

## بررسی فراساختار غشاء پایه لوله‌های سمی نفروس بافت بیضه در بیماران آزواسپرمی غیر انسدادی

مجتبی کریمی پور Ph.D.، احمد حسینی Ph.D.، مجتبی رضازاده Ph.D.\*، محمد حسن حیدری Ph.D.\*

سید جلیل حسینی M.D.، یوسف صادقی M.D., Ph.D.\*

☆ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه علوم تشریح

☆ دانشگاه تربیت مدرس، گروه علوم تشریح

☆ پژوهشکده رویان، گروه آندرولوژی

♣ تهران، صندوق پستی ۴۶۴۴-۱۹۳۹۵، پژوهشکده رویان، گروه پژوهشی، بالینی جنین‌شناسی

### چکیده

**\* هدف:** بررسی فرا ساختار غشاء پایه اپی تلیوم ژرمینال لوله‌های سمی نفروس بافت بیضه در بیماران آزواسپرمی غیر انسدادی.

**\* مواد و روشها:** تعداد ۱۰ نمونه از بیوپسی بافت بیضه از بیماران آزواسپرمی غیر انسدادی مراجعه کننده به پژوهشکده رویان به عنوان گروه بیماران و تعداد ۵ نمونه طبیعی از بیماران مبتلا به کانسر پروستات مراجعه کننده به بخشهای اورولوژی بیمارستانهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهیه شد. پس از انجام مراحل پردازش بافتی بلوکهایی از زرین برای مطالعه با میکروسکوپ الکترونی انتقالی تهیه و فرا ساختار غشاء پایه لوله‌های سمی نفروس مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

**\* یافته‌ها:** به طور کلی مهمترین یافته، ضخیم شدگی غشاء پایه بود. علاوه بر آن الگوهای دیگری از تغییرات پاتولوژیکی در غشاء پایه مشهود بود، از جمله چین خوردگی و برجستگی غشاء پایه به طرف اپی تلیوم ژرمینال، چند لایه شدن و شکاف برداشتن غشاء پایه (Demination).

**\* نتیجه‌گیری:** نتایج نشان می‌دهد که تغییرات پاتولوژیکی در غشاء پایه لوله‌های سمی نفروس بافت بیضه همه بیماران مورد مطالعه وجود دارد. از آنجائی که غشاء پایه محصول سلولهای سرتولی و میوتید است، بلوغ این سلولها جهت سنتز یک غشاء پایه نرمال و طبیعی ضروری است، بنابراین شاید بتوان تغییرات پاتولوژیکی مشاهده شده، در این تحقیق را به وضعیت غیر طبیعی سلولهای مذکور نسبت داد.

**کل واژگان:** غشاء پایه، لوله‌های سمی نفروس، فراساختاری، میکروسکوپ الکترونی، آزواسپرمی غیر انسدادی

## مقدمه

لامینا پروپریا بافت احاطه کننده<sup>۱</sup> در بافت بیضه نرمال انسانی از یک غشاء پایه تشکیل شده که به وسیله سه تا شش لایه از سلولهای میوئید که در یک چهار چوب از الیاف کلاژنی و مقدار اندکی الیاف الاستینی، قرار گرفته اند احاطه شده است (۱). در رت تعداد سلولهای میوئید در لامینا پروپریا کمتر از انسان بوده که شامل یک یا دو ۶ لایه است (۲). غشاء پایه لوله‌های سمی نفروس بیضه یک ساختمان حساس و مهم ای بی تلیوم ژرمینال بوده که در تغییرات و ضایعات سلولهای ای بی تلیال ژرمینال و بافت احاطه کننده آن تحت تاثیر قرار می‌گیرد. این غشاء پایه با ضخامت ۸۰ nm، بلافاصله در زیر ای بی تلیوم ژرمینال قرار گرفته و در یک ناحیه مهم بین جریان خون و سد خونی بیضه‌ای قرار گرفته است (۳).

عملکرد، ظاهر و ترکیب دقیق غشاء پایه در بافتهای مختلف متفاوت است اما تشابهاتی در اکثر آنها دیده می‌شود. مطالعات ایمونوهیستوشیمی در تعدادی از بافتها نشان داده که به طور کلی چهار پروتئین در غشاء پایه دیده می‌شود که عبارتند از: لامینین، کلاژن نوع IV، پروتئوگلیکان هیپران سولفات و انتکتین / نیدوژن (۴). علاوه بر آن مطالعات ایمونوهیستوشیمی در *in vitro* نشان داده که همکاری بین سلولهای سرتولی و پری توبولار میوئید در سنتز اجزاء این ماده ماتریکس خارج سلولی (غشاء پایه) مهم است، به طوری که سلولهای سرتولی، کلاژن نوع IV، لامینین، کندروتین و کراتان سولفات را سنتز می‌کنند، در حالی که سلولهای میوئید سنتز کلاژن نوع IV، فیبرونکتین و کندروتین سولفات را به عهده دارند (۱، ۵).

اینتر اکشنهای سلولی بین سلولهای سرتولی، میوئید و لاپدیگ برای اسپرماتوژنسیس نرمال ضروری است، و هر کدام از این اینتر اکشنها بایستی از طریق ماتریکس خارج سلولی موجود در لامینا پروپریا صورت گیرد. بنابراین مطالعه و بررسی فراساختار آن مهم به نظر می‌رسد (۲). ساختمان غشاء پایه در تعدادی از حالتها پاتولوژیکی مثل دیابتها، گلو مرونوفری ت و بیماریهای تاول پوستی تغییر می‌کند. در بیضه، تغییرات غشاء پایه در حالتی که منجر به کاهش اسپرماتوژنسیس می‌شود مشاهده شده است، این حالتها شامل، تابش اشعه X، کریپتوکیدیسم، سموم محیطی و درمان طولانی مدت با استروژن می‌باشد. همچنین بعد از وازکتومی تغییرات غشاء پایه در انسان، میمون و خرگوش مشاهده شده است ولی در رت گزارشی در این خصوص وجود ندارد (۶، ۷).

مشاهدات مشابهی نیز در مردان نابارور با ایتولوژی ناشناخته گزارش شده است. این مشاهدات شامل ضخیم شدن و تیغه تیغه شدن<sup>۲</sup> غشاء پایه با برجستگیهای به داخل ای بی تلیوم ژرمینال است (۸).

مطالعات فراساختاری در بیضه افراد کریپتوکیدیسم، تغییراتی را در سلولهای جرم، سرتولی و لامینا پروپریای سمی نفروس توبول نشان داده است. ضایعات لامینا پروپریا اساساً به صورت رسوب کلاژن در بین سلولهای میوئید و ضخیم شدن غشاء پایه همراه با برجستگیهایی به طرف ای بی تلیوم ژرمینال است (۹، ۱۰).

در یک مطالعه دقیق در سال ۱۹۸۲ به وسیله Hedinger و

Salmomon تعدادی از تغییرات غشاء پایه مردان نابارور شرح داده شده. این تغییرات شامل چین خوردگی غشاء پایه به سمت ای بی تلیوم ژرمینال، ظاهر چند لایه و ضخیم شدگی مشخص، است (۳). علاوه بر آن محققین فوق رسوبات ایمنی را در غشاء پایه لوله‌های سمی نفروس در اختلالات باروری در یک مطالعه دیگر گزارش دادند (۱۱).

گزارشات فراساختاری دیگری در افراد با بیماریهای مختلف مثل کریپتوکیدیسم، واریکوسل، سندرم کلاین فلتر و وازکتومی وجود دارد که در برگیرنده تغییرات مشابه در غشاء پایه لوله‌های سمی نفروس بیضه در بیماران مورد مطالعه است (۱۲، ۱۳، ۱۴).

اما در رابطه با بیماران آزواسپرمیک، اخیراً مطالعاتی صورت گرفته که اولاً بررسی دقیق هیستولوژیکی لامینا پروپریا هدف اصلی محقق مربوطه نبوده ثانیاً اکثر قریب به اتفاق آنها با استفاده از میکروسکوپ نوری بوده است. از جمله این مطالعات می‌توان به مطالعه Nagy و همکاران در سال ۱۹۹۸ و Ezech و همکاران در همان سال اشاره کرد، که در مطالعه هیستولوژیکی خود در بیضه افراد آزواسپرمیک عنوان کردند که لوله‌های سمی نفروس به صورت هیواسپرماتوژنسیس و یا اسپرماتوژنسیس به صورت موضعی بوده و در بعضی از بیماران به صورت سندرم وجود سرتولی به تنهایی و توقف در بلوغ است (۱۵، ۱۶).

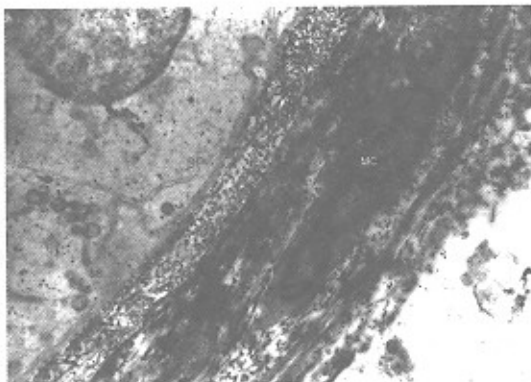
از جمله مطالعات دیگر، مطالعه هیستولوژی بافت بیضه به وسیله Schulze و همکاران در سال ۱۹۹۹ در بیماران نابارور و Jezek و همکاران در سال ۱۹۹۸ به وسیله میکروسکوپ نوری است که گزارش خود را به صورت افزایش ضخامت لامینا پروپریا همراه با تغییرات پاتولوژیکی در سمی نفروس توبول ارائه دادند (۱۷، ۱۸).

لذا با توجه به مطالب فوق و عدم مطالعات فراساختاری ساختمان غشاء پایه در بیماران آزواسپرمیک غیر انسدادی که اسپرم از بافت بیضه آنها به وسیله تکنیک TESE، برای تزیق آن به داخل اووسیت همسران آنها به وسیله ICSI<sup>۶</sup> استحصال می‌شود، بر آن شدیم تا با استفاد از میکروسکوپ الکترونی انتقالی TEM<sup>۷</sup>، ساختمان و تغییرات کیفی غشاء پایه لوله‌های سمی نفروس بافت بیضه را در این بیماران مورد بررسی و مطالعه قرار دادیم.

## مواد و روشها

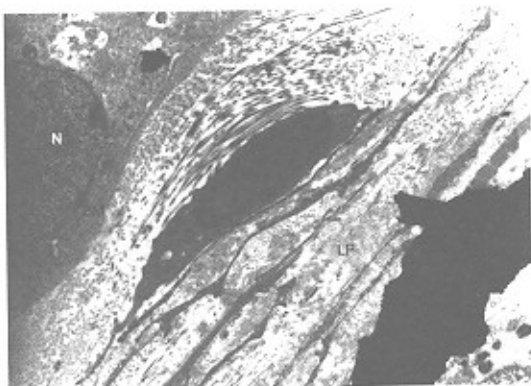
نمونه‌های بافت بیضه مورد بررسی در این مطالعه از تعداد ۱۰ نفر مردان نابارور با تشخیص آزواسپرمی غیر انسدادی که در طی سالهای ۱۳۷۸ و ۱۳۷۹ به کلینیک ناباروری پژوهشکده رویان وابسته به جهاد دانشگاهی علوم پزشکی ایران مراجعه کرده بودند، تهیه شد. علت مراجعه این بیماران انجام TESE و ICSI برای درمان ناباروری بود. قبل

1. Boundary tissue
2. Lamellation
3. Sertoli Cell only syndrome
4. Maturation arrest
5. Testicular Sperm Extraction
6. Intracytoplasmic Sperm Injection
7. Transitional Electron Microscopy

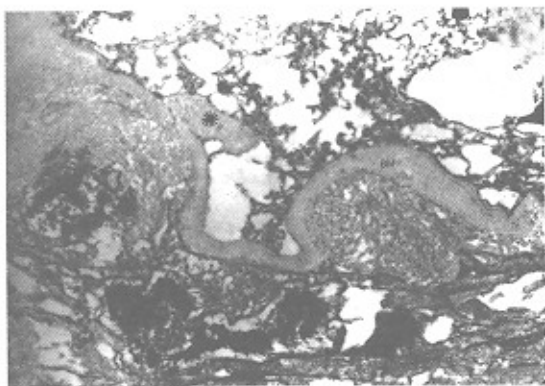


شکل ۱: تصویر میکروگراف الکترونی از لامینا پروپریا لوله سیمی نفروس در گروه کنترل با سالم قسمتی از سلولهای اسپرمانوکونی و سرتولی در تصویر مشخص است. اسپرمانوکونی (SP) سرتولی (SE)، غشاء پایه (BM)، فیاف کلان (CO)، سلول میوئید (MC) بزرگنمایی:  $\times 3000$

۱. ضخیم شدگی هموزن و ساده غشاء پایه (شکل ۲).
۲. ضخیم شدگی ناهمگون و نامنظم به همراه چین خوردگی غشاء پایه (شکل ۳).



شکل ۲: تصویر میکروگراف الکترونی از لامینا پروپریا (LP) لوله سیمی نفروس در افراد بیمار. ضخیم شدگی همگون در غشاء پایه (BM) مشخص است. ضخامت کلی لامینا پروپریا نیز افزایش یافته است. سلول میوئید و هسته اسپرمانوکونی (N) نیز مشخص است. بزرگنمایی:  $\times 3000$



شکل ۳: تصویر میکروگراف الکترونی از بخش غشاء پایه (BM)، گروه بیماران. ضخیم شدگی نامنظم و ناهمگون قسمتهایی از غشاء پایه به همراه چین خوردگی مشاهده می‌شود. بزرگنمایی:  $\times 3000$

۳. ضخیم شدگی همراه با برجسته شدن به شکل گره (knob) به طرف اپی تلیوم ژرمینال (شکل ۴).

از انجام درمان، آزمایشات هورمونی و آنالیز مایع منی برای آنها انجام می‌شد. دامنه سنی افراد مورد مطالعه ۴۱-۲۴ سال بود.

برای تهیه نمونه‌های بافت بیضه نرمال انسانی برای انجام مقایسه، با بخشهای پاتولوژی و اورولوژی بیمارستانهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی هماهنگی لازم به عمل آمد و از نمونه آرکیدکتومی ۵ بیمار با کانسر پروستات، نمونه لازم تهیه شد. لازم به ذکر است که نمونه طبیعی از افرادی تهیه شده که در بافت بیضه آنها هیچ گونه مشکلی در پروسه اسپرمانوژنسیس مشاهده نمی‌شد و علت آرکیدکتومی تنها به دلیل کانسر پروستات وابسته به آندروژن بود. برای حصول اطمینان از طبیعی بودن بافت، ابتدا از نمونه‌های تهیه شده لامپایی با رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین تهیه و طبیعی بودن اسپرمانوژنسیس در آنها محرز می‌شد.

بعد از تهیه نمونه از دو گروه (بیمار و افراد نرمال) نمونه‌ها به صورت قطعاتی با ابعاد در حدود ۳mm برش داده شد و در داخل ماده ثبوت اولیه گلو تار آلانید ۵/۵ درصد در بافر فسفات با  $\text{pH}=7.2$  و به مدت ۴-۲ ساعت در دمای ۴° نگهداری شد. بعد از فیکس اولیه نمونه‌ها به مدت ۲ ساعت توسط محلول بافر فسفات شستشو داده شد و در این مدت حداقل ۳ بار محلول بافر تعویض گردید. در مرحله فیکس ثانویه یا post fix نمونه‌ها به مدت ۲ ساعت در محلول تتراکسیداسمیوم پک در صد قرار داده شدند. بعد از شستوی مجدد با بافر فسفات مراحل آگیری در درجات افزایشی الکل اتانل، آغشتگی یا Infiltration قالبگیری با رزین اپون ۸۱۲، و تراش یا Trimming قالبهای حاوی نمونه توسط تیغ در زیر استریومیکروسکوپ به ترتیب انجام شد.

در مرحله بعد به وسیله دستگاه اولترامیکروتوم با چاقوی شیشه‌ای از مناطق مورد نظر برشهای نازک به ضخامت ۵۰ الی ۷۰ نانومتر تهیه و بر روی گرید قرار داده شد. نمونه‌های برش داده به ترتیب توسط دو محلول اورانیل استات و لیدسیترات رنگ آمیزی و سپس به وسیله میکروسکوپ الکترونی انتقالی مورد مشاهده قرار گرفتند و از محلهای مورد نظر میکروگراف تهیه و گروههای مورد مطالعه، بررسی شدند (۱۹).

## یافته‌ها

در گروه کنترل، اسپرمانوژنسیس نرمال که سلولهای جرم در مراحل مختلف تکامل هستند، قابل تشخیص است. در اطراف لوله‌های سیمی نفروس، لامینا پروپریا یکنواخت همراه با سازماندهی منظم و خاص خود دیده می‌شود. غشاء پایه زیر اپی تلیوم ژرمینال به صورت پک لایه منظم و هموزن به خوبی قابل تشخیص است (شکل ۱).

اما در گروه بیماران، الگوهای مختلفی از تغییرات پاتولوژیک در سلولهای سازنده اپی تلیوم ژرمینال و افزایش ضخامت کلی لامینا پروپریا و غشاء پایه آن قابل توجه است.

الگوهای تغییرات غشاء پایه در بیماران مورد مطالعه از یک ضخیم شدگی ساده هموزن تا ضخیم شدن همراه با تغییرات مشخص دیگر متغیر بود. این الگوها در هر یک از بیماران به صورت یکی از موارد زیر است:

همکاری هر دو سلولهای سرتولی و میوئید است و حضور یک ماتریکس خارج سلولی مناسب و نرمال در عملکرد صحیح سلولهای مختلف بیضه (سرتولی، میوئید و لایدیگن) ضروری می باشد. به طوری که سلول سرتولی تنها در حضور این ماتریکس به یک سلول بالغ منشوری شکل با قطعیت خاص خود تبدیل می شود.

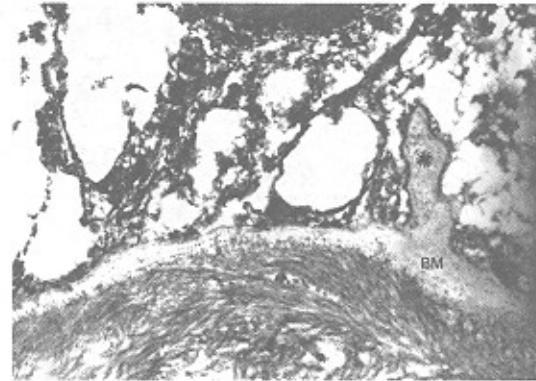
Skinner و همکاران در سال ۱۹۸۵ گزارش دادند که سلولهای سرتولی کشت داده شده در عدم حضور ماتریکس خارج سلولی تنها کلاژن نوع ارا سنتز می کنند و فقط در حضور ماتریکس است که این سلولها کلاژن و سایر اجزاء غشاء پایه را می سازند. بنابراین بررسی و مطالعه این ماتریکس خارج سلولی (غشاء پایه) در بیماران مختلف در بافت بیضه ضروری و لازم به نظر می رسد (۲۰).

از مهم ترین یافته ها در این مطالعه ضخیم شدن غشاء پایه است، الگوهای ضخیم شدگی در بیماران مورد مطالعه متغیر است. افزایش ضخامت غشاء پایه همراه با دیگر تغییرات پاتولوژیکی در لامینا پروپریا ممکن است منجر به کاهش انتشار مواد موجود در خون شود که برای سلولهای جرم در حال تکامل به شدت مورد نیاز است. اینکه چرا الگوهای ضخیم شدگی در بیماران مورد مطالعه متغیر است، مشخص نبوده همچنین مشخص نیست که آیا این افزایش ضخامت و تغییرات پاتولوژیکی در لامینا پروپریا منجر به اختلال در روند اسپرماتوژنسیس می شود و یا اینکه اختلال در اسپرماتوژنسیس عامل تغییرات پاتولوژیکی در لامینا پروپریا است.

گزارشاتی وجود دارد مبنی بر اینکه تغییرات غشاء پایه وابسته به سن است. XI و همکاران در سال ۱۹۸۲ ضخامت غشاء پایه را در بیضه افراد در سنین مختلف مقایسه کردند و عنوان کردند که غشاء پایه زیر اپی تلیوم سمی نفروس توبول و همینطور غشاء پایه سلولهای آندوتلیال مویرگها با افزایش سن زیاد می شود (۲۱). از آنجائی که دامنه سنی افراد مورد مطالعه در این تحقیق در هر دو گروه کنترل و بیمار به هم نزدیک بود، و افراد مسن را شامل نمی شد، بنابراین نقش افزایش سن در ضخامت غشاء پایه در این مطالعه نمی تواند دخیل باشد.

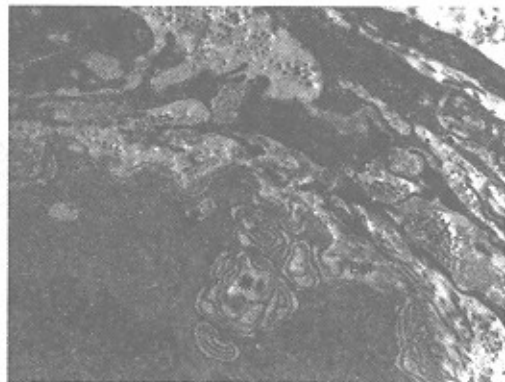
یکی دیگر از عوامل افزایش ضخامت غشاء پایه که در بعضی از مطالعات ذکر شده، رسوبات ایمنی در آن است. از جمله مطالعات می توان به مطالعه Salomon و همکاران در سال ۱۹۸۲ اشاره کرد که وجود C3, Igm, IgG را در غشاء پایه لوله های سمی نفروس بیضه در افراد نابارور گزارش کردند (۱۱). برای تعمیم مطالعه فوق به مطالعه حاضر نیاز به مطالعات و بررسیهای ایمنو هیستوشیمی و ایمنو الکترو میکروسکوپی است که متأسفانه به دلیل عدم دسترسی به آنتی بادیهای مورد نیاز انجام آن مقدور نبود.

به طور کلی اعتقاد بر این است که غشاء پایه بافتهای افراد بزرگسال نرمال و طبیعی، بازسازی نشده و یا اینکه این روند به کندی صورت می گیرد. غشاء پایه ضخیم شده در این مطالعه و سایر مطالعات و همچنین در افراد مسن، در نتیجه افزایش بیان و سنتز اجزاء غشاء پایه و یا کاهش Breakdown شدن آن است. بکخواختی در افزایش سنتز اجزاء

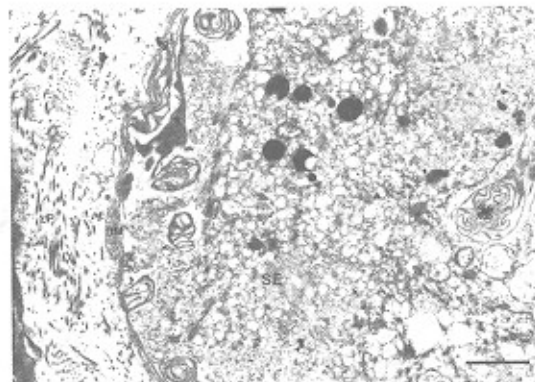


شکل ۴: تصویر میکروگراف الکترونی از بخش غشاء پایه (BM)، گروه بیماران. ضخیم شدگی غشاء پایه همراه با برجسته شدن به شکل کره (h) مشاهده می شود. بزرگنمایی:  $\times 2500$

۴. چند لایه شدن غشاء پایه همراه با برآمدگی به طرف اپی تلیوم ژرمینال به طوری که در بعضی از لوله های سمی نفروس این برآمدگی از غشاء پایه جدا و به صورت یک جسم مدور با مرکز روش مشخص است (شکلهای ۵ و ۶).



شکل ۵: تصویر میکروگراف الکترونی از غشاء پایه (BM) چند لایه ای در افراد بیمار. تعدادی از غشاء پایه (h) جدا شده و در اپی تلیوم ژرمینال (EG) قرار گرفته است. بزرگنمایی:  $\times 2000$



شکل ۶: تصویر میکروگراف الکترونی قسمتی از غشاء پایه (BM)، جدا شده (h) در گروه بیماران که به طور عمقی در داخل اپی تلیوم قرار گرفته است. لامینا پروپریا (LP) سلول سرتولی (SE). بزرگنمایی:  $\times 2000$

## بحث

مطالعات در *in vitro* نشان داده است که سنتز غشاء پایه نیازمند

در غشاء پایه به انضمام چین خوردگی آن را به دلیل کاهش قطر لوله‌های سمی نفروس معرفی کردند (۴).

غشاء پایه محصول هر دو سلولهای سرتولی و میوئید است. بلوغ این سلولها جهت سنتز یک غشاء پایه نرمال و طبیعی ضروری است. بنابراین شاید بتوان تغییرات پاتولوژیکی مشاهده شده در این تحقیق را به وضعیت غیر طبیعی سلولهای مذکور نسبت داد. به طوری که مطالعه فراساختار سلولهای مذکور توسط نویسندگان تحقیق حاضر در قسمتی دیگر (منتشر نشده) صحت آن را تایید می‌کند. ضخیم شدن لامینا پروپریا و غشاء پایه آن از ارتباط طبیعی بین سرتولی و میوئید جلوگیری کرده و مانع از اینتراکنشهای طبیعی بین آنها شده که خود مزید بر علت شده و با تشدید تغییرات سلولی در روند پروسه اسپرماتوژنسیس اختلال ایجاد می‌شود.

### تقدیر و تشکر

مقاله حاضر قسمتی از طرح تحقیقاتی گروه پژوهشی جنین‌شناسی پژوهشکده رویان وابسته به جهاد دانشگاهی علوم پزشکی ایران است. لذا نویسندگان بدین وسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از این مرکز به دلیل در اختیار قرار دادن بودجه و امکانات لازم و همچنین از بخشهای میکروسکوپ الکترونی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و بیمارستان بقیه‌الله (عج) ابراز می‌دارد.

سازنده غشاء پایه مشخص نیست، اینکه آیا همه اجزاء به یک نسبت زیاد شده باشند نیاز به مطالعات ایمونوهیستوشیمی برای هر یک از اجزاء آن است (۴). مطالعات بیان ژنی (Gene expression) نشان داده که سنتز لامینین در حالت ضخیم شدگی غشاء پایه در ضایعات بافت بیضه تشدید می‌شود و این تغییر در بیان ژنی مسئول قسمتی از افزایش غشاء پایه در ضایعات بیضه است. مکانیزم مولکولی مسئول افزایش بیان ژنی بدین صورت توجیه شده که فاکتور رشد Transforming B مسئول بیان ژنی اجزاء ماتریکس خارج سلولی است که در ترشح آن هر دو سلولهای سرتولی و میوئید نقش دارند (۵، ۲۲).

ضخیم شدگی و برآمدگی غشاء پایه در لوله‌های سمی نفروس ممکن است مربوط به تغییرات سلولهای سرتولی و میوئید باشد، این تغییرات غشاء پایه منحصر به بیماران مورد مطالعه در تحقیق حاضر نبوده و در اختلالاتی نظیر سندرم کلاین فلتر، واریکوسل و کریپتوکیدیسم گزارش شده است (۱، ۲۳).

یکی دیگر از تغییرات مشاهده شده در این تحقیق، چند لایه شدن غشاء پایه است که با نتایج مطالعه Salomon و همکاران در سال ۱۹۸۲ هم سویی دارد. محققین مذکور این مورفولوژی در غشاء پایه را Delamination نام نهادند. Nakane و Pierce این شکاف برداشتن و چند لایه شدن غشاء پایه را به عنوان سنتز اضافی غشاء پایه در پاسخ به ضایعه اپی تلیال نسبت دادند (۲۴). در حالی که محققین دیگر این تغییر

### References

1. Santamaria L, Martinez P, Nistal M: Laminin, type IV collagen, and fibronectin in normal and cryptochid human testes. *Int Androl* 1990; 13: 135-146
2. Mark AM, Martin Dym: Immunocytochemistry of extracellular matrix in the lamina propria of the rat testis. *Biol Reprod* 1987; 37: 1283-1289
3. Salomon F, Hedinger C: Adnormal basement membrane structures of seminiferous tubules in infertile men. *Lab Invest* 1982; 47(6): 543-554
4. Martin D: Basement membrane regulation of sertoli cells. *Endocrinol Rev* 1984; 15(1): 102-115
5. Laura LR, Hynda K, Kleinman, Martin D: Altered basement membrane synthesis in the testis after injury. *J Androl* 1998; 19(2): 145-455
6. Abrabomson DR: Recent studies on the structure and pathology of basement membrane. *J Pathol* 1980; 149: 257-278
7. Floege J, Johnson RJ, Gordon K, Alpers CE: Alterd glomeurlar extracellular matrix synthesis in experimental membranous nephrology. *Kidney* 1992; 42: 573-585
8. Furuga S: Electron microscopy studies on the changes of the peritubular wall of the human seminiferous tubules in hypospermatogenesis. *J Urol* 1976; 66: 809-814
9. Gaudio F, Paggiarino D, Carpino R: Structure and ultrastructural modifications of cryptochid human testes. *J Urol* 1984; 131: 292-296
10. Gotoh M, Miyaka K, Mitsuo H: Elastic fibers in tunica propria on undescended and contralateral scrotal testes from cryptochid patients. *Urology* 1987; 30: 359-363
11. Salomon F, Sremasian P, Jakob M: Immune complex orchitis in infertile men. *Immunoelectron microscopy of abnormal basement membrane structures. lab Invest* 1982; 47(6): 555-567
12. Paniagua R, Martinez P, Santamaria L, Saez P: Quantitative and ultrastructural alterations in the lamina propria and sertoli cells in human cryptochid testes. *Interna. J Androl* 1990; 13: 479-487
13. Martin R, Santamaria L, Nistal M, Paniagua R: The peritubular myofibroblasts in the testes from normal men and men with klinefelter's syndrome. *J Pathol* 1992; 168: 59-66
14. Santamaria L, Martin R, Nistal M, Paniagua R: The peritubular myoid cells in the testes from men with varicocele. *Histopathology* 1992; 21: 423-433
15. Zolt PN, Hubert J, Greta V, Herman T: Correlation between motility of testicular spermatozoa, testicular

histology and the outcome intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1998; 13(4): 890-895

16. Ezeh UIO, Martin M, Cooke ID, Moore M: Correlation of testicular pathology and sperm extraction in azoospermic men with ejaculated spermatids detected by immune fluorescent localization. Hum Reprod 1998; 13(11): 3061-3065

17. Schulze W, Thoms F, Knuth UA: Testicular sperm extraction: comprehensive analysis with simultanneously performed histology in 1418 biopsies from 766 subfertile men. Hum Reprod 1999; 14(1): 82-96

18. Jezek D, Knuth UA, Schulze W: Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum FSH and azoospermia. Hum Reprod 1998; 13(5): 1230-1234

۱۹. نیکزاد حسین، رضازاده مجتبی، حسینی احمد، شریعت تربقان شمس: بررسی اثرات وازکتومی دو طرفه بر اولتراستراکچرال بافت

بیضه موش صحرائی. کوثر، شماره ۴ (۳): صفحات ۱۹۱-۱۸۳

20. Skinner MK, Tung PS, Fritz IB: Cooperativity between sertoli cells and testicular peritubular cells in the production and deposition of extracellular matrix compoments. J Cell Biol 1985; 100: 1941-1947

21. Xi YP, Nette GN, King DW: Age-related changes in normal human basement membrane. Mech Ageing Dew 1982; 19: 315-324

22. Skinner M, Moses M: Transforming growth factor gene expression and action in the seminiferous tuble. Edocrinology 1989; 3: 625-634

23. Haider SG, Passia D, Servos G, Hettwer J: Elctron microscopic evidnce for deep invaginations of lamina properia towardls the seminiferous tubule lumen in patients with varicocele. Int J Androl 1986; 9: 27-29

24. Pierce GB, Nakane PK: Basement membranes: Synthesis and deposition in response to cellular injury. Lab Invest 1986; 2: 27-33

