مقدمه

عوامل متعددی در بروز ناباروری مؤثر می‌باشند که به طور کلی به دو دسته علل مردانه و زنانه تقسیم می‌شوند. ۳۰ ٪ این عوامل مربوط به علل مردانه است که اکثراً منجر به اختلال در روند اسپرماتوژنز می‌گردند (۱). فاکتورهای متعددی در ایجاد ناباروری مردان دخیل هستند که یکی از آنها افزایش تعداد ماست سل‌ها در بیضه مردان نابارور و ایجاد فیبروز در اطراف لوله‌های سمینیفروس می‌باشد(۲،۳). ماست سل‌ها از سلول‌های بافت همبند هستند که با تولید و ترشح واسطه‌های شیمیائی در ایجاد التهاب مزمن، فیبروز و افزایش حساسیت نقش دارند(٤،٥).

مطالعاتی که روی بافت بیضه انجام شده است نشانگر حضور ماست سل‌ها در بافت همبند این عضو می‌باشد(۳) که براساس محل قرارگیری آنها دارای دو زیر گروه ماست سل‌های بینابینی و پری توبولار می‌باشند. در مقایسه با ماست سل بینابینی، ماست سل پری توبولار به لوله‌های سمینیفروس نزدیکتر بوده و تعداد آنها کمتر از ماست سل‌های بینابینی می‌باشد (٦،۷). در بیضه مردان نابارور افزایش قابل ملاحظه‌ای در تعداد هر دو نوع ماست سل دیده می‌شود(۲،۸) اما نسبت افزایش ماست سل‌های پری‌توبولار بیشتر از ماست سل‌های بینابینی می‌باشد(٦،۷). این افزایش منجر به کموتاکسی فیبروبلاستها و القاء سنتز کلاژن ودر نهایت فیبروز پری‌توبولار می‌گردد(۳،۹). این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که افزایش تعداد ماست سل‌ها در بافت بیضه در پاتوفیزیولوژی ناباروری ناشناخته مردان نقش دارد و احتمالاً استفاده از ماست سل بلاکرها از جمله کتوتیفن که با بلوکه کردن گیرنده H_1 در سطح ماست سل‌ها مانع از رهائی هیستامین و مواد وازواکتیو دیگر از این سلولها می‌گردد، می‌تواند در درمان ناباروری ناشناخته مردان موثر باشد. درمان‌های داروئی که براساس اختلالات پایه برای مردان نابارور در نظر گرفته می‌شود شامل آنتی بیوتیک‌ها، کورتیکوستروئیدها، کالیکرئین وماست سل بلاکرها است(۱۰). نظریه درمان اختلالات باروری مردان با ماست سل بلاکرها بر پایه مشاهده افزایش تعداد ماست سل‌ها در بیضه این افراد می‌باشد(۲).

در همین راستا Schill و همکاران در سال ۱۹۸٦ اثر مثبت کتوتیفن از دسته داروئی ماست سل بلاکرها را برروی پارامترهای اسپرمی در مردان اولیگواسپرم بعد از ۳ ماه درمان گزارش کردند(۱۱). همچنین استفاده از داروی ترانیلست[1] از دسته داروئی فوق به مدت ۳ ماه منجر به ظهور اسپرم در انزال مردان آزوسپرمی گردید(۱۲)؛ اما استفاده از داروی فگزوفنادین[2] به عنوان ماست سل بلاکر تاثیری بر روی پارامترهای اسپرمی نداشت(۱۳).

در مطالعه حاضر تاثیر داروی کتوتیفن بر روی پارامترهای اسپرمی، کروماتین هسته اسپرم و همچنین سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون ٤٥ و ۹۰ روز پس از درمان در مردان نابارور با علت ناشناخته بررسی شده است. لازم به ذکر است که این دارو مدتهاست که جهت درمان ناباروری توسط پزشکان تجویز می‌شود و هدف از این مطالعه فقط بررسی تاثیر آن می‌باشد.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت آینده‌نگر بر روی ٦٥ مرد نابارور با علت ناشناخته، با میانگین سنی۵/۹٦۲ ± ۳۱ سال که میانگین طول مدت ناباروری آنها ٤/۰۷۳ ± ٤/٥ سال بود و در بین مراجعه کنندگان به مرکز باروری ونابارویری اصفهان انجام شد. این افراد ابتدا توسط اورولوژیست از نظر بیماری‌های اوروژنیتال مثل هیدروسل، کریپتوکیدیسم، واریکوسل، ارکیت و.... بررسی شدند و در صورت نداشتن مشکل جراحی،

1 - Tranilast
2- Fexofenadine

Archive of SID
www.SID.ir

طبیعی بودن سطح سرمی هورمون‌های FSH ،LH و تستوسترون خون و همچنین عدم وجود فاکتور ناباروری زنانه در همسرانشان طبق نظر پزشک مربوطه کاندید مصرف داروی کتوتیفن (Novartis, Switzerland) شدند. این دارو با دوز ۱ *mg* دو بار در روز به مدت ۳ ماه به این افراد تجویز شد و نمونه سیمن قبل از درمان، ٤٥ و ۹۰ روز بعد از درمان جمع‌آوری شد. همچنین آزمایش خون بعد از ۳ ماه درمان جهت بررسی هورمون‌های مذکور انجام گرفت.

مراحل آماده سازی اسپرم: نمونه‌های سیمن بعد از ٤-۳ روز خودداری از مقاربت توسط بیماران جمع‌آوری گردید و بخشی از آن جهت آنالیز روتین سیمن و باقیمانده برای ارزیابی مورفولوژی اسپرم و کروماتین هسته اسپرم استفاده شد.

آنالیزمایع منی:

الف- بررسی تعداد و تحرک اسپرم و حجم مایع منی: برای بررسی تعداد و تحرک اسپرم و حجم مایع منی از استانداردهای WHO[1] استفاده گردید. طبق این استانداردها حجم طبیعی مایع منی ۲*ml* یا بیشتر در هر انزال، تعداد طبیعی اسپرم ۲۰ میلیون یا بیشتر در هر میلی‌لیتر مایع منی یا ٤۰ میلیون در هر انزال و درصد طبیعی تحرک ۵۰٪ یا بیشتر می‌باشد(١٤). جهت تعیین حجم سیمن از پیپت پاستور متصل به سرنگ استفاده شد. برای محاسبه تعداد اسپرم ۱۰ *µl* مایع منی بر روی لام نئوبار گذاشته و توسط عدسی شیئی ٤۰× در ١٦ خانه تعداد اسپرمها شمارش شد و بدین ترتیب تعداد اسپرم در هر سانتی‌متر مکعب به دست آمد. همچنین جهت به دست آوردن میزان تحرک اسپرم یک قطره مایع منی بر روی لام گذاشته و با عدسی شیئی٤۰× و با استفاده از شمارشگر تعداد ۱۰۰ اسپرم در چند فیلد بررسی و درصد اسپرم‌های متحرک و غیرمتحرک به دست آمد (لازم به ذکر است که در کل مطالعه تمام پارامترها از جمله تحرک توسط یک فرد با مهارت لازم بررسی گردید).

ب- ارزیابی مورفولوژی اسپرم: مایع سیمن دو بار با محلول PBS به مدت ۱۰ دقیقه با دور *g* ۳۰۰ سانتریفوژ شد و سپس اسمیر تهیه و با روش پاپانیکولا رنگ‌آمیزی گردید(۱۵). مورفولوژی اسپرم طبق معیار Strict Criteria ارائه شده توسط Kruger ارزیابی گردید وبه طور خلاصه براساس این معیار اسپرمی طبیعی در نظرگرفته شد که دارای سر بیضی با محیط صاف، طول *µm* ٦-۵، قطر *µm* ۳/۵-۲/۵، میزان آکروزوم ۷۰-۳۰٪ اندازه سر اسپرم و فاقد آنومالی در ناحیه گردن و دم باشد(١٦).

ارزیابی کمبود پروتامین اسپرم (رنگ‌آمیزی CMA_3[2]): مایع منی شستشو داده شده، در محلول کارنوی (متانول، اسیداستیک گلاسیال به نسبت ۳:۱) در دمای ٤^oC به مدت ۵ دقیقه ثابت شد. پس از تهیه اسمیر از نمونه‌های تثبیت شده، رنگ‌آمیزی CMA_3 با ۱۰۰ *µl* محلول CMA_3 با غلظت ۰/۲۵ *mg/ml* در بافر مکالوین (۷ *ml* اسیدسیتریک ۰/۱*M* + ۳۲/۹*ml* $7H_2O+Na_2HPO_4$ با مولاریته ۰/۲*M* و pH=۷ که حاوی ۱۰*mM* $MgCl_2$ است) به مدت ۲۰ دقیقه انجام گرفت و سپس با بافر گلیسرول(حجم مساوی از بافر مکالوین با گلیسیرین) مونت گردید. با استفاده از میکروسکوپ فلوئورسنت (Nikon, Japan) توسط عدسی شیئی ۱۰۰ × در همان روز ۲۰۰ اسپرم شمارش شد. درصد اسپرم‌های با رنگ زرد درخشان CMA_3 مثبت (اسپرم دارای کمبود پروتامین) و اسپرم‌های با رنگ زرد تیره CMA_3 منفی (اسپرم طبیعی) محاسبه گردید(۱۷).

ارزیابی وجود هیستون اضافی در هسته اسپرم (رنگ‌آمیزی آنیلین بلو) : از مایع سیمن شستشو داده شده اسمیر تهیه و با استفاده از محلول گلوتار آلدئید

1- World Health Organization

2- Chromomycin A3

Archive of SID
www.SID.ir

۳٪ در بافر فسفات (NaH_2PO_4 ۱٤ml با مولاریته ۰/۲M حـــــاوی $Na_2HPO_4$۳٦ml دارای مولاریتـــــه ۰/۲M و۷/۲=pH) نمونه ثابت شد. سپس با قراردادن لامها درمحلول رنگ آنیلین‌بلو ۵٪ (۵g آنیلین‌بلو در ۱۰۰ml اسید استیک ٤٪) رنگ‌آمیزی به مدت ۱۰ دقیقه صورت گرفت. سپس با شستشو در آب جاری، آب‌گیری در الکل‌های صعودی و شفاف کردن در گزیلل با چسب انتلان مونت شد و پس از ۲٤ ساعت با استفاده از میکروسکوپ نوری(Olympus, Japan) با عدسی شیئی ۱۰۰ × در هر لام ۲۰۰ عدد اسپرم بررسی شد و درصد اسپرم رنگ نگرفته امتیاز[1] صفر و رنگ گرفته (بخشی رنگ گرفته امتیاز ۱ و یا تماماً رنگ گرفته امتیاز ۲) محاسبه گردید(۱۸). لازم به ذکر است که تمام مواد مصرفی در این مطالعه از شرکت Merck آلمان تهیه شد به جزء CMA_3 که تولید شرکت سیگما آمریکا بود.

نتایج به دست آمده با آزمون آماری Paired Samples t- student test و با استفاده از نرم افزار SPSS-10 تحلیل و بررسی شدند.

نتایج

از ٦۵ نفر افرادی که مورد مطالعه قرار گرفتند ٤۱ نفر از آنها به دلایل مختلفی از ادامه درمان منصرف شدند و از ۲٤ نفر باقیمانده همسران ٤ نفر، یک مورد قبل از٤۵ روز درمان (گروه اولیگواسپرم) و ۳ مورد قبل از ۹۰ روز درمان (یک مورد گروه اولیگواسپرم و دو مورد دیگر از گروه غیر اولیگواسپرم) حاملـه شدند و بنابراین درمان را ۹۰ روز ادامه ندادند و فقط۲۰ مورد دارو را به مدت۳ ماه مصرف کردند. بیماران به دو گروه اولیگواسپرم با تعداد اسپرم کمتر از$۱۰^٦ \times ۲۰$ در میلی‌لیتر مایع سیمن و یا کمتر از ٤۰ میلیون در هر انزال به تعداد ۱۰ مورد و ۱٤ مورد بیمار غیراولیگواسپرمی با تعداد اسپرم بیشتر از این حد تقسیم شدند و میانگین پارامترهای سیمن شامل حجم سیمن، تعداد اسپرم، تعداد کل اسپرم، درصد تحرک اسپرم، درصد اسپرم با سر طبیعی، درصد اسپرم با مورفولوژی طبیعی، درصد اسپرم با کمبود پروتامین(CMA_3 مثبت) و درصد اسپرم با هیستون طبیعی (آنیلین‌بلو منفی) در هر دو گروه در روزهای ٤۵ و۹۰ پس از درمان نسبت به قبل از درمان مقایسه گردید.

نتایج جدول شمارهٔ ۱ نشان می‌دهد که در گروه اولیگواسپرم میانگین حجم سیمن در ٤۵ روز پس از درمان افزایش معنی‌داری نسبت به قبل از درمان داشت (P=۰/۰۰٦)؛ اما مصرف این دارو تاثیر معنی‌داری برروی پارامترهای تعداد اسپرم، تعداد کل اسپرم، درصد تحرک و مورفولوژی طبیعی اسپرم و همچنین کیفیت کروماتین هسته اسپرم در روز ٤۵ درمان نداشت. مصرف داروی کتوتیفن در گروه اولیگوسپرم بعد از ۹۰ روز درمان تاثیر معنی‌داری بر روی تعداد اسپرم نداشت؛ اما منجر به افزایش معنی‌دار حجم مایع منی (P=۰/۰۰۵) و تعداد کل اسپرم گردید (P=۰/۰٤۸). همچنین در درصد تحرک اسپرم در گروه اخیر در ۹۰ روز بعد از درمان کاهش معنی‌داری مشاهده شد (P=۰/۰۲۵).

در مورد مورفولوژی اسپرم مصرف این دارو باعث افزایش معنی‌دار درصد اسپرم با مورفولوژی طبیعی(P=۰/۰۰۲) و اسپرم با سرطبیعی (P=۰/۰۰۱) پس از ۹۰ روز درمان نسبت به قبل از درمان گردید.

با توجه به نتایج جدول شمارهٔ ۱ مصرف داروی کتوتیفن باعث افزایش معنی‌دار درصد اسپرم با میزان هیستون طبیعی گردید(P=۰/۰۳۳)؛ اما تاثیری بر روی کمبود پروتامین نداشت.

با توجه به نتایج جدول شمارهٔ ۲ در بیماران غیراولیگواسپرم نابارور میانگین تعداد اسپرم در٤۵ روز پس از درمان نسبت به قبل از درمان کاهش

1- Score

Archive of SID
www.SID.ir

جدول۱- میانگین پارامترهای مایع سیمن و بلوغ هسته اسپرم قبل از درمان، ۴۵ و ۹۰ روز پس از درمان در مردان نابارور اولیگواسپرم مراجعه کننده به مرکز باروری و ناباروری اصفهان سال ۱۳۸۲

زمان / پارامترهای اسپرم	قبل از درمان M ±SD	روز ۴۵ درمان M ±SD	روز ۹۰ درمان M±SD	P-Value قبل و ۴۵ روز پس از درمان	P-Value قبل و ۹۰ روز پس از درمان
تعداداسپرم (*million/ml*)	۳/۳۰±۲/۷	٤/٤٦±٤/٨	٦/٧٥±٨/٢	۰/۲۳۳	۰/۱۰۵
تعدادکل اسپرم (*million/ejaculate*)	۷/۸۰±٦/۷	۷/۲۹±۷/۷	۲۰/٦۲±۱۸/٦	۰/٦۸۲	۰/۰٤۸
حجم مایع منی (*ml*)	۲/۸۰±۱/۱	۱/۸۰±۰/۷	٤/۰۰±۱/۰	۰/۰۰٦	۰/۰۰۵
تحرک اسپرم (٪)	۵۱/۰۰±۹/٦	٤۲/۰±۱۹/۰	٤۵/۰۰±٦/۵	۰/۲۹۷	۰/۰۲۵
اسپرم با مورفولوژی طبیعی (٪)	۵/۰۰±۳/۷	۷/۰۰±۷/۵	۱۱/۵۰±۱۰/۹	۰/۲۲۱	۰/۰۰۲
اسپرم با مورفولوژی سر طبیعی(٪)	۷/۰۰±۵/۸	۱۰/۲۰±۹/۵	۱۸/۵۰±۱۲/۲	۰/۰۵۹	۰/۰۰۱
اسپرم با کمبودپروتامین (٪)	۲۵/٦۰±٤/۵	۲۷/٦۰±۸/۰	۲۳/۷۵±٦/۷	۰/۱۹۱	۰/۰۸۵
اسپرم با هیستون نرمال (٪)	٦۰/۵۰±۱٦/۰	٦٤/۰±۱۵/٤	٦٦/۵۰±٦/٦	۰/۱۹۳	۰/۰۳۳

معنی‌داری داشت(P=۰/۳۰)؛ اما در این مدت از درمان در بقیه پارامترهای مورد بررسی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین با توجه به نتایج جدول شمارهٔ ۲ اختلاف معنی‌داری در میانگین تعداد اسپرم، حجم مایع منی، تعداد کل اسپرم و درصد تحرک اسپرم ۹۰ روز پس از مصرف داروی کتوتیفن نسبت به قبل از درمان مشاهده نگردید. اما در ۹۰ روز پس از درمان افزایش معنی‌داری در درصد اسپرم با مورفولوژی طبیعی(P=۰/۰۰)، درصد اسپرم با سر طبیعی (P=۰/۰۰۱) و درصد اسپرم با هیستون طبیعی (P=۰/۰۰۱) نسبت به قبل از درمان مشاهده گردید و همچنین درصد اسپرم با کمبود پروتامین در ۹۰ روز پس از درمان در مقایسه با قبل از درمان به طور معنی‌داری کاهش یافت(P=۰/۰۰۱)(جدول شمارهٔ ۲).

طبق جدول شماره‌های ۳و٤ میانگین هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون خون قبل و بعد از درمان در هر دو گروه اولیگوسپرم و غیراولیگوسپرم نابارور در طیف طبیعی بود و تفاوت معنی‌داری نسبت به هم نداشت.

بحث

امروزه روش‌های درمانی مختلفی جهت درمان ناباروری با علل مردانه وجود دارد که از جمله این درمانها روش‌های ART[1] مثل IVF[2] و ICSI[3] می‌باشد. اگرچه موفقیت این روشها در هر سیکل محدود می‌باشد لیکن با روش‌هائی مانند ICSI زوج‌های نابارور زیادی حتی در مواردی که اسپرمی در مایع منی وجود ندارد حاملگی داشته‌اند ولی این روشها هزینه زیادی دارند و جزء روش‌های تهاجمی محسوب می‌شوند. با توجه به محدودیت موفقیت و هزینه بالا در موارد عدم موفقیت سیکل‌های درمانی، بیماران مأیوس شده و از ادامه درمان منصرف می‌شوند؛ بنابراین تا حد ممکن روش‌های درمانی ارزانتر و غیرتهاجمی‌تر معقول به نظر می‌رسد. درمان داروئی ناباروری مردان جزء روش‌های درمانی غیرتهاجمی محسوب می‌شود که از جمله این داروها ماست سل بلاکرها می‌باشد(۱۹).

1- Assisted Reproductive Technology
2- In Vitro Fertilization
3- Intra Cytoplasmic Sperm Injection

Archive of SID
www.SID.ir

جدول۲- میانگین پارامترهای مایع سیمن و بلوغ هسته اسپرم قبل از درمان، ۴۵ و ۹۰ روز پس از درمان در مردان نابارور غیر اولیگواسپرم مراجعه کننده به مرکز باروری و ناباروری اصفهان سال ۱۳۸۲

زمان / پارامترها	قبل از درمان M ±SD	روز ۴۵ درمان M ±SD	روز ۹۰ درمان M ±SD	P-Value قبل و ۴۵ روز پس از درمان	P-Value قبل و ۹۰ روز پس از درمان
تعداداسپرم (*million/ml*)	۵۳/۹±۲۲/۱	۴۲/۰۷±۱۷/۸	۵۲/۱۵±۱۴/۸	۰/۰۳۰	۰/۹۰۰
تعدادکل اسپرم (*million/ejaculate*)	۱۹۱/۳±۱۱۵/۲	۱۳۴/۳±۵۶/۲	۱۶۰/۷±۸۱/۶	۰/۰۷۰	۰/۲۸۸
حجم مایع منی (*ml*)	۳/۵۳±۱/۶	۳/۳۵±۱/۲	۳/۰۷±۱/۱	۰/۷۰۰	۰/۱۹۳
تحرک اسپرم (٪)	۴۷/۵۰±۱۲/۸	۴۴/۸۵±۲۲/۵	۴۵/۳۸±۱۹/۱	۰/۶۲۴	۰/۸۸۰
اسپرم با مورفولوژی طبیعی(٪)	۱۴/۶۵±۸/۳	۱۶/۸۶±۱۱/۵	۴۱/۲۴±۱۲/۴	۰/۱۰۵	۰/۰۰۰
اسپرم با مورفولوژی سر طبیعی(٪)	۲۰/۶۵±۱۱/۵	۳۲/۴۳±۱۱/۵	۴۶/۹۳±۱۲/۲	۰/۴۵۵	۰/۰۰۱
اسپرم با کمبود پروتامین (٪)	۲۱/۷۱±۷/۶	۲۳/۰۷±۹/۸	۱۵/۳۸±۶/۰	۰/۶۳۵	۰/۰۰۱
اسپرم با هیستون نرمال (٪)	۸۰/۳۵±۴/۶	۸۰/۲۱±۸/۲	۸۵/۵۳±۵/۴	۰/۹۳۷	۰/۰۰۱

تحقیقات نشان می‌دهد که ماست سل‌ها به طور طبیعی در بافت‌های بیضه و اپیدیدیم وجود دارند و در التهاب و اختلالات فیبروتیک نقش دارند(۲۰). برای اولین بار Maseki افزایش تعداد ماست سل‌ها در بافت بیضه مردان نابارور را گزارش کرد(۲). مطالعات بعدی نشان دادند افزایش تعداد این سلولها با اختلالات اسپرماتوژنز همراه است که به دلیل افزایش ترشح رادیکال‌های آزاد از گرانول‌های سیتوپلاسمی ماست سل‌ها پس از تحریکات آلرژیک و ایمونولوژیک منجر به فیبروز می‌گردد(۷،۲۰،۲۱).

Meinke و همکاران پیشنهاد کردند که تریپتاز مترشحه از ماست سل‌ها باعث کموتاکسی فیبروبلاستها، القاء سنتز کلاژن و در نهایت فیبروز دیواره پری توبولار در بیضه افراد نابارورمی‌شود(۳). این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که استفاده از ماست سل بلاکرها ممکن است در درمان مردان نابارور با علت ناشناخته مؤثر باشد.

در همین راستا Schill و همکاران گزارش کردند که در مردان اولیگواسپرم ایدیوپاتیک مصرف کتوتیفن به مدت ۳ ماه منجر به بهبود نسبی در تعداد و تحرک اسپرم شد ولی تاثیری در میزان حاملگی نداشت(۱۱). در سال ۲۰۰۰ Matsuki و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی ۱۵ فرد اولیگواسپرم با علت ناشناخته داشتند تجویز ترانیلست (اباستین)[1] به عنوان ماست سل بلاکر به مدت ۳ ماه منجر به افزایش تعداد اسپرم در ۵۷٪ بیماران شد. همچنین ۳ مورد حاملگی (۱۴٪) گزارش گردید اما میزان تحرک و مورفولوژی طبیعی اسپرم تغییری نکرد(۲۳).

اهمیت کلینیکی ترانیلست از دسته داروئی ماست سل بلاکرها در مردان نابارور گزارش شده است. تجویز این دارو به مدت ۳ ماه در ۱۷ بیمار منجر به افزایش معنی‌دار تعداد اسپرم شد و در ۳ مورد حاملگی گزارش گردید. اما تحرک اسپرم و مورفولوژی طبیعی آن تغییری نکرد و همچنین تاثیری بر سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون نداشت(۲۴). در مطالعه بالینی دیگر که توسط Hibi و همکاران انجام شد مصرف داروی ترانیلست به مدت ۳ ماه منجر به افزایش معنی‌دار تعداد اسپرم و تعداد کل اسپرم گردید و ۲۸/۶٪ حاملگی گزارش شد(۱۹). همچنین تجویز داروی

1- Ebastine

Archive of SID
www.SID.ir

جدول۳- مقایسه هورمون‌های جنسی خون قبل و بعد از درمان در مردان نابارور اولیگواسپرم با علت ناشناخته مراجعه کننده به مرکز باروری و ناباروری اصفهان سال ۱۳۸۲

زمان / هورمون	قبل از درمان M±SD	بعد از درمان M±SD	P-Value
FSH (*IU/ml*)	٦/٨±٣/٨	٧/٣±٣/٦	٠/١٧٣
LH (*IU/ml*)	١١/٧±٨/٤	١١/٤±٧/٨	٠/٨٣
تستوسترون (*IU/ml*)	٥/٨±٤/٥	٦/٨±٤/٥	٠/٢٠

ترانیلست منجر به ظهور اسپرم در مایع منی مردان آزواسپرم پس از یکسال درمان گردید(۱۲).

Akiyama و همکاران که تاثیر داروی ترانیلست را در مردان نابارور با علت ناشناخته بررسی می‌کردند نشان دادند که واسطه‌های شیمیائی به ویژه 6-Keto-PGF1-alpha و هیستامین در پلاسمای سمینال بیماران تحت درمان با ترانیلست کاهش می‌یابد و فرض کردند که این دارو از طریق مهار رهائی واسطه‌های شیمیائی ماست‌سل‌های بیضه عمل می‌کنند. این واسطه‌ها به عنوان مواد وازواکتیو عمل نموده و باعث القاء التهاب می‌شوند (۲۵). فیبروز به دنبال بهبود التهاب دیده می‌شود که احتمالاً باعث اختلال یا تغییر در سد خونی- بیضه‌ای گردیده و ممکن است برای سلول‌های ژرمینال مضر بوده و منجر به کاهش تعداد اسپرم گردد(۱۹). از طرف دیگر استفاده از داروی Fexofenadine از دسته داروئی ماست سل بلاکرها هیچ تاثیری بر روی پارامترهای اسپرمی نداشت(۱۳).

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که میانگین تعداد اسپرم در بیماران اولیگواسپرم ٤٥ و ٩٠ روز پس از درمان در مقایسه با قبل از درمان تفاوت معنی‌داری نداشت؛ اما حجم سیمن ٤٥ و ٩٠ روز پس از درمان نسبت به قبل از درمان افزایش معنی‌داری پیدا کرد؛ که منجر به افزایش معنی‌دار تعداد کل اسپرم در ٩٠ روز پس از درمان شده است(P =٠/٠٤٨). اگرچه اسپرمها و ترشحات لوله‌های سمینیفروس حجم اندکی از مایع منی را تشکیل می‌دهند و احتمالاً افزایش حجم مایع منی می‌تواند به علت کاهش التهاب و تغییرات فیبروتیک و در نتیجه افزایش ترشحات غدد ضمائم جنسی باشد.

اگرچه میانگین تعداد اسپرم بر خلاف مطالعات قبلی تفاوتی نسبت به قبل از درمان نداشته است (۲٤-۱۱،۱۹) اما تعداد کل اسپرم بعد ازمصرف داروی کتوتیفن افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد که با نتایج مطالعات Hibi و Schill همخوانی دارد (۱۱،۱۹). همچنین میانگین درصد تحرک اسپرم به طور معنی‌داری پس از ۹۰ روز نسبت به قبل از درمان در بیماران اولیگواسپرم کاهش یافته است. این یافته برخلاف مطالعات قبلی

جدول۴- مقایسه هورمون‌های جنسی خون قبل و بعد از درمان در مردان نابارور غیر اولیگواسپرم با علت ناشناخته مراجعه کننده به مرکز باروری و ناباروری اصفهان سال ۱۳۸۲

زمان / هورمون	قبل از درمان M±SD	بعد از درمان M±SD	P-Value
FSH (*IU/ml*)	٤/٨±١/٧	٥/٨±٢/٢	٠/٢٥٧
LH (*IU/ml*)	٤/٨±٢/٩	٢/٦±٣/٢	٠/٨١٣
تستوسترون (*IU/ml*)	٣/٤±١/٢	١٠/٥±١٠/٧	٠/١٠٨

Archive of SID
www.SID.ir

می‌باشد که هیچگونه تفاوتی را در درصد تحرک اسپرم قبل و بعد از درمان گزارش نکرده‌اند.

Cincik و همکاران نشان دادند که تحرک اسپرم در بیمارانی که افزایش تعداد ماست سل در بافت بیضه دارند کاهش می‌یابد و گزارش کردند که درمان با ماست سل بلاکرها احتمالاً منجر به افزایش تحرک اسپرم می‌شود(۲۱). این نتیجه با نتایج به دست آمده در این مطالعه و مطالعات قبلی همخوانی ندارد. البته لازم به ذکر است که Schill و Yamamoto افزایش در میانگین تحرک اسپرم در بیماران اولیگواسپرم را گزارش کردند که با نتایج این مطالعه همخوانی ندارد(۱۱،۲۶). البته با توجه به این که از بین پارامترهای اسپرمی مورفولوژی اسپرم مهمترین پارامتر در شانس باروری حتی در روش‌های ART است به نظر می‌رسد که کاهش اندک در درصد تحرک اسپرم تاثیر چندانی در روند باروری نداشته باشد(۲۸).

در بیماران غیراولیگواسپرم افزایش معنی‌داری در تعداد اسپرم قبل و بعد از درمان مشاهده نمی‌شود. در حقیقت، در این گروه ابتدا کاهش معنی‌دار در تعداد اسپرم در ٤٥ روز پس از درمان و سپس افزایش در تعداد اسپرم در ۹۰روز پس از درمان ایجاد شده است که البته این افزایش معنی‌دار نبوده و نزدیک به میانگین قبل از درمان است.

تحقیقات Sakkas و همکاران روی افراد نابارور نشان می‌دهد که در این افراد نسبت اسپرم‌های آپوپتیک بیشتر از افراد بارور است. همچنین این محققین بیان کردند که روند طبیعی تولید اسپرم وابسته به ظرفیت سلول‌های سرتولی می‌باشد و در بیماران نابارور در طی فرآیندی به نامAbortive apoptosis اسپرم‌های آپوپتیک از بین نرفته و در مایع منی ظاهر می‌شوند(۲۷). در بیمارانی که ابتدا کاهش اسپرم و سپس افزایش آن مشاهده می‌شود احتمالاً تأثیر فرایند Abortive apoptosis بر روی اسپرمها کاهش یافته است که شاید به دلیل تحلیل بافت فیبروز در اثر مصرف داروی کتوتیفن و افزایش کارآیی سلول‌های سرتولی برای تولید اسپرم با کیفیت بهتر باشد که این موضوع فرضیه است و نیاز به بررسی دارد.

همچنین در مطالعه حاضر مصرف داروی کتوتیفن در گروه غیراولیگواسپرم بر خلاف گروه اولیگواسپرم تاثیری بر روی تعداد کل اسپرم نداشت که احتمالاً به این دلیل می‌باشد که در گروه غیراولیگواسپرم بیماران بیشتر از نظر مورفولوژی(۳/۷ ±٥ در برابر۸/۳±١٤/٦) و هسته اسپرم دچار مشکل بودند و در این گروه بیشترین تاثیر دارو در مرحله اسپرمیوژنز بوده است.

در مطالعه حاضر مورفولوژی طبیعی سراسپرم در هر دو گروه اولیگواسپرم و غیراولیگواسپرم۹۰ روز پس از درمان بهبود یافت و این بهبود برخلاف یافته‌های مطالعات قبلی می‌باشد که احتمالاً به دلیل استفاده از روش‌های مختلف در بررسی مورفولوژی است. در مطالعات قبلی از استانداردهای WHO جهت بررسی مورفولوژی اسپرم استفاده شده است ولی در مطالعه حاضر مورفولوژی اسپرم طبق معیار Strict Criteria بررسی شده است که روش دقیقتر و مطمئن‌تری است(١٦).

در بین پارامترهای اسپرمی مورفولوژی اسپرم مهمترین عامل مؤثر در لقاح می‌باشد(۲۸) و تحقیقات نشان می‌دهد که درصد لقاح، کیفیت جنین و شانس باروری ارتباط معنی‌داری با کیفیت سراسپرم تزریق شده در اووسیت دارد(۲۹).

De Vos و همکاران مشاهده کردند که میزان باروری در ICSI در مواردی که جهت تزریق از اسپرم با مورفولوژی غیرطبیعی استفاده می‌شود کمتر از مواردی است که اسپرم دارای مورفولوژی طبیعی باشد. همچنین درصد حاملگی و لانه گزینی بعد از انتقال جنین‌های حاصل از اسپرم غیرطبیعی، به طور

Archive of SID
www.SID.ir

چشمگیری کاهش می‌یابد و تزریق اسپرم غیرطبیعی منجر به تولید جنین با پتانسیل لانه گزینی کمتر می‌شود(۳۰).

در مطالعه حاضر نیز در ٤ موردی که باروری گزارش شده است بعد از مصرف دارو، در مورفولوژی اسپرم بهبود ایجاد شد و درصد حاملگی نیز نزدیک به درصد گزارش شده توسط مطالعات قبلی می‌باشد. احتمال می‌رود که داروی کتوتیفن با برداشتن بافت فیبروز توبولار و افزایش خونرسانی به اپیتلیوم ژرمینال و در نهایت بهبود مورفولوژی اسپرم منجر به ایجاد حاملگی در این زوجین شده باشد.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف داروی کتوتیفن بعد از ۳ ماه علاوه بر بهبود مورفولوژی اسپرم منجر به بهبود بلوغ هسته اسپرم در هر دو گروه می‌گردد. بدین ترتیب داروی کتوتیفن بر روند اسپرمیوژنز تأثیر مثبتی داشته و اسپرمها با کیفیت بهتری تولید می‌شوند؛ البته مصرف این دارو برخلاف گروه اولیگواسپرم منجر به کاهش معنی‌دار درصد اسپرم با کمبود پروتامین در گروه غیراولیگواسپرم گردید که احتمالاً در گروه غیراولیگواسپرم ناباروری بیشتر به دلیل نقص در کیفیت کروماتین اسپرم بوده و تاثیر این دارو در این گروه بر روی فرآیند اسپرمیوژنزمی باشد. در مطالعه‌ای که توسط Nasr و همکاران انجام یافت رابطه معنی‌داری بین کمبود پروتامین و میزان لقاح پیدا شد(۳۱). همچنین Bartoov و همکاران نشان دادند که بین طبیعی بودن هسته اسپرم نسبت به مورفولوژی کل اسپرم با میزان لقاح ارتباط قویتری وجود دارد(۳۲). بنابراین استفاده از روش‌های درمانی که باعث بهبود کیفیت کروماتین هسته اسپرم و همچنین مورفولوژی اسپرم می‌شود در افزایش شانس موفقیت IVF وICSI مؤثر می‌باشد.

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، درمان با کتوتیفن منجر به بهبود کیفیت اسپرم می‌شود و احتمالاً شانس موفقیت روش‌های ART را بالا می‌برد. همچنین اگرچه استفاده از داروی کتوتیفن در شروع درمان اثرات منفی بر روی پارامترهای اسپرمی دارد اما به تدریج باعث بهتر شدن کیفیت اسپرم می‌شود؛ بنابراین مصرف طولانی مدت این دارو احتمالاً می‌تواند در بهبود پارامترهای اسپرمی و افزایش شانس باروری مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاری متخصصین و پرسنل محترم مرکز باروری و ناباروری اصفهان، همکاران گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همکاری مسئولین پژوهشکده رویان که زمینه اجرای این تحقیق را فراهم آوردند تقدیر و تشکر می نماییم. کلیه هزینه‌های مصرفی و غیرمصرفی این تحقیق از بودجه پژوهشکده رویان تأمین شده است.

Archive of SID

References

1-Jaffe S.B., Jewelewicz R. The basic infertility investigation. Fertil Steril.1991;56(4):599-613.
2- Maseki Y., Miyake K., Mitsuya H., Kitamura H., Yamada K. Mastocytosis occurring in the testes from patients with idiopathic male infertility. Fertil Steril.1981;36(6):814-7.
3- Meineke V., Frungieri M.B., Jessberger B., Vogt H., Mayerhofer A. Human testicular mast cells contain tryptase: increased mast cell number and altered distribution in the testes of infertile men. Fertil Steril.2000;74(2):239-44.
4- Metcalfe D.D., Baram D., Mekori Y.A. Mast cells. Physiol Rev.1997;77(4):1033-79.
5- Cairns J.A., Walls A.F. Mast cell tryptase stimulates the synthesis of type I collagen in human lung fibroblasts.J Clin Invest.1997;99(6):1313-21.

www.SID.ir

6- Jezek D., Banek L., Hittmair A., Pezerovic-Panijan R., Goluza T., Schulze W. Mast cells in testicular biopsies of infertile men with 'mixed atrophy' of seminiferous tubules. Andrologia.1999 ;31(4):203-10.
7- Nagai T., Takaba H., Miyake K., Hirabayashi Y., Yamada K. Testicular mast cell heterogeneity in idiopathic male infertility. Fertil Steril.1992;57 (6):1331-6.
8-Apa D.D., Cayan S., Polat A., Akbay E. Mast cells and fibrosis on testicular biopsies in male infertility. Arch Androl.2002;48(5):337-44.
9- Ruoss S.J., Hartmann T., Caughey G.H. Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblasts. J Clin Invest.1991;88(2):493-9.
10- Haidl G., Schill W.B. Guidelines for drug treatment of male infertility. Drugs.1991;41(1): 60-8.
11- Schill W.B., Schneider J., Ring J. The use of ketotifen, a mast cell blocker, for treatment of oligoasthenozoospermia.Andrologia.1986;18: 570-3.
12-Yamamoto M., Hibi H., Miyake K. Appearance of spermatozoon after administration of mast cell blocker to a patient with azoospermia. Hinyokika Kiyo.1994;40(6):541-3.
13- Cayan S., Apa D.D., Akbay E.Effect of fexofenadin, a mast cell blocker, in infertile men with significantly increased testicular mast cells. Asia J Androl.2002;4:291-294.
14- World health organization(WHO). Laboratory manual for the examination of human sperm and sperm- cervical mucus interaction. 3th Edition New York, Cambridge university press. Cambridge.1992.pp:1-15.
15- Comhaire F., Vermeulen L. Human semen analysis. Hum Reprod.1995;1(4):343-362.
16-Kruger T.F., Acosta A.A., Simmons K.F., Swanson R.J., Matta J.F., Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in invitro fertilization. Fertil Steril.1988;49:112-117.
17- Nasr-Esfahani M.H., Razavi S., Mardani M. Relation between different human sperm nuclear maturity tests and In Vitro Fertilization. J Assist Reprod Genet.2001;18(4):219-25.
18-Hammadeh M.E., Stieber M., Haidl G., Schmidt W. Association between sperm cell chromatin condensation, morphology based on strict criteria, and fertilization, cleavage and pregnancy rates in an IVF program. Andrologia. 1998;30(1):29-35.
19- Young L.C. The mast cell: origin, morphologyand function. Exp Toxico Pathol. 1997;49: 409-424.
20-Cincik M., Sezen S.C.The mast cells in semen: their effects on sperm motility. Arch And- rol. 2003;49(4):307-11.
21- Hashimoto J., Nagai T., Takaba H.,Yamamoto M., Miyake K. Increased mast cells in the limiting membrane of seminiferous tubules in testes of patients with idiopathic infertility. Urol Int.1988;43 (3):129-32.
22- Matsuki S., Sasagawa I., Suzuki Y., Yazawa H., Tateno T., Hashimoto T., Nakada T., Saito H., Hiroi M. The use of ebastine, a mast cell blocker, for treatment of oligozoospermia. Arch Androl. 2000;44(2):129-32.
23- Hibi H., Kato K., Mitsui K., Taki T., Yamada Y., Honda N., Fukatsu H., Yamamoto M. The treatment with tranilast, a mast cell blocker, for idiopathic oligozoospermia. Arch Androl.2001; 47(2):107-11.
24- Hibi H., Kato K., Mitsui K., Taki T., Yamada Y., Honda N., Fukatsu H., Yamamoto M. Treatment of oligoasthenozoospermia with tranilast, a mast cell blocker, after long-term administration. Arch Androl.2002;48(6):451-9.
25-Akiyama H., Oeda T., Ichikawa T., Ozawa H., Nagai A., Ohmori H. Clinical evalution of Tranilast on idiopathic male infertility. Jpn Fertil Steril. 1996;41:54-58.
26-Yamamoto M., Hibi H., Miyake K. New treatment of idiopathic severe oligozoospermia with mast cell blocker: results of a single-blind study. Fertil Steril.1995;64(6):1221-3.
27-Sakkas D., Mariethoz E., St John J.C. Abnormal sperm parameters in humans are indicative of an abortive apoptotic mechanism linked to the Fas-mediated pathway. Exp Cell Res.1999;251(2) :350-5.
28- Rogers B.J., Bentwood B.J., Van Campen H., Helmbrecht G., Soderdahl D., Hale R.W. Sperm morphology assessment as an indicator of human fertilizing capacity. J Androl.1983;4(2):119-25.
29- Lundin K., Soderlund B., Hamberger L. The relationship between sperm morphology and rates of fertilization, pregnancy and spontaneous abortion in an in-vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection programme. Hum Reprod.1997; 12(12):2676-81.
30- De Vos A., Van De Velde H., Joris H., Verheyen G., Devroey P., Van Steirteghem A. Influence of individual sperm morphology on fertilization, embryo morphology, and pregnancy outcome of intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril.2003; 79(1):42-8.
31-Nasr-Esfahani M.H., Razavi S., Mardani M.,

Archive of SID
www.SID.ir

32- Bartoov B., Berkovitz A., Eltes F., Kogosowski A., Menezo Y., Barak Y. Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVF-ICSI outcome. J Androl.2002;23(1):1-8.

Tofigh Hesabi S. Effeciency of sil-select and percoll to recover spermatozoa with normal chromatin and morphology and the effect these parameters on fertilization, embryo quality and cleavage score. MEFS J.2003;8(1):36-42.

Archive of SID

www.SID.ir