

اثر واریکوسل القایی با عمل جراحی بر باروری رت نر

• دکتر مختار جعفرپور

♦ جواد یآوری

♣ عباس زرین قلم

جهت ارزیابی اثر واریکوسل بر باروری، بطور تجربی در رت‌های جوان واریکوسل ایجاد گردید. رت‌های نر جوان از نژاد Wistar که باروری آنها در مقاربت‌های قبلی به اثبات رسیده بود، تحت عمل جراحی قرار گرفتند. بدنبال بازکردن شکم رت‌ها، وریدکلیوی چپ بطور نسبی تنگ گردید. سپس محل جراحی بخیه زده شد و حیوانات تحت مراقبت قرار گرفتند. بعد از ۴ هفته، مجدداً شکم حیوانات باز شد و از نظر ایجاد و یا عدم ایجاد واریکوسل مورد بررسی قرار گرفتند. در گام بعدی، شرایط جفتگیری و دیدن واژینال پلاک، اریکدکتمی انجام گرفته و از نظر بافت‌شناسی، بیضه‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. در بررسی وریدهای تستیکولار که بعد از بازشدن شکم انجام شد، واریکوسل بصورت یکطرفه و یا دو طرفه، در بسیاری از حیوانات تجربی مشاهده شد، در حالیکه در گروه کنترل مشاهده نگردید. در طی زمانی که برای جفتگیری در نظر گرفته شده بود، رت‌های ماده از نظر واژینال پلاک تحت نظارت قرار داشتند. بمحض دیدن واژینال پلاک، ثبت آن با ذکر مشخصات رت نر مربوطه صورت می‌گرفت. بسته به اینکه رت نر، سالم و یا مبتلا به واریکوسل بود، تعداد رت‌های ماده که در آنها واژینال پلاک دیده شد متفاوت بود. در بررسی بافتی بیضه‌ها با استفاده از میکروسکپ نوری، تغییرات آتروفیک و کمبود اسپرم در بافت بیضه موارد واریکوسل مشهود بود در حالیکه در موارد کنترل هیچ تغییر غیرطبیعی مشاهده نشد. بدنبال ایجاد واریکوسل در سمت چپ به علت نامعلومی در اکثر موارد تجربی، در سمت راست نیز واریکوسل ایجاد شد.

واژه‌های کلیدی: واریکوسل القایی؛ اسپرماتوزنر؛ استریلیتی.

• - استادیار گروه علوم تشریحی دانشکده پزشکی مشهد

♦ - تکنسین آزمایشگاه

♣ - تکنسین اطاق حیوانات

مقدمه

واریکوسل مهم‌ترین علت ناباروری در مردان است (۴). تغییرات همودینامیک، تغییرات حرارت و غلظت آنتی‌اکسیدان‌ها، بدنال ایجاد واریکوسل در بیضه پدید می‌آید. بعد از عمل جراحی، ترمیم واریکوسل و برگشت شرایط طبیعی در بیضه و تغییرات فوق در جهت طبیعی از بین رفته و باروری به حالت طبیعی بر می‌گردد. این نکته را نیز باید بخاطر داشت که علیرغم ترمیم واریکوسل در برخی موارد ناباروری همچنان باقی می‌ماند. در مواردی نیز با برخی روش‌های کمکی باروری صورت می‌گیرد (۱۰). با این وجود مکانیسم دقیق ناباروری بدنال واریکوسل، هنوز بخوبی مشخص نیست.

در مطالعه انسانی این نکته مشخص شده که عدم باروری بدنال واریکوسل قطعی نیست ولی در موارد زیادی دیده می‌شود (۸). برای جلوگیری از خطر ناباروری، بهتر است هر نوع واریکوسل قابل لمس بویژه در جوانی با عمل جراحی مداوا گردد، چرا که طولانی شدن واریکوسل ممکن است ناباروری دائمی پدید آورد. اهمیت مسأله ما را بر آن داشت تا با ایجاد واریکوسل تجربی در رت، پدیده ناباروری بدنال این عارضه را مورد مطالعه قرار دهیم. مطالعات رتروسپکتیو انسانی می‌تواند این مطالعه را کامل‌تر کرده و دامنه تعمیم آن را گسترش دهد.

روش پژوهش

حیوانات آزمایشگاهی رت از نژاد ویلستار با وزن تقریبی ۳۵۰ گرم به تعداد ۵۵ رأس با مشخصات و شرایط مشابه از نظر سن، وزن و مشابهت ژنتیکی انتخاب شدند. برای منظور اخیر از رت‌های همزاد استفاده شد که در مؤسسه سرم‌سازی رازی مشهد نگهداری می‌شدند.

در ۴۰ رأس از این حیوانات بدنال بیهوشی با تزریق داخل صفاقی، پنتوباریتال ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، عمل لاپاراتومی از طریق برش در خط وسط انجام شد و ورید کلیوی چپ در معرض دید قرار گرفت. یک آنژیوکت شماره ۲۰ در داخل ورید کلیوی چپ قرار داده شد. تنگی نسبی بوسیله قرار دادن لیگاتور دور ورید کلیوی چپ، در محلی صورت گرفت که آنژیوکت خارج می‌شد.

۱۵ رأس باقیمانده رت‌ها به عنوان گروه کنترل، با عمل لاپاراتومی تحت بیهوشی همانند رت‌های تجربی، شکمشان باز شده و ورید کلیوی چپ در معرض دید قرار گرفت. ولی هیچ تغییری در این ورید داده نشد. بعد از ترمیم جدار شکم با بخیه، مراقبت از زخم ایجاد شده در جهت جلوگیری از عفونت و تلفات احتمالی صورت گرفت. بعد از ۴ هفته که زخم محل جراحی کاملاً ترمیم یافته بود، مجدداً در ۵۵ رت فوق‌الذکر عمل لاپاراتومی صورت گرفت. این بار عروق تستیکولار از نظر اتساع و وجود واریکوسل احتمالی در هر دو طرف مورد مشاهده و بررسی قرار گرفتند. وجود واریکوسل بصورت یکطرفه و دو طرفه و یا عدم وجود آن در رت‌ها ثبت گردید و مجدداً جدار شکم با بخیه ترمیم شد. همانند روش قبلی مراقبت از زخم و انجام پانسمان روزانه با استفاده از محلول بتادین انجام شد.

بعد از یک ماه استراحت، شرایط برای جفت‌گیری مهیا شد. به ازای هر رت نر، ۵ رت ماده در یک قفس مستقل ۵ تایی قرار داده شد. تمامی ماده‌های مورد استفاده همانند نرها از نظر مشابهت بنحوی انتخاب شدند که تفاوت قابل توجهی نداشته باشند. یعنی همه از نژاد ویلستار، هم وزن و تا حدودی همزاد انتخاب شدند. این قفس‌ها که هر کدام حاوی ۵ ماده و یک نر بودند، هر روز کنترل شده و واژینال پلاک احتمالی مورد مشاهده قرار می‌گرفت. بعد از ۱۰ روز نرها از ماده‌ها جدا

شده و با عمل لاپاراتومی، بیضه‌های آنها خارج و با روش‌های معمولی بافت‌شناسی جهت رنگ‌آمیزی مهیا شدند. بعد از رنگ‌آمیزی با میکروسکوپ نوری چند نفره بررسی شده و نتیجه به تفکیک ثبت می‌شد.

یافته‌ها

به دنبال بررسی عروق تستیکولار رت‌های تجربی، در ۲۸ مورد واریکوسل دو طرفه مشاهده شد؛ در ۷ مورد واریکوسل فقط در سمت چپ دیده شد، بدون اینکه سمت راست را مبتلا کرده باشد؛ در ۵ مورد هیچ نوع واریکوسلی مشاهده نشد. در بررسی گروه کنترل مشخص شد که هیچکدام به واریکوسل مبتلا نبودند. در مرحله کنترل رت‌های ماده از نظر واژینال پلاک نشان دادند. در واریکوسل دو طرفه صفر و در موارد کنترل، واژینال پلاک در همه ماده‌ها دیده شد. در کنترل بارداری، حاملگی رت‌ها بصورت زیر رخ داده بود.

ماده‌هایی که با رت‌های نر مبتلا به واریکوسل دو طرفه در یک قفس قرار گرفته بودند، هیچکدام حامله نشدند. از هفت مورد رت نر با واریکوسل یکطرفه چپ، ۶ مورد توانسته بودند ماده‌های مربوط به خود را حامله کنند. هر کدام از این رت‌های نر ۳-۵ ماده را حامله کرده بودند. در گروه کنترل و موارد تجربی که به واریکوسل مبتلا نشده بودند، هر رت نر، ۴-۵ ماده را باردار کرده بودند. در بررسی هیستولوژیک بیضه‌ها با استفاده از میکروسکوپ نوری موارد مشاهده ده بدین شرح بودند. در تمام موارد واریکوسل دو طرفه، تغییرات آتروفیک در بافت بیضه و کاهش اسپرم (تصویر شماره ۲) بوضوح در هر دو بیضه چپ و راست نمایان بود. در واریکوسل یکطرفه چپ، تغییرات بافتی فوق فقط در بیضه چپ (تصویر شماره ۳) دیده شد. در گروه کنترل هیچ تغییری مشاهده نشد که حاکی از غیر طبیعی بودن بافت باشد (تصویر شماره ۱).

جدول ۱: نتایج حاصل از Cross رت‌های نر تجربی و کنترل بارت‌های ماده

تعداد بارداری در ماده های مربوطه	تعداد واژینال پلاک در ماده های مربوطه	تعداد رت های نر	نوع رت از نظر واریکوسل
۰	۰	۲۸	نرها با واریکوسل دو طرفه
۲۵	۳۰	۷	نرها با واریکوسل یکطرفه چپ
۲۴	۲۵	۵	نرهای بدون واریکوسل
۷۳	۷۵	۱۵	گروه کنترل بدون واریکوسل
-	-	۰	نرها با واریکوسل یک طرفه راست
۱۲۲	۱۳۰	۵۵	جمع

بحث

شیوه ایجاد واریکوسل در رت‌ها همانند شیوه‌ای انتخاب شد که قبلاً "توسط برخی محققین انجام شده و نتایج مشابهی در پی داشت (۱۱). انسداد نسبی ورید کلیوی چپ باعث کند شدن جریان خون برگشتی ورید تستیکولار به سیستم وریدی می‌گردد. در نتیجه خون وریدی در بافت بیضه تجمع پیدا می‌کند. بدنبال این وضعیت وریدهای تستیکولار پر خون شده و واریکوسل ایجاد می‌گردد. در تعداد زیادی از نمونه‌های تجربی، بدنبال پدید آوردن واریکوسل در سمت چپ، بعکس نامعلومی در سمت راست نیز واریکوسل ایجاد می‌گردد (۱۲).

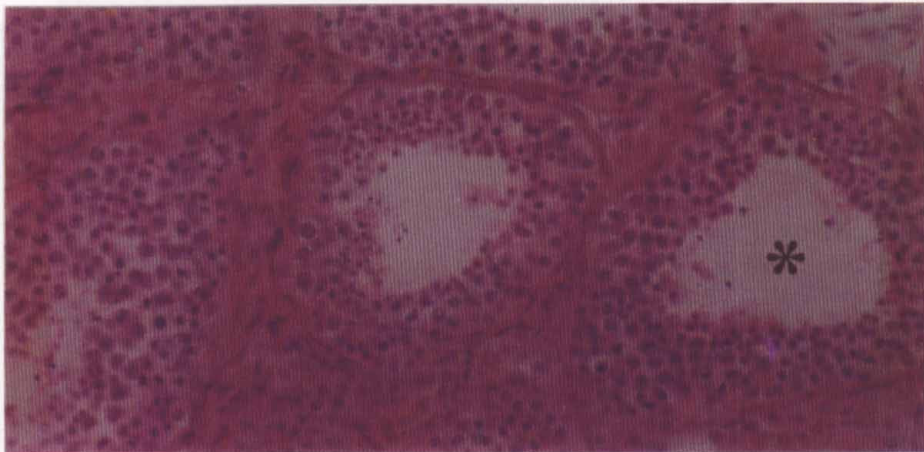
ارتباطات وریدی جانبی که بین دو شبکه وریدی تستیکولار وجود دارند، احتمالاً "مقداری از خون وریدی عروق واریکوز سمت چپ را به سمت راست انتقال داده و سبب بروز واریکوسل در سمت راست می‌گردند.

در انسان واریکوسل سمت چپ بیشتر از راست دیده می‌شود. این پدیده بعثت وارد شدن خون ورید تستیکولار چپ به ورید کلیوی چپ، در جهت عمود بر جریان آن می‌باشد که باعث اشکال در تخلیه خون ورید تستیکولار چپ شده و هیپرتانسیون وریدی در آن بوجود می‌آید. در سمت راست بعثت اتصال ورید تستیکولار راست بصورت مایل به ورید اجوف تحتانی، خون ورید تستیکولار راست تقریباً در جهت خون ورید اجوف تحتانی وارد آن می‌گردد. در این وضعیت زهکشی ورید تستیکولار راست براحتی صورت می‌گیرد و هیپرتانسیون وریدی ایجاد نمی‌شود. لذا واریکوزیته در سمت راست کمتر دیده می‌شود (۶) که بعثت کاهش هورمون‌های بیضه بویژه تستوسترون می‌باشد (۵).

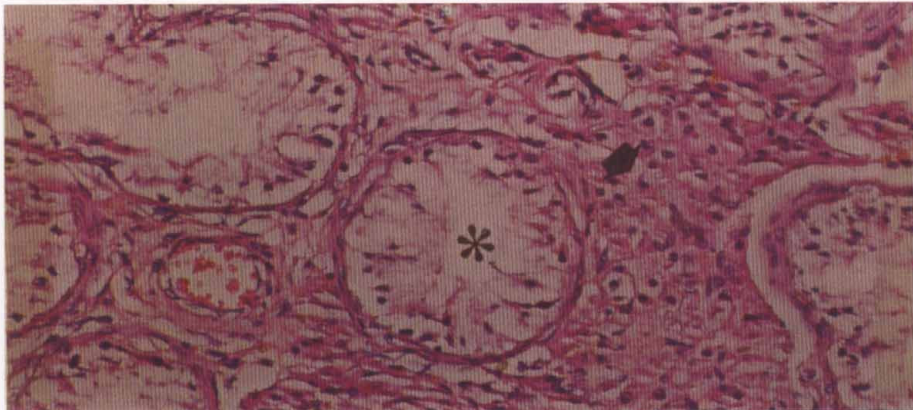
کاهش هورمون‌های بیضه موجب کاهش میل جنسی و در موارد شدید از بین رفتن آن می‌گردد. به همین دلیل در رت‌های مبتلا به واریکوسل دوطرفه، واژینال پلاک دیده نشد. در واریکوسل یکطرفه میزان تستوسترون کاهش می‌یابد و لذا میل جنسی کمتر از حالت سلامت است. به همین دلیل تعداد ماده‌های باردار در این موارد کمتر از حالت طبیعی است.

همانطور که اشاره شد، در صورت بروز واریکوسل احتقان خون وریدی در بیضه پدید می‌آید. بدنبال این احتقان، جریان خون شریانی در بیضه کاهش می‌یابد (۹). کاهش جریان خون موجب اختلال در تغذیه سلول‌های بیضه از جمله سلول‌های جنسی می‌گردد. تغییرات آتروفیک بافتی در بیضه به همراه کاهش وزن آن به همین دلیل پدید می‌آید (تصاویر ۲ و ۳). تغییرات آتروفیک بیضه بعثت کاهش جریان خون موجب کاهش وزن بیضه می‌گردد (۲ و ۳).

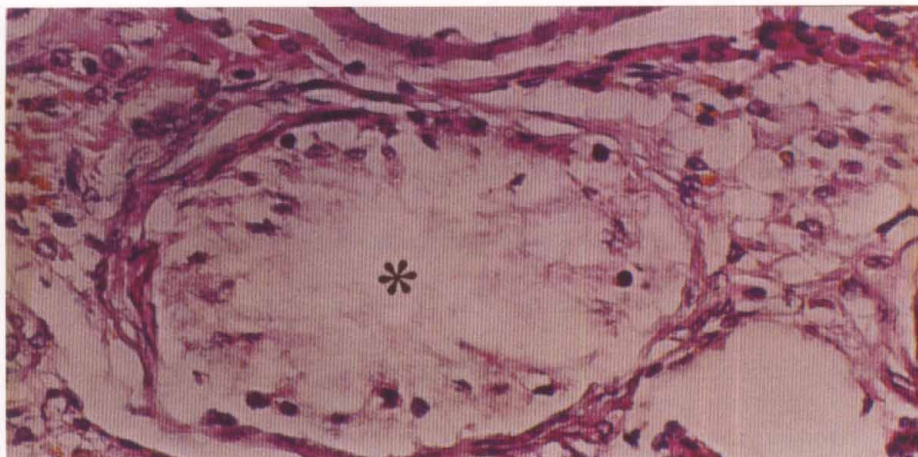
علاوه بر این، کاهش جریان خون، کاهش درجه حرارت را در بافت بیضه در پی خواهد داشت. بدنبال این فرآیند متابولیسم نیز کاهش خواهد یافت (۴ و ۷). در پی کاهش جریان خون بیضه مبتلا به واریکوسل سلول‌های لیدیک شدیداً صدمه دیده و نتیجتاً ترشح تستوسترون از این سلولها کاهش می‌یابد (۱ و ۱۳). کم شدن شدید سلول‌های جنسی بدنبال تغییرات آتروفیک بیضه و کاهش اسپرما توژنز و در نهایت از بین رفتن احتمالی آن، باروری کاهش یافته و تدریجاً استریلیتی حادث می‌گردد، همان چیزی که در این مطالعه دیده شد.



تصویر ۱: بافت بیضه طبیعی رت: نظم سلول های جنسی در حاشیه لوله های منی ساز (علامت ستاره) (درشتنمایی ۱۰ × ۲۰)



تصویر ۲: بافت بیضه رت مبتلا به واریکوسل: نظم سلول های جنسی در حاشیه لوله های منی ساز (علامت ستاره) از بین رفته و تعداد سلول های جنسی کاهش یافته اند. بافت بینابینی (علامت فلش) افزایش یافته است. (در درشتنمایی ۱۰ × ۲۰)



تصویر ۳: بافت بیضه رت مبتلا به واریکوسل: نظم سلول های جنسی در حاشیه لوله های منی ساز (علامت ستاره) از بین رفته و تعداد سلول های جنسی کاهش یافته اند. (درشتنمایی ۴۰ × ۱۰)



تصویر ۴: بافت بیضه رت مبتلا به واریکوسل: تونیکا آلبوژینه (علامت فلش) ضخامت زیادی یافته است. (درشتنمایی ۲۰۰×۱۰)

Abstract

The Effect of Surgically Induced Varicocele on The Fertility of Male Rat

To evaluate the effect of varicocele on fertility, young white Wistar rats whose fertility had been confirmed in previous coituses were operated. Experimental varicocele was established in male rats by partial ligation of the left renal vein. Then incision was sutured and the animals were cared. Four weeks after surgery, rats underwent another laparotomy and were inspected for induced varicocele. One month later circumstances were prepared for coituses of all rats. Orchidectomy performed after coitus and vaginal plaque observation. Testes were examined histologically. Left sided and bilateral varicocele were observed in about all of experimental rats. It was never seen in control group. In the period of rats coupling, female rats were observed for vaginal plaque. Every vaginal plaque was recorded with related male rat characteristics. Incidence of vaginal plaque in female rats were related to affection of male to varicocele. In histological observation with light microscopy, atrophy of testes and depletion of spermatozoa were seen in varicocele affected rats. But condition in control group were unchanged. After affection to varicocele in the left side, it was seen frequently in the right side with unknown cause.

Key Words : *Induced Vaaricocele ; Spermatogenesis ; Sterility .*

منابع

1. Aljuburi A. Pranikoff K. Daugherty K.A. Urry R. L. Cockett A. T. Alteration of Semen Quality in Dogs after Creation of Varicocele . *Urology* , 1979 May, 13(5): 535-9.
2. Asci R. Sarikaya S. Buyucalpelli R. Yilmaz A. F. Yildiz S. The effect of experimental varicocele on testicular histology and fertility in monorchic adult rats . *BGU Int* 1999 Mar. 83(4): 493-7.
3. Choi H. Kim .K. S. Kim K.M. The effect of experimental varicocele on the testes of adolescent rats . *J. Urol.* 1990 Aug, 144(22): 499-501; discussion, 512-3.
4. Dandia S. D. Bagree M. M. Vyas C. P. Singh H. Pendse A. K. Joshi K. R. Experimental production of varicocele and its effect on testes . *Jpn J Surg.* 1979 Dec, 9(4): 327-8.
5. Hernandez Yanez L. Marin Lopez G. Vilchez, Martinez J. Bishop W. Leydig cell function in experimental cryptorchism and varicocele in rats. *Invest Clin*, 1999 Jun, 40(2): 95-108.
6. Hsu HS, Chang LS, Chen MT, Wei YH. D ecreased blood flow and defective energy metabolism in the varicocele bearing testicles of rats. *Eur Urol* 1994; 25 (1): 71 - 5.
7. Justich E. The compression syndrome of the left renal vein (Translation). *Rofo, Fortschr, Geb, Rontgenstr, Nuklearmed.* 1982 April, 136(4): 404-12.
8. Kass E. J. The adolescent varicocele: treatment and outcome. *Curr Urol Rep.* 2002, 3(2): 100-6.
9. Li H. Dubocq F. Jiang Y. Tiguert R. Gheiler E. L. Dhabuvala C. B. Effect of surgically induced varicocele on testicular blood flow and Sertoli cell functions. *Urology.* 1999 June, 53(6): 1258-62.
10. Schoor R. A. Elhandbly S. M. Niederberger C. The pathophysioloy of varicocele-associated male infertility. *Curr Urol Rep.* 2001 Dec, 2(6): 432-6.
11. Sofikitis N. Takahashi C. Nakamura I. Hirakawa S. Miyagawa I. Surgical repair of secondary right varicocele in rats with primary left varicocele: effects on fertility, tesicular temprature, spermatogenesis, and sperm maturation. *Arch Androl.* 1992, 28(1): 43-52.
12. Turner T. T. The study of varicocele through the use of animal models. *Hum Reprod Update.* 2001, (1): 78-84.
13. Zeng J. Zhang Y. S. Zhuang Q. Y. Zhou S. W. Effect of thymosin on the secretion of the sexual hormone in rats with experimental varicocele. *J. Tongji Med Univ.* 1993, 13(1): 40-4.