

دکتر محمدرضانوروزی و همکاران

بررسی شیوع اسپرماتوزنز کانونی با روش نمونه برداری چند کانونی در بیماران آزو اسپرم

نویسندگان: دکتر محمدرضا نوروزی^۱، دکتر حسن جمشیدیان^۲،
دکتر پرویز جبل عاملی^۳، دکتر منصور جمالی^۴، دکتر سید علی طاهری^۵

خلاصه:

۵۰٪ علل ناباروری مربوط به مرد (Male Factor) میباشد. انواع روشهای کمکی در باروری (ART) مانند IVF موجب انقلابی در درمان ناباروری در مردان اولیگوآستنواسپرم را بوجود آورده، در مردان آزو اسپرم استفاده از اسپرم حاصل از بیوپسی و انجام تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم به تخمک (ICSI) امید ایجاد باروری در این گروه رازنده نموده است (۱) و بیضه ها از نظر وجود اسپرماتوزنز هتروژن میباشد لذا وجود یک کانون منفی در بیوپسی بیضه دلیلی بر عدم وجود اسپرم در این بیضه نمی باشد به منظور اثبات این مدعا در یک مطالعه بررسی ۱۱۰ بیمار آزو اسپرم بیوپسی چند کانونه صورت گرفت و با در نظر گرفتن متغیرهای سن، اندازه بیضه، سابقه اوریون، سابقه واریکوسل، سابقه نمونه برداری قبلی، طول مدت ناباروری، تعداد نمونه های برداشته شده و نتایج آزمونهای هورمونی، بررسی پاتولوژی صورت گرفت، ۲۹/۱۶٪ از بیمارانی که در نمونه اول بیوپسی اسپرماتوزنیز یافت نشده بود در نمونه های بعدی اسپرماتوزنیز بالغ پیدا شد (۱۴ مورد از ۴۸ مورد مثبت).

بین اندازه بیضه FSH, LH با بافت اسپرماتوزنیز در نمونه برداری بعدی رابطه آماری پیدا شد، لذا توصیه به انجام نمونه برداری چند کانونه در نمونه برداری اول و یا انجام بیوپسی مجدد چند کانونه در مردان آزو اسپرمی که اندازه بیضه نرمال و FSH, LH کمتر از ۳ برابر طبیعی داشته و نمونه برداری اول بیضه آنان از نظر بافت اسپرماتوزنیز منفی بوده است، میشود.

کلیدواژه: ناباروری مردان، بیوپسی بیضه، اسپرماتوزنز کانونی، آزو اسپرم، بیوپسی چند کانونه

مقدمه:

در نیم قرن اخیر مبحث ناباروری در ارولوژی تغییرات زیاد و پیشرفتهای چشم گیری داشته است. در گذشته اصول درمان در زوجهای نابارور با تکیه بر مشکلات مربوط به زنان بوده است. اما با توجه به کشف ۵۰٪ علل ناباروری مربوط به مردان

و ابداع روشهای جدید مثل IVF انقلابی در درمان ناباروری رخ داده است. و بدین ترتیب مردان دچار آزو اسپرم میتوانند امید داشتن فرزندان بیولوژیک خود را در سرپرورش دهند. (۱)
به علت وجود مشکلات در درمان علل ناباروری و موفقیت استفاده از روشهای (ART) Assisted Reproductive Techniques

۱) استاد یار گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران بیمارستان امام خمینی «ره»
۲) استاد گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳) استاد گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴) پزشک عمومی
۵) مرکز تحقیقات باروری ولیمصر
- مرکز تحقیقات شیمیایی بنیاد جابازان

بررسی شیوع اسپرمتوزنز کانونی ...

در یک نمونه بیوپسی معمولاً ۱۰۰ تا ۲۰۰ مقطع توبولی دیده میشود. در هر توبول معمولاً همه مراحل اسپرمتوزنز وجود ندارد و یک موج خاص از سلولهای در حال بلوغ مشاهده میگردد. سلولهای اسپرمتوزنیک بایکدیگر ارتباطاتی دارند که تا اواخر بلوغ سلولی حفظ میگردد و عامل همزمانی در بلوغ آنها و ایجاد این موجها محسوب می شوند. در بسیاری از حیوانات فقط یک موج وجود دارد ولی در توبولهای انسان ۶ مرحله مشاهده میگردد به همین دلیل ممکن است در لام پاتولوژی یک بیضه نرمال در تمام توبولها اسپرم بالغ دیده نشود. لذا در یک بررسی کمی بهتر است تعداد زیادی از توبولها مطالعه شوند. کلاً در یک سیستم طبقه بندی باید اندازه و تعداد توبولها، ضخامت غشاء پایه، تعداد نسبی و نوع سلولهای ژرمینال، شدت فیروز انترستیسیل و وجود وضعیت سلولهای لیدیگ مشخص گردد. (۷، ۶، ۴).

تاریخچه :

تحقیقاتی در سال ۱۹۹۷ تحت عنوان ناهمگونی بافت شناسی بیضه های انسانی در مردان آزواسپرم توسط Ostad و همکاران در New York صورت گرفته است (۸).

در این مطالعه از بیضه ۱۷ مرد آزواسپرمیک غیر انسدادی بیوپسی باز بیضه صورت گرفته است. (بصورت گذشته نگر) بدین صورت که اگر در یک نمونه گیری از بیضه اسپرمی کشف نمی شد بیوپسی دیگری از یک مکان دیگر از همان بیضه صورت گرفت و نتیجه توسط همان پاتولوژیست اول خوانده شد. نتیجه ای که از این بررسی به عمل آمده بدینصورت بود که ۴۳ بیوپسی از ۲۱ بیضه (۲ بیوپسی از ۲۰ بیضه و ۳ بیوپس از یک بیضه) صورت گرفت، ناهمگونی (هتروژنیستی) بافت شناسی بیضه در ۳ تا از بیضه ها (۱۴٪) تأیید شد. از این میان ۲ تا از بیماران در بیوپسی اول اسکروز لوله ای داشته اند که در بیوپسی دوم اسپرمتوزنز موضعی کشف شد. بیمار سوم بطور اولیه سلول سرتولی تنها تشخیص داده شد که در بیوپسی بعدی اسپرمتوزنر موضعی

وجود هزینه های بالا اخیراً تمایل زیادی به کاربرد این روشها بدون توجه به عامل اولیه بیماری شده است به همین دلیل گاهی در تشخیص مسائل قابل برگشت مثل واریکوسل و عفونتها غفلت میشود. (۵ و ۲)

از طرف دیگر باید توجه داشت در گروهی از بیماران علت قابل درمانی برای ناباروری یافت نمی شود و در عده دیگری به علت سن بالا بررسی و درمانهای وقت گیر ممکن است باز دست دادن زمان همراه باشد که در این موارد استفاده از روشهای ART مسلماً آندیکاسیون پیدا می کند. انتظار می رود با پیشرفتهای بیشتر و کاهش هزینه ها در بسیاری بیماریهای برگشت پذیر نیز ARTS جای خود را باز کند.

در کلینیکهای ناباروری بسیار به بیماران دچار آزواسپرم والیگواسپرمی شدید برخورد میکنیم که تاچندی قبل در گروه بیماران غیر قابل درمان طبقه بندی می شدند یا پیشرفتهای جدید امکان درمان در این بیماران افزایش یافته است.

در بررسی بیماران آزواسپرمیک مهمترین تست برای افتراق انسداد از اختلالات Functional بیضه بیوپسی است بعلاوه وجود یا عدم وجود اسپرم در بیضه از نظر انجام تکنیکال IVF اهمیت بسزائی دارد به دلیل تعیین دقیق کمی و کیفی اختلالات هیستولوژیک بر اساس یک طبقه بندی استاندارد و مورد قبول همه پژوهشگران ضروری است متأسفانه هنوز روشی ابداع نشده و روشهای موجود بسیار وابسته به شخص می باشند. از طرف دیگر در یک بیوپسی معمولاً بیش از یک طرح هیستولوژیک دیده میشود که کار طبقه بندی را باز مشکلتر می کند امروز با اضافه شدن روشهایی مثل سیتولوژی، فلو سیتومتری و Image Analysis تفسیر نتایج بیوپسی از نظر کمی و کیفی دقیق تر شده است و کاربرد این روشها بخصوص در پیدا کردن کمترین تعداد سلولهای هاپلوئید برای ARTs میباشد از روش های جدید بیولوژی مولکولی مثل Insitu DNA hybridization در تشخیص انواعی از ناباروری که تاکنون ایدیوپاتیک نامیده میشد استفاده میگردد. (۳)

دکتر محمدرضانوروزی و همکاران

لذا توصیه شد که در بیماران ناباروری که علت ناباروری آنان سندرم کلاین فیلتر است بیوپسی بیضه برداشته شده و در صورت یافت اسپرم جهت تزریق داخل سیتوپلاسمی (ICSI) استفاده شود (۱۰).

مواد و روش بررسی:

این مطالعه بصورت یک مطالعه cross sectional بر روی بیماران آزو اسپرم نابارور مراجعه کننده به درمانگاه نازائی بیمارستان امام خمینی «ره» و درمانگاه IVF بیمارستان الوند صورت گرفته است و جهت مورد مطالعه بیماران آزو اسپرمی بوده که کاندیدای بیوپسی بیضه شده اند.

مطالعه بین ماههای اسفند ۷۸ تا پایان شهریور ۸۰ صورت گرفته است. از ۲۲۰ بیمار انتخابی جهت ورود به مطالعه تنها ۱۱۰ بیمار تا پیگیری نهائی طرح را همراهی نمودند، از این ۱۱۰ بیمار انتخابی در ۱۹ مورد سابقه بیوپسی قبلی از بیضه وجود داشته که تنها ۷ مورد مثبت از نظر وجود اسپرماتوئید گزارش شده بود، لیکن به دلایلی مانند طولانی بودن زمان انجام بیوپسی قبلی تغییر در اندازه بیضه، تغییر در اندازه سطح هورمونهای خونی (LH, FSH) کاندیدای بیوپسی مجدد شده بودند. قبل از انجام بیوپسی و پس از اخذ شرح حال سطح هورمونهای جنسی (LH, FSH, Prolactin, Serum Testosterone) مورد بررسی و حجم بیضه ها با اراکیومتر تعیین می گشت بیماران از نظر اندازه بیضه به سه گروه، بزرگ (>25cc) طبیعی (15-25cc) کوچک (<15cc) تقسیم میشدند سپس نمونه برداری چند کانونی حداقل دو نمونه از هر بیضه با روش کلاسیک نمونه برداری و تحت بیحسی موضعی صورت گرفتند و نمونه ها توسط یک پاتولوژیست واحد بطور شانسی از نظر انتخاب ظرف اول مورد بررسی قرار می گرفت. معیار مثبت بودن از نظر اسپرماتوئید یافت و گزارش اسپرماتوئید بالغ توسط پاتولوژیست بود.

مشخص شد این مطالعه نشان می دهد که بافت بیضه در تمام قسمتها یکنواخت نیست لذا در نمونه گیری تک کانونی امکان از دست دادن اسپرماتوئید موضعی وجود دارد لذا نمونه گیری چند کانونی جهت تهیه اسپرم، اگر در بیوپسی اولیه بدست آمده اسپرم وجود نداشته باشد توصیه می شود (۸).

مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۷ تحت عنوان بیوپسی تشخیصی یک طرفه یا دو طرفه بیضه توسط Plas و همکاران در استرالیا صورت گرفت. در این مطالعه که بیماران آزو اسپرمیک و الیگواسپرمی شدید کاندید بیوپسی دو طرفه بودند سن متوسط ۳۳ سال داشتند. نتایج هیستوپاتولوژی ۱۴۴ بیوپسی بیضه از ۷۲ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفت. بررسیها تفاوت بافت شناسی بیوپسی دو طرفه وجود اسپرماتوئید موضعی با اسپرماتوزو یا اسپرماتید را نشان داد در ۳۷۹٪ (n=۲۳) نفر اختلاف در بافت شناسی بیضه یافت شد هیستوپاتولوژی دو طرفه در ۶۸٪ یا ۴۹ نفر یکسان بوده است. در بیوپسی طرف راست در ۳۴٪ یا ۲۵ نفر و بیوپسی چپ ۲۷٪ یا ۲۰ نفر اسپرماتوزو وجود نداشت در ۲۶٪ یا ۱۹ نفر از بیوپسی طرف راست در ۲۲٪ یا ۱۶ نفر از بیوپسی سمت چپ اسپرماتید دیده نشد. لذا اگر فقط یک بیوپسی بیضه انجام گیرد اسپرماتوئید موضعی را در یکی از بیضه ها از دست خواهیم داد (در ۱۶ مورد یا ۲۲٪) در حقیقت تفاوت های هیستوپاتولوژی در یک سوم بیماران وجود دارد که باید بیوپسی های دو طرفه انجام شود (۹).

مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۸ توسط Dr.okada و همکاران در مردان نابارور با سندرم کلاین فیلتر در ژاپن صورت گرفت. از بین ۱۴۹ بیمار کلاین فیلتر که بین سالهای ۱۹۸۵ تا ۱۹۹۶ به کلینیک مراجعه نموده اند و آنالیز کروموزومی به وسیله FISH, G-banding (Fluorescence Insitu Hybridization) صورت گرفت. ۱۴۱ بیمار کروموزوم ۴۷ XXY و مابقی انواع موزائیسیم را دارا بودند.

اگر چه در اکثر موارد بیضه اسپرماتوزو را نشان نداد ولی در بافت بیضه یک بیمار با کروموزوم ۴۷ XXY و یک بیمار با کروموزوم ۴۶ XY/۴۷ XXY موزائیسیم اسپرماتوزو وجود داشت

طراحی و نگاره

جدول ۱-۱

جمع	اندازه بیضه			اسپرمتوزنز
	بزرگ	طبیعی	کوچک	
۴۸ %۱۰۰ %۴۳/۶	.	۳۸ %۷۹/۶ %۵۲/۸	۱۰ %۲۰/۸ %۲۴/۶	مثبت
۶۲ %۱۰۰ %۵۶/۴	۴ %۱/۵ %۱۰۰	۲۴ %۵۴/۸ %۴۷/۶	۲۴ %۳۸/۷ %۷۰/۶	منفی
۱۱۰ %۱۰۰ %۱۰۰	۴ %۱/۵ %۱۰۰	۷۲ %۶۵/۵ %۱۰۰	۳۴ %۳۰/۶ %۱۰۰	جمع

طول مدت ناباروری :

در بیماران مراجعه کننده از ۷۵ سال تا ۲۲ سال متغییر بوده و متوسط طول مدت ناباروری ۸۵ سال بوده است، تفاوت معنی داری در بین گروه های مثبت و منفی از نظر بافت اسپرم و طول مدت ناباروری مشاهده نشد ($PV > 0.05$).

سابقه وجود واریکوسل :

در ۱۲ بیمار سابقه وجود واریکوسل ترمیم شده مطرح بوده که در نیمی از این موارد (۶ مورد) در گروه مثبت و نیمی دیگر در گروه منفی قرار گرفتند. آزمون آماری chi-square اختلاف آماری معنی داری را در این رابطه نشان نداد.

بررسی اندازه بیضه :

نشان می دهد که ۳۰/۶٪ بیماران (۳۴ نفر) اندازه بیضه کوچک (< ۱۵cc)، ۶۵/۵٪ بیماران (۷۲ نفر) اندازه بیضه طبیعی (۱۵-۲۵cc) بیماران (۴ نفر) اندازه بیضه بزرگ، (> ۲۵cc)

آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده است که با $PV:0/05$ اختلاف آماری معنی دار نبوده است داشته اند.

جدول ۱-۲

جمع	گونه برداری بیضه از بیضه		اسپرمتوزنز
	نداشتند	داشتند	
۴۸ %۱۰۰ %۴۳/۶	۴ %۸/۴ %۴۵/۵	۷ %۱۴/۶ %۲۶/۸	مثبت
۶۲ %۱۰۰ %۵۶/۴	۵ %۸/۶ %۵۴/۹	۱۲ %۱۹/۴ %۲۶/۶	منفی
۱۱۰ %۱۰۰ %۱۰۰	۹ %۸/۷ %۱۰۰	۱۹ %۱۷/۳ %۱۰۰	جمع

جدول شماره ۱-۱ رابطه وجود یا عدم وجود اسپرم بر اساس اندازه بیضه را نشان می دهد. انجام آزمون آماری Chi-Square تفاوت معنی داری در رابطه با ارتباط اندازه بیضه و بافت

نتایج :
نتایج حاصل از بررسی نشان داد که متوسط سن بیماران ۳۳/۲ (۲۶/۲۰ تا ۴۰) سال بود که کمترین آنان مربوط به

مرد ۲۱ ساله و بیشترین مربوط به مرد ۵۱ ساله بوده است. تفاوت معنی داری از نظر سن بین گروههایی که در بیوپسی بیضه آنان اسپرمتوزنیز یافت شده و آنان که پیدا نشده است بدست نیامد. ($PV > 0.05$)

در مورد سابقه بیماری که می تواند روی اسپرمتوزنیز اثر بگذارد تنها در ۸ مورد سابقه اوریون یافت گشت که تفاوت معنی داری را در بین افراد با اسپرمتوزنیز مثبت و یا منفی نشان نمی داد.

جدول ۱-۳

جمع	FSH		اسپرمتوزنز
	نرمال	> نرمال	
۳۱ %۱۰۰ %۳۶/۹	۲۷ %۸۷/۱ %۵۲/۹	۴ %۱۲/۹ %۱۲/۱	مثبت
۵۳ %۱۰۰ %۶۳/۱	۲۴ %۴۵/۳ %۴۷/۱	۲۹ %۵۴/۷ %۸۷/۹	منفی
۸۴ %۱۰۰ %۱۰۰	۵۱ %۶۰/۷ %۱۰۰	۳۳ %۳۹/۳ %۱۰۰	جمع

از ۱۱۰ بیمار ۲۶ نفر FSH نامشخص بوده است. آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده که با $PV:0/05$ اختلاف آماری بطور واضح معنی دار بوده است.

شماره ۵۷

جدول ۴-۱

جمع	LH		اسپرماتوزنر کلی
	نرمال	> نرمال	
۳۱ %۱۰۰ %۳۶/۹	۲۷ %۸۷/۱ %۵۶/۲	۴ %۱۲/۹ %۱۱/۱	مثبت
۵۳ %۱۰۰ %۳۳/۱	۲۱ %۳۹/۶ %۴۳/۸	۳۲ %۶۰/۴ %۸۸/۹	منفی
۸۴ %۱۰۰ %۱۰۰	۴۸ %۵۷/۱ %۱۰۰	۳۶ %۴۲/۹ %۱۰۰	جمع

آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده است که با $PV: 0/05$ اختلاف آماری معنی دار نبوده است

در بررسی رابطه با سطح هورمونهای جنسی و بافت اسپرم، بررسی هانشان داد که از ۱۱۰ بیمار مورد بررسی در ۸۴ بیمار سطح LH, FSH و در ۶۶ بیمار سطح پرولاکتین و در ۷۱ بیمار سطح تستوسترون خون مورد بررسی قرار گرفتند که نتها رابطه معنی دار بین اسپرماتوزنر فعال و LH, FSH یافت شده است.

از ۱۱۰ بیمار ۲۶ نفر LH نامشخص بوده است

آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده که با $PV: 0/05$ اختلاف آماری بطور واضح معنی دار بوده است

جدول ۵-۱

جمع	پرولاکتین		اسپرماتوزنر
	نرمال	> نرمال	
۲۶ %۱۰۰ %۳۶/۴	۲۰ %۷۶/۹ %۴۷/۶	۶ %۲۳/۱ %۲۰	مثبت
۴۰ %۱۰۰ %۲۶/۶	۲۲ %۵۵ %۵۲/۴	۱۸ %۴۵ %۷۵	منفی
۶۶ %۱۰۰ %۱۰۰	۴۲ %۶۳/۶ %۱۰۰	۲۴ %۳۶/۴ %۱۰۰	جمع

از ۱۱۰ بیمار ۲۶ نفر FSH نامشخص بوده است.

آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده که با $PV: 0/05$ اختلاف آماری بطور واضح معنی دار بوده است.

از ۱۱۰ بیمار ۲۶ نفر LH نامشخص بوده است.

آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده که با $PV: 0/05$ اختلاف آماری بطور

سطح پرولاکتین ۴۴ بیمار از ۱۱۰ بیمار نامشخص بوده است

آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده که با $PV: 0/05$ اختلاف آماری معنی دار نبوده است واضح معنی دار بوده است.

جدول ۶-۱

جمع	اسپرماتوزنر در نمونه لول		اسپرماتوزنر کلی
	منفی	مثبت	
۴۸ %۱۰۰ %۴۳/۶۴	۱۴ %۲۹/۱۶ %۱۸/۴۲	۳۴ %۷۰/۸۴ %۱۰۰	مثبت
۶۲ %۱۰۰ %۵۶/۳۶	۶۲ %۱۰۰ %۸۱/۵۸	۰	منفی
۱۱۰ %۱۰۰ %۱۰۰	۷۶ %۶۹/۱ %۱۰۰	۳۴ %۳۰/۹ %۱۰۰	جمع

اسپرماتوزنر نشان میدهد ($P < 0/05$).

آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده که با $P < 0/05$ اختلاف آماری معنی داری بوده است.

در بررسی سابقه بیویسی قبلی از مجموع ۱۱۰ بیمار تحت بررسی ۱۹ بیمار سابقه نمونه برداری قبلی تک کانونه از بیضه داشته اند که تنها در ۷ مورد آنان اسپرماتوزنر یافت شده و در، آزمون آماری Chi-Square تفاوت معنی داری را در این رابطه نشان نمی دهد ($PV > 0/05$).

آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده که با $PV: 0/05$ اختلاف آماری معنی دار بوده است

جدول ۷-۱

جمع	اسپرماتوزنز در غونه اول		اسپرماتوزنز کلی
	منفی	مثبت	
مثبت ۴۸ %۱۰۰ %۴۳/۶۴	۱۴ %۲۹/۱۶ %۱۸/۴۲	۳۴ %۷۰/۸۴ %۱۰۰	مثبت
منفی ۶۲ %۱۰۰ %۵۶/۳۶	۶۲ %۱۰۰ %۸۱/۵۸	۰	منفی
جمع ۱۱۰ %۱۰۰ %۱۰۰	۷۶ %۶۹/۱ %۱۰۰	۳۴ %۳۰/۹ %۱۰۰	جمع

بحث و نتیجه گیری:

امروزه استفاده از ICSI و IVF در زوجهای نابارور به علت فاکتور مرد male factor برای ایجاد حاملگی بیولوژیک بصورت روش تثبیت شده در آمده است. در بیماران آزواسپرم که جهت انجام ICSI که لزوم استخراج اسپرم از بیضه وجود دارد، مهمترین مسئله توجه به هتروژن بودن بافت بیضه است

آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده که با $PV:0/05$ اختلاف آماری معنی دار بوده است

اگرچه نمونه برداری از بیضه روش خوبی در تشخیص پاتولوژی محسوب میشود ولی نمونه برداری تک کانونی نماینده وضعیت اسپرماتوزنز در کل پارانشیم نمی باشد. در این مطالعه به ارجحیت نمونه برداری چند کانونی نسبت به نمونه برداری تک کانونی پرداخته شده است.

سطح پرولاکتین ۴۴ بیمار از ۱۱۰ بیمار نامشخص بوده است. آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده است که با $PV:0/05$ اختلاف آماری معنی دار نبوده است.

● در مطالعه ماسن بیماران ارتباطی با اسپرماتوزنزیس موضعی نداشتند، که مطابق بررسیهای قبلی میباشد.

سطح تستوسترون ۳۹ بیمار از ۱۱۰ بیمار نامشخص بوده است. آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده است که با $PV:0/05$ اختلاف آماری معنی دار نبوده است.

● ارتباطی بین طول مدت ناباروری و اسپرماتوزنز وجود ندارد. به عبارتی با افزایش طول مدت ناباروری اسپرماتوزنز کاهش نمی یابد در مطالعه ما، حداقل مدت ناباروری ۷۵ سال و حداکثر ۲۲ سال بوده است

تعیین رابطه بین FSH و اندازه بیضه یک رابطه معنی دار بوده است. در بررسی نمونه های مثبت حاصل از بیوپسی نشان میدهد که اگر تنها به نمونه اول برداشته شده جهت بررسی پاتولوژیک اکتفا می شد ۲۹/۱۶٪ بیماران یعنی ۱۴ مورد از ۴۸ مورد بیمارانی که در نهایت و در نمونه برداری از کانونهای دیگر بیضه در آنها اسپرم یافت شد (و یا ۱۴ مورد از ۱۱۰ مورد کل بیماران که بیوپسی شده اند = ۱۲٪) از دست رفته تلقی می شدند. آزمون آماری اختلاف معنی داری را در این رابطه نشان میدهد.

● در مطالعه ما سابقه اوریون تاثیر روی اسپرماتوزنز نداشته است.

آزمون آماری مورد استفاده Chi-Square بوده که با $PV:0/05$ اختلاف آماری معنی دار بوده است

علت عدم تاثیر اوریون روی اسپرماتوزنز ممکن است به دلایل ذیل باشد:

۱- تعداد کم بیماران با سابقه اوریون مثبت. در مطالعه ما ۷/۴٪ از بیماران سابقه اوریون داشتند با این تعداد بیمار نمی شود قضاوت درستی روی تاثیر اوریون بر اسپرماتوزنز نمود.

آزمون آماری نتوانست اختلاف معنی داری در توزیع فراوانی اسپرماتوزنز در بیضه های راست و چپ در بیماران با اسپرماتوزنز مثبت را نشان دهد.

۲- نادرست بودن شرح حال بیماران، زیرا سابقه اوریون بر اساس گفته های بیمار در پرونده ذکر شده است.

بازرسی
۹۰
شماره ۸۳

۳- عقیمی از عوارض نادر اوریون می باشد هر چند آتروفی بیضه شایع است.

● در مطالعه ما واریکوسل روی اسپرماتوژنز تاثیر نداشته است

عدم تاثیر واریکوسل روی اسپرماتوژنز می تواند به دلایل زیر باشد:

۱- ۱۲ بیمار (۱۱٪) دارای سابقه واریکوسل بوده اند. به علت تعداد کم بیماران نمی شود قضاوت درستی کرد. از ۱۲ بیمار ۶ بیمار اسپرماتوژنز مثبت و ۶ بیمار اسپرماتوژنز منفی بودند.

۲- چون بیماران سابقه واریکوسل داشتند و هنگام نمونه برداری واریکوسل آنها درمان شده بود و هیچ یک از بیماران هنگام نمونه برداری واریکوسل نداشتند لذا اسپرماتوژنز می تواند با درمان واریکوسل برگشت پذیر باشد.

۳- ممکن است واریکوسل بدرستی تشخیص داده نشده باشد

● نمونه برداری قبلی از بیضه ها تاثیری روی اسپرماتوژنز در مطالعه ما نداشته است.

از بین ۱۹ بیماری که قبلا تحت بیوپسی بیضه قرار گرفته اند ۱۲ بیمار در نمونه برداری فعلی اسپرماتوژنز منفی و ۷ بیمار مثبت بوده اند.

۶۲ نفر از بیماران (۵۶/۳۶٪) دارای اسپرماتید مثبت بودند و ۴۸ نفر از بیماران یا ۴۲/۹۴٪ اسپرماتید منفی بودند. ۴۸ نفر از بیماران یا ۶۴/۴۳٪ اسپرماتوژنز مثبت بودند و ۶۲ نفر یا ۵۶/۳۶٪ دارای اسپرماتوژنز منفی بودند.

بر اساس یافته های بالا ۱۴ نفر یا ۱۲/۷۲٪ از بیماران اسپرماتوژنز منفی دارای اسپرماتید مثبت بودند با توجه به اینکه برای بیماران اسپرماتوژنز منفی این احتمال مطرح است که بتوان در آینده از برخی از انواع اسپرماتید برای لقاح مصنوعی استفاده نمود، لذا این شانس را میتوان به ۱۴ بیمار از ۶۲ بیمار اسپرماتوژنز منفی که اسپرماتید مثبت بودند داد که با استفاده از اسپرماتید بتوان احتمال باروری را در این

بیمار افزایش داد.

● در بررسی شیوع اسپرماتوژنز موضعی در ۱۱۰ بیمار آزواسپرم که تحت نمونه برداری چند کانونی (حداقل ۲ کانون و حداکثر ۶ کانون) قرار گرفته اند، برای بررسی شیوع اسپرماتوژنز یا در حقیقت اثبات غیر همگن بودن بافت بیضه نمونه اول که از ۱۱۰ بیمار در ۳۴ (۸/۳۰٪) مورد از بیماران اسپرماتوژنز بدست آمده است و ۷۶ (۶۹/۱٪) بیمار در نمونه برداری اول بدون اسپرماتوژنز بودند و در نهایت بعد از انجام تمام نمونه برداریها در ۴۸ نفر از بیماران یا ۴۳ (۴۳/۶۳٪) اسپرماتوژنز کشف شد و ۶۲ بیمار یا ۵۶ (۵۶/۳۶٪) اسپرماتوژنز منفی بودند

لذا اگر از هر بیمار تنها یک بیوپسی برداشته میشد ۱۴ نفر از بیماران را از دست میدادیم.

در حقیقت این مطالعه غیر همگن بودن بافت بیضه را تأیید می نماید و نشان میدهد که نمونه برداری چند کانونی بر نمونه برداری تک کانونی در دست یابی به اسپرماتوژنز ارجحیت دارد.

مطالعات دیگر در این زمینه:

مطالعه ای تحت عنوان هتروژنیسیته بافت شناسی بیضه در مردان آزواسپرم توسط Ostad و همکاران در سال ۱۹۹۷ در نیویورک صورت گرفته بدین صورت که ۴۳ بیوپسی از ۲۱ بیضه (۲ بیوپسی از ۲۰ بیضه و ۳ بیوپسی از یک بیضه) صورت گرفته که هتروژنیستی در ۳ تا از بیضه ها (۱۴٪) تأیید شد.

از این ۳ تا بیضه ۲ تا در بیوپسی اول اسکروز لوله ای داشتند و یکی سرتولی تنها که در بیوپسی دوم اسپرماتوژنز یافت شد (۸).

مطالعه ای دیگر در سال ۱۹۹۷ در استرالیا توسط Plas و همکاران انجام شد که ۱۴۴ بیوپسی از ۷۲ بیمار آزواسپرم انجام شد که در صورت انجام بیوپسی تک کانونی اسپرماتوژنز موضعی ۱۶ مورد یا ۲۲/۲٪ از دست می دادند (۹).

در مطالعه مانیز در صورت نمونه برداری تک کانونی، ۱۴ بیمار را از دست می دادیم. اندازه بیضه با اسپرماتوژنز یس در مطالعه ما ارتباط آماری معنی داری داشته است.

FSH بیش از ۳ برابر نرمال داشتند نیز اسپرماتوژنز کشف شد. لذا در بیماران با FSH بیش از ۳ برابر نرمال نیز توصیه به بیوپسی می شود.

از بین ۳۳ بیماری که FSH بیشتر از نرمال داشتند ۱۳ بیمار یا ۳۹/۳٪ دارای FSH ۳ برابر یا بیش از ۳ برابر نرمال داشتند. و از بین این ۱۳ بیمار ۱۱ بیمار یا ۸۴/۶٪ اسپرماتوژنز منفی بوده اند و ۲ بیمار یا ۱۵/۴٪ بیماران اسپرماتوژنز مثبت بوده اند.

● بین LH و اسپرماتوژنز نیز اختلاف آماری بطور واضح معنی دار بوده است.

در ۸۹٪ از بیماران دارای LH بالاتر از نرمال اسپرماتوژنز کشف نشد و ۱۱٪ بیماران با LH بیشتر از نرمال اسپرماتوژنز داشته اند.

در بیماران با LH نرمال: ۵۶٪ اسپرماتوژنز مثبت و ۴۴٪ اسپرماتوژنز منفی بوده اند. در مورد LH، ۴ بیمار یا ۱۷/۱٪ دارای LH بیش از ۳ برابر نرمال بوده اند که چهار بیمار اسپرماتوژنز منفی بوده اند.

● بین سطح سرمی پرولاکتین و اسپرماتوژنز در مطالعه ما اختلاف آماری معنی داری دیده نشد هر چند از نظر عددی اکثر بیماران با سطح سرمی پرولاکتین بیشتر از نرمال در گروه اسپرماتوژنز منفی قرار گرفته اند.

از ۲۴ بیماری که پرولاکتین بیشتر از نرمال داشته اند ۷۵٪ اسپرماتوژنز منفی بوده اند و ۲۵٪ اسپرماتوژنز مثبت بوده اند. بین تستوسترون و اسپرماتوژنز اختلاف آماری معنی دار نبوده است. اینجانب از نظر عددی ۸۰٪ بیماران با تستوسترون بیشتر از نرمال اسپرماتوژنز منفی بودند و ۲۰٪ با تستوسترون بالاتر از نرمال اسپرماتوژنز مثبت (هر چند تعداد کل بیماران که تستوسترون بالاتر از نرمال داشته اند ۵ نفر بوده است و به علت تعداد کم نمی شود قضاوت درستی انجام داد) از ۶۶ بیماری که تستوسترون نرمال داشتند ۶۱٪ اسپرماتوژنز منفی و ۳۹٪ اسپرماتوژنز مثبت بودند از بین سطح سرمی فاکتورهای FSH, LH, PRO, TEST آنها FSH با اندازه بیضه رابطه معنی داری

از ۳۴ بیمار که اندازه بیضه کوچکتر از طبیعی داشتند، ۲۴ بیمار اسپرماتوژنز منفی بودند. و از ۴ بیمار که بیضه بزرگتر از نرمال داشتند، هر ۴ بیمار اسپرماتوژنز منفی بودند به عبارتی با کوچکتر یا بزرگتر شدن بیضه ها اسپرماتوژنز کاهش می یابد.

بیضه های آتروفیک (۳۴ بیمار) در ۲۴ بیمار یا ۷۱٪ فاقد اسپرم بودند و در ۲۹٪ دارای اسپرماتوژنز بودند و بیضه های نرمال در ۵۴٪ موارد اسپرماتوژنز داشته اند.

چون در بیضه های آتروفیک نیز احتمال دست یابی به اسپرماتوژنز وجود دارد لذا در بیماران با بیضه های کوچکتر از نرمال نیز توصیه به بیوپسی از بیضه ها می شود. مطالعه دیگر نیز به رابطه اندازه بیضه و اسپرماتوژنز اشاره نموده اند (۱۱ و ۱۲).

● بیضه های چپ و راست از جهت وجود اسپرماتوژنز در این مطالعه تفاوتی نداشتند بر اساس فرضیه نیز انتظار داشتیم تفاوتی بین بیضه چپ و راست دیده نشد.

مطالعه ای در این زمینه که بیضه چپ و راست را از جهت وجود اسپرماتوژنز در بیماران آزواسپرم مقایسه نماید یافت نشد.

● فاکتور مهم دیگر سطح سرمی FSH هست که در مطالعه ما رابطه معنی داری بین FSH و اسپرماتوژنز وجود دارد. هر چند تاچندی قبل مقادیر بالاتر از ۳ برابر نرمال FSH به معنی عدم وجود اسپرم در بیضه ها تلقی می شد اما FSH بطور ۱۰۰٪ قادر به پیش بینی نتیجه هیستولوژیک نبوده لذا بر اساس سطح سرمی FSH نمی توان بیماران را از امکان بررسی بیشتر محروم نمود. در برخی مطالعات، نرمال بودن FSH دلیل حتمی وجود اسپرماتوژنز است (۳) و رابطه قوی بین اسپرماتوژنز و FSH دیده می شود (۱۲). ولی در اغلب مطالعات FSH از قدرت کافی برای پیش بینی نتیجه پاتولوژی برخوردار نیست (۱۳، ۱۴، ۱۵).

در مطالعه ما نیز در ۱۲/۱۲٪ (۴ بیمار) از بیماران دارای FSH بیشتر از نرمال اسپرماتوژنز کشف شد و در ۴۷٪ بیماران با FSH نرمال اسپرماتوژنز دیده نشده است. در ۱۵/۴٪ از بیماران که

تحت نمونه برداری تک کانونی قرار می گیرند بعلت هتروژن بودن بافت بیضه نمونه برداری چند کانونی جایگزین نمونه برداری تک کانونی گردد تا احتمال دست یابی به اسپرماتوژنز افزایش یابد.

(۲) توصیه می شود بیمارانی که علت آزو اسپرمیا در ایشان کلاین فیلتر بوده است نیز تحت نمونه برداری از بیضه قرار گیرند.

(۳) می توان در بیماران آزو اسپرم با هر مقدار سطح سرمی FSH بیوپسی از بیضه صورت گیرد. زیرا FSH به تنهایی قادر به پیش بینی اسپرماتوژنز در بیضه نخواهد بود.

(۴) توصیه می شود در بیماران آزو اسپرم با بیضه های کوچک به منظور تعیین تکلیف قطعی بیمار نیز بیوپسی بیضه صورت گیرد، زیرا اندازه بیضه نیز همانند FSH بطور ۱۰۰٪ قادر به پیش بینی اسپرماتوژنز بیضه نخواهد بود.

داشته است که مطابق مطالعات قبلی بوده است (۱۶).

از میان این ۱۱۰ بیمار آزو اسپرم که تحت نمونه برداری قرار گرفتند یک بیمار کلاین فیلتر بوده با کروموزوم ۴۷XXY از این بیمار دو بیوپسی برداشته شده که نمونه اول فاقد اسپرم بوده و در بیوپسی دوم اسپرماتوژنز یس یافت شد.

مطالعه ای در سال ۱۹۹۸ توسط دکتر Okada و همکاران در مردان نابارور با سندرم کلاین فیلتر صورت گرفته است از بین ۱۴۹ بیمار کلاین فیلتر ۱۴۴ بیمار کروموزوم ۴۷XXY، و مابقی انواع موزائیسیم را دارا بوده اند در بافت بیضه یک بیمار با کروموزوم ۴۷XXY و یک بیمار با کروموزوم ۴۶XY/۴۷XXY موزائیسیم اسپرماتوزو وجود داشت (۱۰).

نتیجه گیری:

(۱) توصیه می شود بیماران آزو اسپرمی که بعلت ناباروری

References:

- 1) Paul. Turek, Imokcha: Systematic Fine-Needle Aspiration of the testis: Correlation to Biopsy and Results organ Mapping for Mature sperm in Azoospermic Men, Adult urology, 1997, 748-49.
- 2) Mark sigman, stuart S. Howards (patrick c. walsh) in: campbell's urology seventh Edition WB Saunders company USA: 1998, 1287-1330.
- 3) MICHAEL COBARN; Edward. (D. Kimlary lipshaltz) in: in fertility in the male 3rd Edition Mosby, NSA: 1997 216-246.
- 4) Smiths General urology fourteen Edition Edited by Emila Tongho MD & Jackur Mc Ainch MD Copyright c 1995 by Afletional lamy.
- 5) Current, obstetric & gynecologic. Diagnosis & Treatment by (Martin L. Porlnall) 7nd Ed Copynght c 1991 by Appleton & lany.
- 6) compbell's urology (Edited by) Patrick O. Walls (etal) - 7th ed copyright c 1998.
- 7) Current surgical Diagnosis & Treatment Edited by

laurenc W way 8th Edition - copy Right c 1998 by Appleton & lang.

8) Hetrogenicity of human testis histology incidence and implication for Azoospermic men Michael ostad Presented by Dr ostad New York 1997 AUA Meeting

9) Unilateral and Bilatral diagnosis testicular biopsy in the area of Ics1 Austria Presented by DR Plas 1998 AUA Meeting (Abstract) .

10) Kin felters syn in male infertility clinic Japan Perseneted by D Okada 1998 AUA Meeting .

11) Testicular systematic Fine needle aspiration biopsy corrolation org mapping for sperm in infertile men (Preseted by Dr Turek) 1997 AUA Meeting .

12) Y.F. Dajani, Z. Kilami? Role of testicular fine needle Aspiration in the Diagnosis of Azoospermia? International Journal of Andrology, 1998, 27: 295-300.

13) C. Foresta; A. Ferlin . ?Diagnostic and clinical fetures in azoospermia: clinical Endocrinology - oxf. 1995 . nov 43(5): 537-43 (Abstract).

14) E Bar-on ; D.b.Weiss: The Relation Ship Between Plasma levels of Gonadotropins , Androgens. And Prolactin in Azoospermic men with their testicular spormatologenic Pattern. Fertility sterility 1995 Nov, 64(5): 1043-

15) SP.Yad av; Mgepal: Comparative Evalation of neddle Aspiration Cytology and Biopsy of testis in Diagnosis of Male infertility? Indian Me: Assoc, 1997 may, 5(5) 121-30,134(Abstract).

۱۶- پایان نامه: سیروس، علمی، مقایسه کارآیی FNA و بیوپسی بیضه در آرواسپرم. دوره تخصصی ارولوژی، دانشکده پزشکی تهران، ۱۳۷۲.

سندرم استیونس جانسون ناشی از مصرف لاموتریزین

۱- عوارض پوستی از جمله شایعترین عوارض لاموتریزین می باشند که معمولاً طی ۸-۲ هفته پس از شروع مصرف بروز می نمایند ولی به ندرت ممکن است پس از دوره های طولانی مدت، به عنوان مثال ۶ ماه پس از شروع مصرف نیز رخ دهد. لذا امکان بروز عارضه پوستی ناشی از مصرف این دارو در تشخیص افتراقی راشهای جلدی همواره باید در نظر گرفته شود.

۲- از آنجایی که امکان تشخیص راشهای خفیف از راشهای پیش رونده و تهدید کننده حیات وجود ندارد، با مشاهده اولین علائم راش مصرف دارو باید قطع گردد.

۳- مرگ در اثر عوارض پوستی ناشی از مصرف لاموتریزین در مراجع گزارش شده است.

۴- کارآیی و ایمنی لاموتریزین در کودکان زیر ۱۶ سال به جز سندرم Lennox-Gastaut به اثبات نرسیده است. سن زیر ۱۶ سال به عنوان فاکتور مستعد کننده در جهت افزایش خطر بروز راشهای خطرناک مطرح می باشد.

۵- میزان بروز راش های خطرناک در اثر مصرف همزمان لاموتریزین و والپروئیک اسید به شدت افزایش می یابد زیرا والپروئیک اسید موجب افزایش غلظت پلاسمایی لاموتریزین به بیش از دو برابر حد معمول می گردد.

۶- به منظور پیشگیری از بروز عوارض پوستی شدید، توصیه می گردد مصرف لاموتریزین با مقادیر اندک آغاز گشته به تدریج افزایش یابد و از تجویز مقادیر مصرف بالا در ابتدای درمان خودداری گردد.

۷- خطر بروز عوارض پوستی در زنان بیشتر از مردان گزارش شده است.

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها

دفتر تحقیق و توسعه - معاونت غذا و دارو

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

Abstract

Detecting of focal spermatogenesis by using multifocal testicular biopsy in Azospermic patients

Autors: M.R. Nowroozi¹, H.jamshidian², P. Jabalameli³, M.Jamali⁴, A. Taheri⁵

Male factor is the cause in 50% of infertility. Recently, the ART such as IVF has led to a revolution in treatment of oligoasthenospermia. In azospermia ICSI with the sperm extracted from biopsy of the testes, has reached to a great value in fertility (1), (2).

Testis are heterogeneous, considering spermatogenesis, so, a negative focus in the first trial of biopsy, does not correlate with the absence of sperm. To prove this pretension, we evaluated 110 cases of azospermia with multiple biopsies considering, the age, size of testes, past history of mumps, varicocele, previous biopsies, duration of infertility, the number of biopsy particles, and hormonal lab assessments.

In 29.16% of the cases, who had negative biopsy in the first trial, employing multiple biopsy sites, we found positive mature spermatozoa (14 of 48 cases).

There was a statistical correlation between LH, FSH, of serum and presence of spermatozoa. Our recommendation is to perform, the multiple biopsy in the first attempt, and also re-biopsy the negative cases, when the size of testis is normal and the FSH, LH level is less than 3 times of normal range.

Key words: Male Infertility, Testis Biopsy, Focal spermatogenesis, Azospermia Multifocal Biopsy

1, 2) Assistant Professor, Dept. of Urology, Imam Khomani Hospital, Tehran University of Medical Sciences,

3) Professor of Urology, Tehran University of Medical Sciences,

4) Professor of Pathology, Tehran University of Medical Sciences,

5) General Physician