

بررسی Inhibin B سرم به عنوان یک نشانگر مطمئن برای پیش بینی وجود اسپرم

بیضه های مردان آزواسپرمیک

دکتر علی حمیدی مدنی* - دکتر حسن شیرینی**

* استادیار گروه ارولوژی دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی رازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان
** دستیار گروه ارولوژی دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی رازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

چکیده

مقدمه: نشانگرهای مختلفی برای پیش بینی وجود اسپرم در مردان مبتلا به آزوسپرمی مطرح شده‌اند. تعیین و معرفی یک نشانگر معتبر برای پیش بینی وجود اسپرم در بیماران مبتلا به آزوسپرمی اهمیت بسزایی دارد. هدف: ارزیابی حساسیت و ویژگی هورمون Inhibin B در یافتن اسپرم در بیضه مردان نابارور مبتلا به آزوسپرمی و مقایسه آن با نشانگر رایج FSH سرم بوده است.

مواد روش ها: در این مطالعه که طی مدت یکسال از تاریخ ۸۱/۷/۲۰ لغایت ۸۲/۷/۱۹ در درمانگاه ارولوژی مرکز آموزشی درمانی رازی رشت انجام گرفت، ۴۵ مرد نابارور شامل ۳۳ مرد نابارور مبتلا به آزوسپرمی و ۱۲ مرد وازکتومی شده، مورد بررسی قرار گرفتند. برای تمام بیماران اقدام به اخذ شرح حال و انجام معاینه فیزیکی، آزمایشات هورمونی شامل FSH، LH، Inhibin B، و سونوگرافی اسکروتوم برای تعیین اندازه بیضه‌ها گردید و سپس مردان مبتلا به آزوسپرمی بیوپسی دو طرفه بیضه شدند. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS9 با تست one-way ANOVA مورد آنالیز آماری قرار گرفتند.

نتایج: براساس یافته‌های این مطالعه بیماران مبتلا به آزوسپرمی غیر انسدادی نسبت به بیماران مبتلا به آزوسپرمی انسدادی سطوح سرمی FSH بالاتر (16.14±14.09 IU/ml در مقابل 5.04±6.49 IU/ml) و سطوح سرمی Inhibin B پائین تر (80.2±23.9 pg/ml در مقابل 225.42±86.3 pg/ml) داشتند. این تفاوت برای FSH از لحاظ آماری معنی دار بوده (p=0.010) ولی برای Inhibin B در حد بالاتری معنی دار بوده است (p<0.001). متوسط سطوح سرمی Inhibin B به نحو قابل ملاحظه ای در بیمارانی که بر اساس معیارهای ستی FSH و اندازه بیضه به نظریه رسیدن آزوسپرمی غیر انسدادی داشته باشند ولی اسپرم در بیوپسی بیضه داشتند، نسبت به بیماران هم گروه خود که هیچ اسپرمی در بیوپسی بیضه شان یافت نشد، بالاتر بود (215.53±55.19 pg/ml در مقابل 79.54±26.68 pg/ml) اما این موضوع در مورد FSH سرم صادق نبود (26.4 ± 13.9 IU/ml در مقابل 17.8 ± 8.2 IU/ml). سطح برش (Cut-off level) برای Inhibin B به منظور جداسازی گروه آزوسپرمی انسدادی از آزوسپرمی غیر انسدادی بر اساس منحنی ROC، < 133.4 pg/ml در نظر گرفته شد (حساسیت 94.4% و ویژگی 100%). نتیجه گیری: با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه به نظر می‌رسد که هورمون Inhibin B نسبت به FSH نشانگر دقیق تری برای پیش بینی یافتن اسپرم در بیضه بیماران مبتلا به آزوسپرمی باشد.

کلید واژه ها: اینهبین B / بافت برداری / بیضه / عقیمی مردان / فقدان اسپرماتوزوئید در منی / هورمون محرک فولیکول

مقدمه

بیضه کوچک و سفت داشت احتمال کمی برای وجود اسپرم در بیوپسی بیضه وی در نظر گرفته می‌شد (۱، ۲، ۳ و ۴) ولی با این حال در مواردی بیمار بیضه کوچک یا FSH بالا - یا هر دو - را داشت ولی در بیوپسی بیضه اسپرم

در بیماران مبتلا به آزوسپرمی نشانگرهای متعددی برای پیش بینی وجود اسپرم در بیوپسی بیضه مطرح شده است. از سال‌ها قبل اندازه بیضه و FSH سرم بدین منظور در نظر گرفته می شده است، به طوری که اگر کسی FSH بالا و

مواد و روش‌ها

این مطالعه از تاریخ ۸۱/۷/۲۰ لغایت ۸۲/۷/۱۹ در درمانگاه ارولوژی مرکز آموزشی درمانی رازی رشت بر روی ۴۵ مرد با آزوسپرمی شامل ۳۳ مرد مبتلا به آزوسپرمی با علت نامشخص و ۱۲ مرد وازکتومی شده با سابقه باروری قبلی انجام گرفت. تمام بیماران پس از اخذ رضایت کتبی و توضیح روش کار وارد مطالعه شدند. بیمارانی که سابقه مصرف داروهای کمک باروری یا الکل داشتند یا معتاد به مواد مخدر بودند از مطالعه خارج شدند.

شرایط ورود به مطالعه:

۱- اثبات آزوسپرمی حداقل در دو آزمایش منی.
۲- هیچ دارویی بعنوان کمک باروری مصرف نکرده باشند.

۳- تمام مراحل طرح را ادامه دهند.

۴- رضایت نامه کتبی را امضا نموده باشند.

۵- اعتیاد به مواد مخدر یا مصرف الکل نداشته باشند.

شرایط خروج از مطالعه:

۱- شرایط ورود به مطالعه را نداشته باشند.

۲- دچار عارضه ای شوند که نیازمند درمان فوری باشد که در این حالت از طرح خارج شده و درمان مورد نیاز برای آنها انجام می‌گرفت.

تمام بیماران پس از اخذ شرح حال و معاینه فیزیکی کامل، به منظور انجام آزمایشات هورمونی به آزمایشگاه طرف قرارداد اعزام و پس از نمونه گیری جهت آزمایشات هورمونی به تدریج برای انجام بیوپسی بیضه برنامه ریزی و معرفی شدند.

تکنیک بیوپسی بیضه: پس از انجام بی‌حسی نخاعی و تحت شرایط استریل با برش عرضی ۵ تا ۶ میلی متری روی اسکروتوم، بیضه آشکار می‌گردد سپس با ایجاد برش ۴ تا ۵ میلی متری تونیکا آلبوژینه بیضه و فشار دادن روی بیضه، مقداری از محتویات بیرون آمده از بیضی را با قیچی جراحی برداشته و در محلول Bouin's به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال و محل برش روی تونیکا

یافت می‌شد. در افراد مبتلا به Sertoli Cell-only Syndrome هم اعتقاد بر این است که گاهی جزایری از اسپرماتوژنز ممکن است موجود باشد که چنانچه با انجام بیوپسی‌های متعدد آنها را بیابیم میتوانیم جهت باروری فرد بکار گیریم (۲، ۳ و ۵). سال‌ها روی این مسئله تحقیق شده و با کشف هورمون Inhibin B امیدهای بسیاری پیدا شده است. این هورمون دایمر، از دو رشته α و β تشکیل شده است که بر اساس رشته β به دو نوع A و B تقسیم می‌گردد. نوع A ($\alpha\beta_A$) آن توسط روش‌های معمول قابل آشکار سازی نیست. نوع B ($\alpha\beta_B$) آن در پاسخ به FSH از سلول‌های سرتولی ترشح می‌گردد (۲). بسیاری از محققان معتقدند این هورمون نشانگر حساستری نسبت به روش‌های معمول (اندازه بیضه و FSH سرم) برای کشف اسپرم در بیوپسی بیضه بیماران مبتلا به آزوسپرمی است (۳، ۵ و ۹) ولی عده دیگری اعتقاد دارند این هورمون تنها با اسپرماتوژنز ارتباط دارد و نمی‌تواند بودن یا نبودن اسپرم را در بیضه پیش‌گویی کند (۸).

با توجه به این که با تکیه بر دو معیار FSH سرم و اندازه بیضه نمی‌توان با اطمینان بیماران مبتلا به آزوسپرمی انسدادی و غیر انسدادی را از هم جدا نمود و بیوپسی بیضه نیز با عوارض ناخواسته ای همراه می‌باشد و از سوی دیگر با پیشرفت علم پزشکی هم اکنون می‌توان با یافتن حتی یک اسپرم امکان باروری را با کمک روش ICSI (IntraCytoplasmic Sperm Injection) فراهم نمود، تعیین یک روش قابل اعتماد برای پیش‌بینی وجود یا عدم وجود اپی‌تلوم ژرمینال مفید برای استفاده در روش‌های کمک باروری در بیماران مبتلا به آزوسپرمی غیر انسدادی بسیار مطلوب خواهد بود.

باتوجه به موارد فوق و تردیدهای موجود تصمیم گرفتیم که پژوهشی را در این رابطه انجام دهیم.

آلبوژینه با نایلون 0-5 و پوست اسکروتوم نیز با نخ کرومیک 4-0 ترمیم می شد.

جواب پاتولوژی بر اساس بالاترین سطح اسپرماتوژنز برای بیمار در نظر گرفته میشد و بیماران بر این اساس در گروه ۶ نیز شامل مردان وازکتومی شده با سابقه باروری قبلی بودند که این افراد با توجه به باروری قبلی و انجام وازکتومی در طی پنج سال اخیر نیاز به انجام بیوپسی بیضه نداشتند. **آزمایشات هورمونی:** نمونه گیری از خون بیماران بین ساعت ۸ تا ۱۰ صبح انجام و نمونه حاصله در درجه حرارت اتاق با سرعت ۲۰۰۰ دور بر ثانیه برای ۵ تا ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شده و سرم آن جدا و در درجه حرارت (۲۰-) سانتیگراد نگهداری می شد.

LH و FSH به روش رادیوایمنواسی اندازه گیری، و برای سنجش inhibin B نیز از همان نمونه سرم استفاده می شد و برای هر بیمار به منظور افزایش دقت و حساسیت، دوبار آزمایش با روش ELISA انجام میگرفت که آزمایشگاه معدل آنها را گزارش می کرد.

اندازه گیری طول بیضه: در تمام بیماران نابارور از سونوگرافی اسکروتوم برای اندازه گیری طول بیضه استفاده می گردید. اندازه بیضه در مردان وازکتومی شده برای کاهش هزینه با اورکیومتر حلقوی اندازه گیری شد. این وسیله به صورت حلقه های پلاستیکی بیضوی شکلی است که قطر داخلی آنها با هم متفاوت است و با قراردادن بیضه درون این حلقه ها می توان اندازه آنرا تعیین کرد.

گروه های پنجگانه زیر قرار داده می شدند:

- ۱- Germ cell aplasia ۲- Sertoli cell-only syndrome
- ۳- Maturation arrest ۴- Hypospermatogenesis
- ۵- Normal spermatogenesis

بیماران پس از اندازه گیری طول بیضه در دو گروه قرار می گرفتند:

گروه (یک) با طول بیضه کمتر از ۴/۵ سانتیمتر، گروه (دو) با طول بیضه مساوی یا بیشتر از ۴/۵ سانتیمتر

تجزیه و تحلیل آماری: اطلاعات بیماران در فرم های خاص که به همین منظور تهیه شده بود ثبت و نتایج حاصله توسط نرم افزار SPSS9 با آزمون one-way ANOVA مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

نتایج

جمعیت مورد مطالعه در این تحقیق ۴۵ نفر شامل ۳۳ مرد نابارور مبتلا به آزوسپرمی و ۱۲ مرد با سابقه وازکتومی بودند. مشخصات کلی جمعیت مورد مطالعه در جدول زیر آمده است.

به علت اینکه در بیماران مبتلا به هیپواسپرماتوژنز اسپرم در بیضه وجود دارد و فقط یک نفر با این پاتولوژی در این مطالعه وجود داشت، وی را در گروه آزوسپرمی انسدادی قرار دادیم. بدین ترتیب گروه آزوسپرمی غیر انسدادی شامل گروه های ۱ تا ۳ و گروه آزوسپرمی انسدادی شامل گروه های ۴ تا ۶ بود.

جدول ۱: توزیع فراوانی و سنی بیماران مورد مطالعه براساس پاتولوژی

پاتولوژی	تعداد(نفر)	SD±متوسط سن (سال)	دامنه تغییرات (سال)	درصد %
Germ cell aplasia(۱)	۱۰	۳۳±۵/۴	۲۷-۴۳	۲۲/۲
Sertoli cell-only syndrome(۲)	۸	۳۸/۱±۱۱/۱	۲۵-۵۶	۱۷/۷
Maturation arrest(۳)	۹	۳۵/۷±۵/۶	۳۰-۴۵	۲۰
Hypospermatogenesis(۴)	۱	۳۱	۳۱	۲/۲
Normal spermatogenesis(۵)	۵	۳۲/۶±۶/۷	۲۵-۴۳	۱۱/۱
vasectomy(۶)	۱۲	۴۴/۲±۷	۳۳-۵۴	۲۶/۷
کل	۴۵	۳۷/۳±۸/۳	۲۵-۵۶	۱۰۰

گروه آزوسپرمی انسدادی و آزوسپرمی غیرانسدادی در نمودار ۱ آمده است با انجام آنالیز آماری تفاوت معنی داری بین گروه‌ها از لحاظ طول بیضه مشاهده شد ($p < 0.001$).

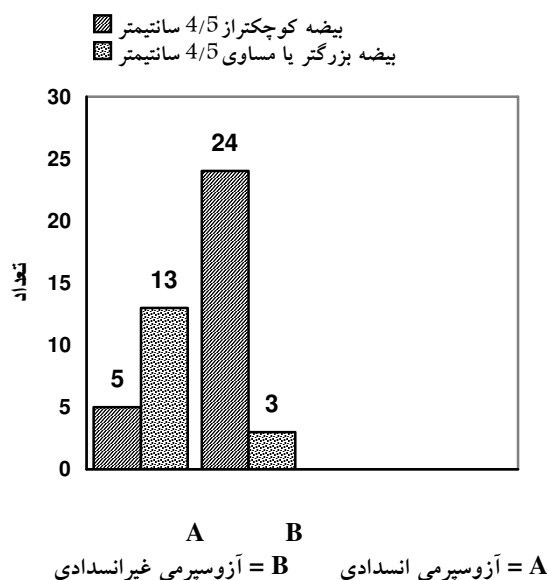
همانطور که در جدول فوق مشاهده می‌گردد تفاوت FSH سرم بین دو گروه از لحاظ آماری معنی دار است ($P=0.019$). بر اساس آنالیز آماری نتایج اندازه گیری LH سرم بیماران بر اساس گروه‌بندی‌های مورد اشاره، تفاوت معنی داری بین LH سرم بیماران بر اساس نوع پاتولوژی بیضه و گروه آزوسپرمی در مقابل وازکتومی موجود است (به ترتیب $P < 0.001$ و $P=0.036$) ولی بین گروه آزوسپرمی انسدادی و آزوسپرمی غیر انسدادی از لحاظ LH سرم تفاوت معنی دار دیده نشد ($P=0.77$).

نتایج حاصله از اندازه گیری سطح سرمی inhibin B در بیماران در جداول ۵، ۶ و ۷ آمده است. بر اساس آنالیز آماری این اطلاعات تفاوت معنی داری در inhibin B سرم این بیماران در تمام گروه‌ها موجود بود ($P < 0.001$).

در نهایت بین بیمارانی که در گروه آزوسپرمی انسدادی قرار گرفته بودند، تقسیم بندی انجام شد. به طوری که افراد وازکتومی شده با سابقه باروری در یک گروه و مردان نابارور با آزوسپرمی که در بیضه آنها اسپرم یافت شده بود در گروه دیگر قرار گرفتند و از نظر متغیرهای اندازه بیضه، LH، FSH، inhibin B آنالیز آماری انجام گرفت. تفاوت معنی داری از لحاظ آماری برای اندازه بیضه و FSH بین دو گروه موجود بود (به ترتیب $P=0.009$ و $P=0.027$) ولی برای LH و inhibin B این تفاوت معنی دار نبود (به ترتیب $P=0.187$ و $P=0.232$).

در سری بیماران ما در بیوپسی بیضه کل مردان با آزوسپرمی (بدون در نظر گرفتن معیار اندازه بیضه و سطح FSH سرم) در ۱۸٪ موارد اسپرم پیدا شد (۶ بیمار از ۳۳ بیمار). این میزان دستیابی به اسپرم در بیماران مبتلا به

همانطور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود تفاوت سنی بین گروه‌ها از لحاظ آماری معنی دار نیست ($P=0.124$). اطلاعات مربوط به توزیع فراوانی اندازه بیضه بین دو



نمودار ۱: توزیع فراوانی اندازه بیضه بین دو گروه آزوسپرمی انسدادی و آزوسپرمی غیرانسدادی

از لحاظ FSH فراوانی و مشخصات افراد در گروه‌های مختلف بر اساس پاتولوژی، آزوسپرمی در مقابل وازکتومی و انسدادی در مقابل غیرانسدادی در جدول‌های ۲، ۳ و ۴ و نمودار ۲ آورده شده است.

جدول ۲: توزیع فراوانی و نشانگر FSH در بیماران بر اساس گروه آزوسپرمی در مقابل گروه وازکتومی

گروه	تعداد (نفر)	FSH متوسط \pm SD (IU/ml) سرم	محدوده تغییرات (IU/ml)	درصد %
آزوسپرمی	۳۳	13.3 ± 15.3	۵۶-۰/۹	۷۳/۳
وازکتومی	۱۲	1.1 ± 2.7	۵/۲-۱/۶	۲۶/۷
جمع	۴۵	12.7 ± 11.95	۵۶-۰/۹	۱۰۰

در سه نفر دیگر که بر اساس معیارهای کلینیکی به نظر می‌رسید مبتلا به آزوسپرمی انسدادی باشند، هیچ اسپرمی در بیضه آنها یافت نشد.

برای تعیین حساسیت و ویژگی نشانگر Inhibin B در استخراج اسپرم به منظور تمایز موفقیت و شکست بیوسپی بیضه از منحنی ROC استفاده گردید. آنالیز منحنی حاصله اگر از منحنی ROC برای FSH استفاده شود بهترین مقدار آستانه برای FSH در پیش بینی موفقیت یا شکست بیوسپی بیضه ۵/۹ IU/ml است که این مقدار برای افتراق آزوسپرمی انسدادی از آزوسپرمی غیر انسدادی حساسیت ۷۷/۸٪ و اختصاصیت ۸۱/۵٪ خواهد داشت.

همان طوری که ملاحظه می‌شود سطح زیر منحنی ROC برای Inhibin B (0.953) بیشتر از FSH (0.786) می‌باشد.

آزوسپرمی غیر انسدادی کلینیکی (بیضه کوچک و FSH بالا) نیز ۱۸/۷۵٪ بود (۳ بیمار از ۱۶ بیمار).

از میان بیماران با آزوسپرمی در ۶ نفر نتایج بررسی‌های کلینیکی با جواب پاتولوژی آنها همخوانی نداشت به گونه‌ای که در ۳ نفر که بر اساس بررسی کلینیکی (اندازه بیضه و FSH) به نظر می‌رسید مبتلا به آزوسپرمی غیرانسدادی باشند، بیوسپی بیضه مؤید وجود اسپرم بود. نشان داد که بهترین مقدار آستانه برای Inhibin B در پیش بینی موفقیت یا شکست بیوسپی بیضه ۱۳۳/۴ pg/ml است. با این میزان Inhibin B برای یافت اسپرم در بیضه حساسیت ۹۴/۴٪ و ویژگی ۱۰۰٪ خواهد بود. اگر Inhibin B سرم از ۱۳۳/۴ به ۶۱/۵ کاهش داده شود، در حالی که حساسیت تغییری نخواهد کرد، ویژگی به ۲۵٪ کاهش خواهد یافت.

جدول ۳: توزیع فراوانی و نشانگر FSH در بیماران براساس پاتولوژی

پاتولوژی	تعداد (نفر)	FSH متوسط \pm SD سرم (IU/ml)	محدوده تغییرات (IU/ml)	درصد %
Germ cell aplasia (۱)	۱۰	۱۶/۹ \pm ۱۴/۶	۶۷ - ۵۶	۲۲/۲
Sertoli cell-only syndrome (۲)	۸	۲۷/۲ \pm ۱۲/۶	۸۲ - ۴۳	۱۷/۸
Maturation arrest (۳)	۹	۵/۵ \pm ۴/۱۲	۰/۹ - ۱۳	۲۰
Hypospermatogenesis (۴)	۱	۸/۸	۸/۸	۲/۲
Normal spermatogenesis (۵)	۵	۱۲/۱۲ \pm ۹/۷	۲ - ۲۷/۱	۱۱/۱
Vasectomy (۶)	۱۲	۲/۷ \pm ۱/۱۲	۱/۶ - ۵/۲	۲۶/۷
جمع	۴۵	۱۱/۹۵ \pm ۱۲/۷	۰/۹ - ۵۶	۱۰۰

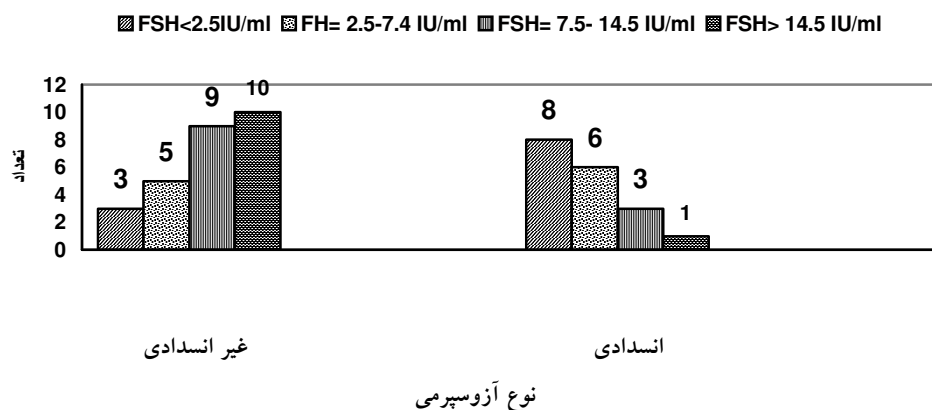
همانطور که در جدول فوق مشاهده می‌گردد تفاوت FSH سرم بین گروه‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار است ($P < 0.001$).

جدول ۴: توزیع فراوانی و نشانگر FSH در بیماران گروه آزوسپرمی انسدادی در مقابل غیر انسدادی

گروه	تعداد (نفر)	FSH میانگین \pm SD سرم (IU/ml)	محدوده تغییرات (IU/ml)	درصد %
آزوسپرمی انسدادی	۱۸	۵/۷ \pm ۶/۵	۱/۶ - ۲۷/۱	۴۰

آزوسپرمی غیر انسدادی	۲۷	16.1 ± 14.1	۰/۹ - ۵۶	۶۰
جمع	۴۵	11.95 ± 12.7	۰/۹ - ۵۶	۱۰۰

همانطور که در جدول فوق مشاهده میگردد تفاوت FSH سرم بین دو گروه از لحاظ آماری معنی دار است ($P=0.01$).



نمودار ۲: توزیع نشانگر FSH سرم در دو گروه آزوسپرمی غیر انسدادی و آزوسپرمی انسدادی

جدول ۵: توزیع فراوانی و نشانگر inhibin B در بیماران گروه آزوسپرمی در مقابل گروه وازکتومی

گروه	تعداد (نفر)	متوسط \pm SD سرم Inhibin B (pg/ml)	محدوده تغییرات (Pg/ml)	درصد %
آزوسپرمی	۳۳	99.87 ± 55.67	۲۶ - ۲۴۷/۶	۷۳/۳
واژکتومی	۱۲	243.94 ± 89.13	۱۳۹/۸ - ۴۳۳/۳	۲۶/۷
جمع	۴۵	138.29 ± 91.6	۲۶ - ۴۳۳/۳	۱۰۰

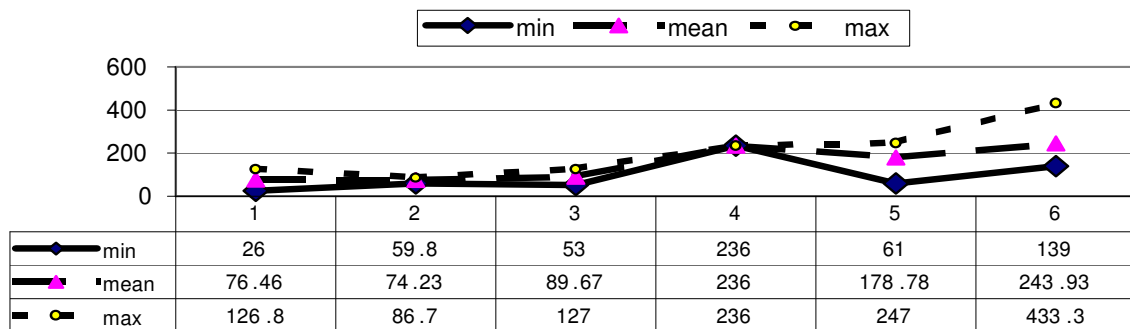
جدول ۶: توزیع فراوانی و نشانگر inhibin B در بیماران براساس پاتولوژی

گروه	تعداد	متوسط \pm SD سرم inhibin B (pg/ml)	محدوده تغییرات (pg/ml)	درصد %
Germ cell aplasia (۱)	۱۰	76.46 ± 26.03	۲۶ - ۱۲۸/۸	۲۲/۲
Sertoli cell-only syndrome (۲)	۸	74.23 ± 10.88	۵۹/۸ - ۸۶/۷	۱۷/۸
Maturation arrest (۳)	۹	89.67 ± 28.92	۵۳ - ۱۲۷	۲۰
Hypospermatogenesis (۴)	۱	۲۳۶	۲۳۶	۲/۲
Normal spermatogenesis (۵)	۵	178.78 ± 77.64	۶۱ - ۲۴۷/۶	۱۱/۱
Vasectomy (۶)	۱۲	243.93 ± 89.13	۱۳۹/۸ - ۴۳۳/۳	۲۶/۷

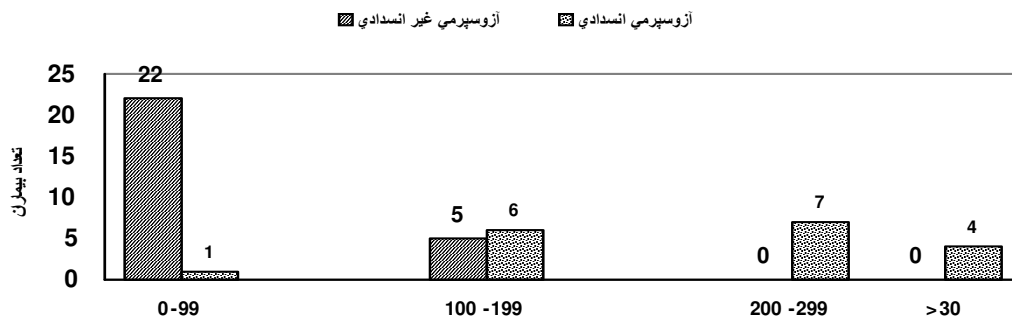
۱۰۰	۲۶ - ۴۳۳/۳	۱۳۸/۲۹ ± ۹۱/۶	۴۵	جمع
-----	------------	---------------	----	-----

جدول ۷: توزیع فراوانی و نشانگر Inhibin B در بیماران براساس گروه آزوسپرمی انسدادی در مقابل غیر انسدادی

گروه	تعداد (نفر)	میانگین \pm SD سرم Inhibin B (pg/ml)	محدوده تغییرات (pg/ml)	درصد %
آزوسپرمی انسدادی	۱۸	۲۲۵/۴۲ ± ۸۶/۳	۶۱ - ۴۳۳/۳	۴۰
آزوسپرمی غیر انسدادی	۲۷	۸۰/۲ ± ۲۳/۹	۲۶ - ۱۲۷	۶۰
جمع	۴۵	۱۳۸/۲۹ ± ۹۱/۶	۲۶ - ۴۳۳/۳	۱۰۰

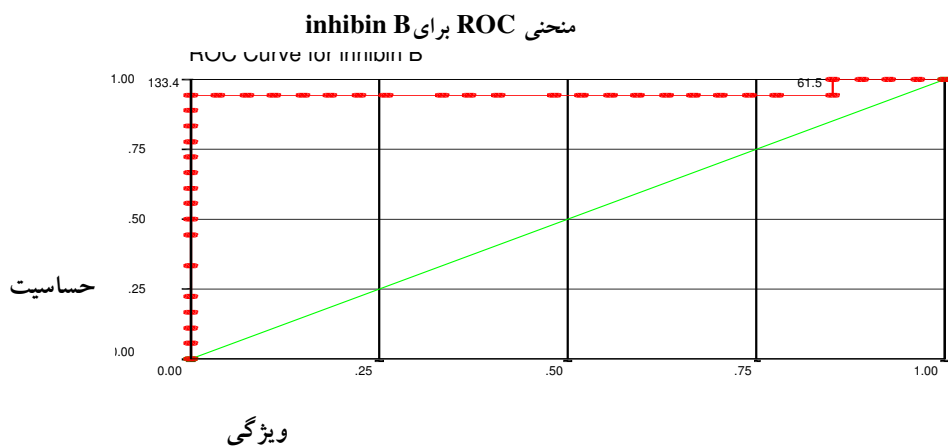
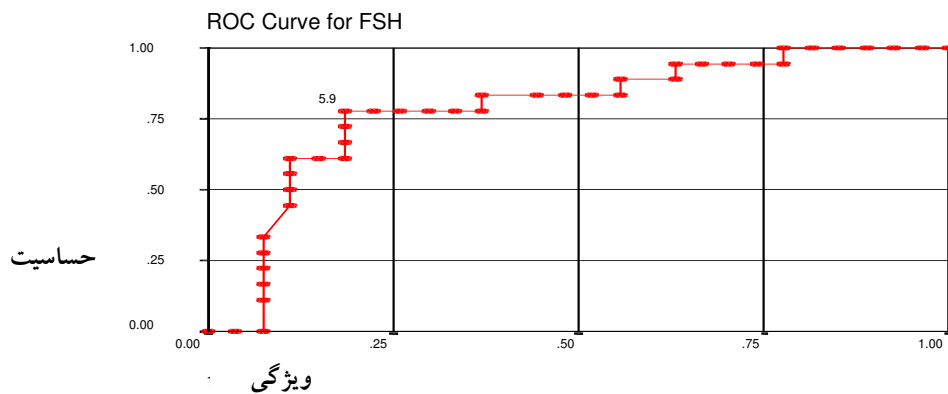


نمودار ۳: حداقل، متوسط، و حداکثر میزان هورمون Inhibin B سرم در بیماران بر اساس پاتولوژی



نمودار ۲: توزیع نشانگر FSH سرم در دو گروه آزوسپرمی غیر انسدادی و آزوسپرمی انسدادی

منحنی ROC برای FSH



بحث و نتیجه گیری

طرف دیگر در گروه آژوسپرمی انسدادی بین مردان آژوسپرمی با مردان وازکتومی شده با سابقه باروری قبلی آنالیز آماری انجام و طی آن مشخص شد که سطح سرمی LH, FSH و اندازه بیضه در این دو گروه تفاوت معنی داری دارد در حالی که این تفاوت برای inhibin B سرم معنی دار نیست یعنی در حالی که تمام این افراد دارای اسپرم در بیضه خود هستند، FSH, LH و اندازه بیضه متفاوت دارند در حالی که inhibin B سرم آنها تفاوت چندانی ندارد. پس میتوان این گونه نتیجه گیری نمود که نه تنها inhibin B سرم می تواند نشانگر اسپرماتوژنز در بیضه باشد بلکه نشانگر مطمئن تر و حساس تری برای تشخیص اسپرم در بیضه می باشد.

بر اساس داده های بیماران ما در بیضه سه نفر از بیماران مبتلا به آژوسپرمی غیرانسدادی (بر اساس معیارهای رایج اندازه بیضه و FSH) اسپرم پیدا شد در حالی که سطح inhibin B سرم آنها احتمال وجود اسپرم را در بیضه آنها

بر اساس این مطالعه متوسط سن بین گروه های مختلف تفاوت معنی داری داشت ولی چون براساس نتیجه حاصله از مطالعه آنا ماریا آندرسون و همکارانش با افزایش سن در اوایل بلوغ سطح سرمی inhibin B نیز افزایش یافته ولی پس از این زمان بدون تغییر باقی می ماند (۷) و نیز براساس نتیجه مطالعه بوهرینگ و همکارانش سطح inhibin B سرم پس از سن ۵۰ سالگی با سطح سرمی آن قبل از این سن تفاوتی ندارد (۱۳) نتیجه می گیریم سن در نتیجه این مطالعه تاثیری ندارد.

بر اساس این داده ها متوجه تفاوت معنی داری در LH, FSH, inhibin B و اندازه بیضه بین گروه آژوسپرمی انسدادی و غیر انسدادی می شویم، ولی این تفاوت برای FSH کمتر از inhibin B می باشد ($P=0.01$ در مقابل $P<0.001$). با افزایش سطح اسپرماتوژنز میزان سرمی inhibin B نیز افزایش می یافت (نمودار ۳) که نشانگر ارتباط مستقیم اسپرماتوژنز و inhibin B سرم است. از

این یافته‌ها ممکن است از اختصاصی بودن کم آزمون اندازه‌گیری Inhibin B در مطالعه آنها منشأ گرفته باشد. چندین بررسی نیز بر تناسب بین سطح سرمی Inhibin B با کیفیت اسپرماتوزن دلالت می‌نماید و به نظر می‌رسد که Inhibin B یک نشانگر مهم برای حضور اسپرماتوزن در بیضه انسان باشد (۱۴). دکتر Pierik و همکاران دریافتند که یک ارتباط معنی‌داری بین سطوح سرمی Inhibin B و غلظت اسپرم، شمارش اسپرم، و حجم بیضه وجود دارد (۱۵). آنها بر این اساس با نشان دادن یک ارتباط مثبت بین سطوح Inhibin B و اسپرماتوزن در بیوپسی بیضه بیمارانشان، نتیجه‌گیری کردند که Inhibin B یک نشانگر مطمئن برای حضور اسپرماتوزن است. نتایج حاصل از بررسی انجام شده در مطالعه حاضر نشان می‌دهد که دقت Inhibin B سرم در پیش‌گویی حضور یا عدم حضور اسپرم در بیضه بیماران مبتلا به آروسپرمی بسیار بالاتر از FSH و اندازه بیضه می‌باشد که البته با توجه به حجم نمونه در این مطالعه به نظر می‌رسد برای افزایش دقت و حساسیت، نیاز به انجام مطالعه‌ای با حجم نمونه‌های بیشتری می‌باشد.

علی‌رغم نتایج حاصله هنوز نمی‌توان با قاطعیت از Inhibin B سرم به منظور پیش‌بینی وجود اسپرم در بیضه بدون انجام بیوپسی استفاده نمود و هنوز استاندارد طلائی کشف اسپرم در بیضه بیماران بیوپسی بیضه می‌باشد (۱ و ۲) که بهتر است جهت افزایش احتمال دستیابی به اسپرم به شکل بیوپسی‌های متعدد انجام پذیرد.

نشان داده بود زیرا بیش از سطح cut-off بود و همینطور در بیضه سه بیمار مبتلا به آروسپرمی انسدادی (براساس معیارهای رایج اندازه بیضه و FSH) اسپرمی پیدا نشد که هر سه سطح سرمی Inhibin B آنها کمتر از ۱۱۷ pg/ml بود این بیماران خود شاهدهی دیگر برای حساسیت و دقت بیشتر Inhibin B سرم نسبت به معیارهای رایج (اندازه بیضه و FSH) برای کشف اسپرم در بیضه می‌باشند.

بر اساس مطالعات اخیر احتمال کشف اسپرم در بیضه بیماران مبتلا به آروسپرمی غیر انسدادی بر اساس متغیرهای اندازه بیضه و FSH سرم ۵۰٪ اعلام شده است (۱۱ و ۱۲). اما در مطالعه ما این میزان فقط ۱۸/۷۵٪ بوده است. شاید اگر در همین مطالعه نیز اقدام به انجام بیوپسی‌های متعدد از هر یک از بیضه‌ها می‌گردید، شانس دستیابی به اسپرم در نمونه‌ها بیشتر می‌شد.

به هر حال کشف یک نشانگر مطمئن که بتواند وجود اسپرم در بیضه بیماران مبتلا به آروسپرمی غیر انسدادی را پیش‌گویی کند ارزش تشخیص بالایی خواهد داشت. در حال حاضر هورمون FSH به عنوان مهم‌ترین متغیر اندوکرینی در بررسی عملکرد بیضه مردان بکار گرفته می‌شود (۱، ۲ و ۴) که ترشح آن با هورمون Inhibin B که از سلول‌های سرتولی بیضه ترشح می‌گردد، سرکوب می‌گردد. پس از اخته‌سازی در یک مرد Inhibin B در سرم وی دیگر قابل کشف نیست، که خود نشانگر تولید آن توسط این عضو می‌باشد با این وجود دکتر dekretser اعلام نمود که Inhibin B سرم بیماران ساب‌فرتیل با مردان بارور کنترل تفاوتی ندارد (۱۴).

منابع

- Schlegel PN, Hardy M. Male Reproductive Physiology. In: Walsh, Retik, Vaughan, Wein. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 1437-74.
- Sigman M, Jarow JP. Male Infertility. In: Walsh, Retik, Vaughan, Wein. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 1475-1531.
- Eckardstein SV, et al. Serum Inhibin-B in Combination with Serum FSH is a More Sensitive Marker than Serum FSH Alone for Impaired Spermatogenesis in Men, but Cannot predict the Presence of Sperm in Testicular Tissue Samples. The J of Clin Endocrinology and Metabo 1999; 84 (7): 2496-2501.

- 4.A. Schoor, et al. Role of Testicular Biopsy in the Modern Management of Male Infertility. *J Urology* 2002; 167:197-200.
5. Jensen TK, et al. Inhibin-B as a Serum Marker of Spermatogenesis. *The J of Endocrinology and Metabo* 1997; 82(12): 4059-63.
6. Yulcha K, et al. Approaches for Obtaining Sperm in Patient with Male Infertility. *J of Infertility* 1997; 67(6): 985-97.
7. Anderson AM, et al. Serum Inhibin-B in Healthy Pubertal and Adolescent Boys. *J of Clin Endocrino and Metabol* 1997; 82(12): 3976-81.
8. Vernaev V, et al. Serum Inhibin B Cannot Predict Testicular Sperm Retrieval in Patients with Non-obstructive Azoospermia. *Human Reproduction* 2002; 17(4): 971-6.
9. Bohr KW. Inhibin B as a Marker of Spermatogenesis: A New Dimension in Andrology. *Hautrazt* 2002; 53(1):
10. Pierik FH, Vreeburg JTM, Stijnen T, De Jong FA, Waber RFA. Serum Inhibin B as a Marker of Spermatogenesis. *J of Clin Endocrino and Metabo* 1998; 83: 3110-4.
11. Cha KY, Oum KB, Kim HJ. Approaches for Obtaining Sperm in Patients with Male Factor Infertility. *Fertil Steril* 1997; 67: 980-95.
12. Ezeh IUO, Moore HDM, Cooke ID. Correlation of Testicular Sperm Extraction with Morphological, Biophysical and Endocrine Profiles in Men with Azoospermia Due to Primary Gonadal Failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 3066-74.
13. Bohring C, Krause W. Inhibin B in Aging Male. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2002; Vol (15): 1734-8.
14. DeKretser DM, Mc Lachlan RI, Robertson DM, Burger HG. Serum Inhibin B Levels in Normal Men and Men with Testicular Disorders. *J Endocrinol* 1998; 120: 517-23.
15. Goldstein M. Surgical Management of Male Infertility and other Scrotal Disorders. In: Walsh, Retik, Vaughan, Wein. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 1532-85.

Survey of Serum Inhibin B as a Reliable Marker for Prediction of Testicular Spermatozoa in Testes of Azoospermic Patients

Hamidi Madani A., Shiri H.

Abstract

Introduction: Different conventional markers for prediction of the presence of spermatozoa in azoospermic men have been investigated.

Objective: A reliable marker for prediction of the presence of germinal epithelium in testes from azoospermic patients is of utmost importance in planning treatment in the ARTs era.

The objective of this study has been the assessment of sensitivity and specificity of serum inhibin B levels as an indicator of the presence of testicular spermatozoa in azoospermic infertile men and the comparison of its sensitivity and specificity with the traditional serum FSH marker.

Materials and Methods: This study was performed between 11 October 2002 and 9 October 2003 in the urology clinic of Razi University Hospital in Rasht. 45 infertile men including 33 azoospermic patients and 12 men with previous history of vasectomy were studied.

After history taking and physical examination, hormonal evaluation including FSH, LH, inhibin B, and scrotal ultrasonography for the assessment of the size of testes, and then bilateral testicular biopsies were performed in azoospermic men. Statistical comparisons between groups were made with one-way ANOVA by SPSS 9 software.

Results: The results of our study showed that patients with nonobstructive azoospermia have significantly higher levels of serum FSH (16.14 ± 14.09 IU/ml vs. 5.04 ± 6.49 IU/ml) and significantly lower levels of inhibin B (80.2 ± 23.9 pg/ml vs. 225.42 ± 86.3 pg/ml). This difference was more significant for inhibin B ($p < 0.001$ vs. $P = 0.01$). Mean serum inhibin B levels were significantly higher in patients with nonobstructive azoospermia (high serum FSH & small size testes) who had spermatozoa on TESE than in those in whom no spermatozoa were found (215.53 ± 55.19 pg/ml vs. 79.54 ± 26.68 pg/ml), but mean serum FSH levels did not have similar predictive power (26.4 ± 13.9 IU/ml vs. 17.8 ± 8.2 IU/ml).

The cut-off level of inhibin B separating both groups, as determined by ROC curves, was > 133.4 pg/ml (sensitivity = 100% & specificity = 94.4%).

Conclusion: Serum inhibin B level seems to be more accurate than serum FSH level in prediction of the presence of testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia.

Key words: Azoospermia/Biopsy/ Follicle Stimulating Hormone/ Male Infertility / Inhibin B/ Testis