهایی را در رابطه با گزارشات قبلی ایجاد نموده است. در حال حاضر، بنظر می رسد که نمی توان به اصل فوق (۹) بعنوان یک قانون کلی در درمان مردان مبتلا به آروسپرمی غیر انسدادی اکتفا نمود (۶-۵). در مطالعه ای آینده نگر Rothman و همکاران در افراد آروسپرم مشخص گردید که بیش از ۵۰٪ آنها دارای افزایش FSH بودند (۱۰). بنابراین، نمی توان میزان FSH را به تنهایی بعنوان یک فاکتور پیش بینی کننده عنوان نمود.

همچنین، در مطالعات اخیر Tournaye در آمریکا و Ezech در انگلستان مشخص کرد که در بیش از ۵۰٪ موارد آروسپرمی غیر انسدادی بدون توجه به میزان سطح هورمون FSH و اندازه بیضه، می توان اسپرماتوزوئید زنده را از بافت بیضه استخراج نمود (۷-۸). همچنین، Gilbaugh متوجه شد که ۴۸٪ از بیماران آروسپرم با غلظت FSH بیش از ۳۰ mIU/ml دارای اسپرم زنده در بیوپسی بیضه بوده و بقیه دارای سندرم سلول سرتولی بودند (۱۱). وی بیان نمود که بیوپسی

با میزان LH، اما میزان غیر طبیعی LH+FSH دارای رابطه معکوس با میزان غیر طبیعی هورمون تستوسترون داشت.

وضعیت پاتولوژی نمونه های بیوپسی بیضه در ۵۰ مورد افراد دچار آروسپرمی غیر انسدادی در جدول ۱، گزارش شده است. تمام بیماران دارای سندرم سلول سرتولی دارای LH+FSH غیر طبیعی بودند، اما ۴ نفر آروسپرمی با مشکل توقف روند اسپرماتوژنز نیز وضعیت هورمونی غیر طبیعی داشتند. با معاینه فیزیکی، حجم بیضه در دو گروه طبیعی و کوچک تقسیم شد که در ۵۴٪ موارد حجم بیضه طبیعی بود. حجم بیضه و ارتباط آن با وضعیت هورمونی در جدول ۲ مشخص شده است. بطور کلی، ۴ مورد LH+FSH بالا در افراد آروسپرمی با حجم بیضه طبیعی مشاهده گردید، اما افزایش هورمون FSH در ۱۶ نفر از مردان آروسپرمی با حجم بیضه کوچک مشاهده گردید.

بحث

امروزه، استخراج اسپرماتوزوئید با روش غیرتهاجمی TESE و انجام ICSI بعنوان یک روش درمانی مؤثر تلقی می شود که اولین تولد حاصل از این روش در سال ۱۹۹۴ گزارش گردید (۱). متأسفانه روش TESE نمی تواند در تمام موارد جهت مردان نابارور مبتلا به آروسپرمی غیر انسدادی تهیه اسپرم مؤثر واقع شود که این مسئله می تواند مشکلات روحی - روانی را برای زوجین بوجود آورد. بنابراین باید تلاش نمود تا با

هر چند آزمایش هورمونهای LH و تستوسترون حائز اهمیت است ولی نمی‌توان از آن بعنوان یک تست تشخیصی برای آگاهی وضعیت اسپرماتوژنز در مردان آروسپرم استفاده نموده (۱۲).

بطور کلی، نتایج این تحقیق همانند چندین گزارش اخیر مشخص نمود که غلظت FSH بالا در تمام موارد آروسپرمی نمی‌تواند مشخصه عدم وجود اسپرماتوزوئید در بافت بیضه باشد. جهت انجام TESE، باید وضعیت هورمونهای جنسی، تاریخچه ناباروری، گزارشات قبلی در پی انجام بیوپسی بیضه، و در نهایت اندازه حجم بیضه را مد نظر داشت تا از انجام TESE دارای نتیجه منفی کاسته شود. جالب توجه اینکه، اخیراً Balleca و همکاران از کشور اسپانیا با مطالعه خود بر روی ۱۷ مرد مبتلا به آروسپرمی غیر انسدادی بیان داشتند که با اندازه گیری هورمون اینهبین می‌توان وضعیت اسپرماتوژنز را پیش بینی نمود (۶). نتایج تحقیق آنها نشان داد که اینهبین تحت تاثیر سلولهای مراحل نهایی اسپرماتوژنز در داخل لوله های منی ساز بیضه تولید می‌شود. بنابراین، گر چه FSH نمی‌تواند وضعیت اسپرماتوژنز را بدرستی مشخص کند، ولی اینهبین نقش ارزنده ای را در این راستا ایفاء می‌کند.

تشکر و قدردانی

از زحمات خانم نسرين شکرریز جهت انجام تایپ این مقاله تشکر و قدر دانی می‌گردد.

بیضه را می‌توان در بیماران آروسپرم با غلظت FSH بالا براساس تشخیص متخصص امر انجام داد. البته باید توجه نمود که اگر غلظت FSH سرم بیشتر از سه برابر مقدار طبیعی باشد و بیضه ها نیز دچار آتروفی شده باشند، بیوپسی بیضه غیر ضروری و شاید انجام این کار وضعیت بافت بیضه را حتی وخیم تر سازد (۹).

نتایج مطالعه حاضر نیز بیانگر آن است که بعضی از اصول جاری در درمان ناباروری مردان آروسپرم بایستی مورد تجدید نظر مجدد قرارگیرد. از جمله اینکه، افزایش غلظت FSH همیشه بیانگر آتروفی اپی تلیوم ژرمینال نمی‌باشد، بلکه ممکن است در ناحیه ای از بافت بیضه روند اسپرماتوژنز فعال باشد. همچنین، باید در نظر داشت که جهت دستیابی به اسپرماتوزوئید ممکن است که از بیش از یک ناحیه بیضه عمل بیوپسی انجام شود. در ضمن، باید از دستکاری و عمل TESE در موارد آروسپرمی با بیضه آتروفی شده و یا دارای اندازه بسیار کوچک پرهیز نمود. یکی از مواردی که باید به آن توجه نمود، اندازه بیضه طبیعی مردان آروسپرم غیر انسدادی است. در این مطالعه مشخص شد که اکثر بیماران (۵۴٪) دارای اندازه بیضه طبیعی بودند که از این میان فقط در ۴ مورد FSH+LH غیر طبیعی مشاهده شد. این در حالیکه اکثر بیماران با بیضه کوچک دارای وضعیت هورمونی غیر طبیعی بودند. در این راستا، Ezech و همکاران به این نتیجه رسیدند که تمام افرادی که دارای بیضه کوچک می‌باشند، اندازه بیضه با افزایش هورمونی رابطه مستقیمی وجود ندارد (۷). علاوه بر این

References

- 1- Silber S.J., Nagy Z.P., Lui J., et al. Conventional *in vitro* fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. Hum Reprod. 1994; 9: 1705-9.
- 2- Silber S.J. Sertoli cell only revisited. Hum Reprod. 1995; 10: 1031-2.
- 3- Crafr I., Bennett V., Nichoson N. Fertilizing ability spermatozoa. Lancet. 1993; 342: 864.

- 4- Bergmann M., Behre H., Nieschlag E. Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clin Endocrinol.* 1994; 40: 133-6.
- 5- Martin – du-pan R.C., Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile. *Hum Reprod* 1995; 10: 1940-50.
- 6- Balleca J., Balasch J., Calafell J.M. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2000; 15:1734-38.
- 7- Ezeh U.I., Moore H.D., Cooke I.D. Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in men with azoospermia due to primary gornal failure. *Hum Reprod.* 1998; 13: 3066-76.
- 8- Tournaye H., Liu J., Nagy P.Z., et al. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod.* 1996; 11: 126-132.
- 9- Jarow J.P., Espeland M.A., Lipshulk L.I. Evaluation of the azoospermia patient. *J Urol.* 1998; 139(6): 1260-3.
- 10- Rothmen C.M., Sims C.A., Stotts C.L. Sertoli cell only syndrome. *Fertil Steril.* 1982; 38: 388-90.
- 11- Gilbargh J.H., Patel V.R., Turek P.J., et al. Testis biopsy findings in azoospermic patients with markedly elevated serum FSH. *J Urol.* 1997; 157(1): 144-6.
- 12- Rowe P.J., Comhaire F.H., Hargreave T.B., et al. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of infertile male. Cambridge Uni Press. 2000; 9: 28.