

Evaluation of the relationship between anti-Müllerian hormone, inhibin-b, testosterone, and semen parameters in cryptorchidism patients

Hamid Reza Sadeghipour^{1*}, Hamed Fanaei^{2,3}, Iman Halvaei⁴,
Mohammad Ali Sedighi Gilani⁵, Fateme Hajati⁶, Amir Kasaeian^{7,8}

- 1- Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 2- Assistant Professor, Pregnancy Health Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
- 3- Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
- 4- Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
- 5- Associate Professor, Department of Urology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 6- Ph.D. Candidate, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
- 7- Assistant Professor, Hematology-Oncology and Stem Cell Transplantation Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 8- Assistant Professor, Hematologic Malignancies Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Address: Postal Code: 1416753955, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, 16th Azar St., Poursina Ave., Tehran, Iran
Email: sadeghipour@sina.tums.ac.ir

Received: 23/Jun/2017, Accepted: 08/Nov/2017

Abstract

Objective: Cryptorchidism is the most common deficiency of the male reproductive system and most prevalent endocrine disease of boys at birth. Insufficient prenatal anti-Müllerian hormone (AMH) secretion from Sertoli cells of the testis is one of its causes. The role of this hormone and inhibin B in fertility has recently been proven. AMH is a known indicator of Sertoli cell function. The aim of this study was to assess the relationship between anti-Müllerian hormone, inhibin B, testosterone, and semen parameters in post-pubertal cryptorchidism patients.

Methods: We gathered the data of this cross-sectional study from blood and semen samples of 20 patients who had a history of unilateral cryptorchidism. Patients, 20-40 years of age, referred to the Urology Ward of Shariati Hospital, Tehran, Iran. Serum levels of AMH, inhibin B and testosterone were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay. Semen analysis was performed by means of a computer aided semen analysis system 6.5.0. Pearson's correlation test was used to evaluate the relationships between variables.

Result: Significant positive relationships were existed between total sperm motility and sperm concentration ($r=0.086$; $p<0.01$), total motility and fast progressive motility ($r=0.97$; $p<0.01$), sperm concentration and fast progressive motility ($r=0.9$; $p<0.01$), white blood cell count and sperm concentration ($r=0.63$; $p<0.05$), white blood cell count and sperm motility ($r=0.66$; $p<0.05$), white blood cell count and sperm fast progressive motility ($r=0.77$; $p<0.01$), and testosterone levels and serum AMH ($r=0.6$; $p<0.01$).

Conclusion: Cryptorchidism patients in this study had lower serum concentrations of AMH, inhibin B and testosterone than the normal limits. Despite the positive correlation between serum testosterone and AMH, none of the investigated hormones showed any significant relationship with semen parameters.

Keywords: Anti-Müllerian Hormone, Inhibin B, Testosterone, Cryptorchidism

Pathobiology Research, Vol. 20 (2017-2018), No.4, Pages: 67-76

بررسی ارتباط هورمون‌های آنتی مولرین، اینهیین B و تستوسترون با شاخص‌های مایع منی در بیماران کریپتورکیدیسم

حمیدرضا صادقی پور^{۱*}، حامد فنائی^{۲،۳}، ایمان حلوائی^۴، محمدعلی صدیقی گیلانی^۵، فاطمه حاجتی^۶، امیر کسانیان^{۸،۷}

- ۱- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۲- استادیار، مرکز تحقیقات سلامت بارداری، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
- ۳- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
- ۴- استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
- ۵- دانشیار، گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۶- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
- ۷- استادیار، مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۸- استادیار، مرکز تحقیقات سرطان‌های سلول‌های خونساز، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

*آدرس نویسنده مسئول: ایران، تهران، کدپستی: ۱۳۱۶۷۵۳۹۵۵، خیابان پورسینا، خیابان ۱۶ آذر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
Email: sadeghipour@sina.tums.ac.ir

پذیرش مقاله: ۹۶/۰۸/۱۷

دریافت مقاله: ۹۶/۰۴/۰۲

چکیده

هدف: کریپتورکیدیسم شایع‌ترین نقص دستگاه تناسلی مذکر و شایع‌ترین بیماری غدد درون ریز پسران هنگام تولد است. یکی از عوامل آن ترشح ناکافی هورمون آنتی مولرین از سلول‌های سرتولی بیضه قبل از تولد است. اخیراً نقش این هورمون و هورمون اینهیین B در باروری به اثبات رسیده است و به عنوان شاخصی برای ارزیابی عملکرد سلول‌های سرتولی شناخته می‌شود. هدف این مطالعه بررسی رابطه بین هورمون آنتی مولرین، اینهیین B، تستوسترون و شاخص‌های مایع منی در بیماران کریپتورکیدیسم پس از بلوغ است.

مواد و روش‌ها: داده‌های این مطالعه مقطعی از نمونه خون و مایع منی ۲۰ بیمار دچار سابقه کریپتورکیدیسم یک طرفه در محدوده سنی ۲۰ تا ۴۰ سال مراجعه کننده به بخش اورولوژی بیمارستان دکتر شریعتی تهران به دست آمد. همچنین غلظت سرمی هورمون‌های آنتی مولرین، تستوسترون و اینهیین B توسط روش الیزا ارزیابی شد. ارزیابی پارامترهای مایع منی توسط نرم افزار CASA (Computer Aided Semen Analysis 6.5.0) صورت گرفت. برای بررسی ارتباط بین متغیرها از آزمون آماری همبستگی پیرسون استفاده شد.

نتایج: بین تحرک اسپرم با تعداد اسپرم ($r=0.86$ ، $P<0.01$)، تحرک کلی اسپرم با درصد حرکت سریع ($r=0.97$ ، $P<0.01$)، تعداد اسپرم با درصد حرکت سریع ($r=0.9$ ، $P<0.01$)، تعداد گلبول‌های سفید مایع منی با تعداد اسپرم ($r=0.63$ ، $P<0.05$)، تعداد گلبول‌های سفید مایع منی با تحرک ($r=0.66$ ، $P<0.05$)، تعداد گلبول‌های سفید مایع منی با حرکت سریع ($r=0.77$ ، $P<0.01$) و سطح تستوسترون با آنتی مولرین سرمی ($r=0.6$ ، $P<0.01$) ارتباط مثبت معنی داری وجود داشت.

نتیجه‌گیری: غلظت سرمی هورمون‌های آنتی مولرین، تستوسترون و اینهیین B در افراد کریپتورکیدیسم از محدوده طبیعی پایین تر است. با وجود این که بین هورمون تستوسترون و آنتی مولرین رابطه مثبت معنی داری به دست آمد اما هیچ یک از هورمون‌های مورد مطالعه ارتباط معنی داری با شاخص‌های مایع منی نشان نداد.

کلیدواژگان: هورمون آنتی مولرین، اینهیین B، تستوسترون، کریپتورکیدیسم

پژوهش‌های آسیب شناسی زیستی، دوره ۲۰، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۶، صفحات: ۶۷-۷۶

پژوهش‌های آسیب شناسی زیستی، دوره ۲۰، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۶

مقدمه

کریپتورکیدیسم (Cryptorchidism) عبارت است از فقدان یک یا هر دو بیضه در داخل کیسه بیضه که به دلیل نقص در انتقال یا نزول از فضای داخل شکم به وجود می آید [۱-۳]. این بیماری شایع ترین نقص دستگاه تناسلی مردان و شایع ترین بیماری غدد درون ریز هنگام تولد است که درصد شیوع آن در نوزادان سر موعد متولد شده (Full-term) ۲ الی ۵ درصد و در نوزادان نارس ۳۰ درصد است. البته چون در یک سال اول زندگی در اکثر موارد بیضه‌ها تحت تأثیر ترشح هورمون تستوسترون و سایر عوامل درون ریز خودبه خود نزول می‌یابند (بیشتر در ۳ ماه اول به دلیل فعال شدن موقتی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد در فرآیندی موسوم به بلوغ کوچک) [۴] شیوع واقعی کریپتورکیدیسم به یک الی دو درصد کاهش می‌یابد که ۸۰ تا ۹۰ درصد آن از نوع یک طرفه و مابقی موارد از نوع دو طرفه است. کریپتورکیدیسم ممکن است به صورت ثانویه-برگشتن بیضه به داخل فضای شکم- در اطفالی که قبلاً بیضه آن‌ها هنگام تولد نزول طبیعی داشته نیز رخ دهد [۳، ۵].

از علل عدم نزول بیضه به صورت مادرزادی می‌توان به دو دسته عوامل وابسته به نشانگان (Syndrome) و عوامل غیر نشانگانی، اشاره نمود که مکانیسم ایجاد عارضه و پیش آگهی متفاوتی دارند [۳]. اما در هر دو حالت، عدم نزول بیضه نوزاد می‌تواند منجر به کاهش باروری به دلیل افزایش دمای ریز محیط سلول‌های زایا و ایجاد اختلال در اسپرم‌زایی (Spermatogenesis)، افزایش خطر ابتلا به تومورهای سلول‌های زایا به دلایل تکوینی- به صورت بروز تومور قبل از بلوغ در موارد عدم نزول به دلایل نشانگانی و پس از بلوغ در موارد غیر نشانگانی- و عدم تکامل مناسب فیزیولوژیک دستگاه تناسلی به دلیل کاهش سطوح آندروژن‌ها شود [۳، ۶، ۸]. همچنین در صورت دو طرفه بودن عدم نزول بیضه پیش آگهی ضعیف‌تر می‌شود اما تحقیقات نشان دهنده آن است که اصلاح وضعیت نزول بیضه می‌تواند از بروز خطرات فوق تا حد زیادی جلوگیری نماید [۸، ۹].

ارتباط هورمون‌ها با شاخص‌های مایع منی در کریپتورکیدیسم

روش درمانی در این بیماران، روش جراحی به نام ارکیوپکسی (Orchiopexy) است که مهم‌ترین اهداف آن عبارتست از جلوگیری از خطر سرطان بیضه و حفظ باروری در این افراد [۱۰-۱۳]. انجام این درمان در سنین قبل از بلوغ به خصوص دوران خردسالی، به صورت ایده‌آل قبل از دو سالگی، توصیه می‌شود و برخی منابع درمان هورمونی را نیز در کنار جراحی برای کسب نتایج بهینه در گروه‌های پرخطر از نظر اختلال باروری پیشنهاد نموده‌اند [۹، ۱۴]. مطالعات بافت شناسی و آسیب‌شناختی از نمونه بافت بیضه مبتلا پس از خارج‌سازی جراحی در بزرگسالی- به منظور پرهیز از خطر توموری شدن بیضه نزول نیافته از لحاظ تئوریک- الگوهای نشانگان سلول سرتولی صرف (Sertoli cell-only syndrome)، هایپواسپرماتوژنیز (Hypo-spermatogenesis) و آتروفی (Atrophy) بیضه را نشان داده است، همچنین تومور سمنیوما (Seminoma tumor) در ۰/۴ درصد موارد یافت شده است که بیانگر آثار منفی عدم درمان در دوران کودکی است [۶]. منطق حاکم بر درمان به موقع بر این اساس است که دمای ۳۷ درجه سلسیوس ریز محیط بیضه نزول نیافته سبب تجمع گونه‌های فعال اکسیژن و نیز پاسخ‌های وابسته به پروتئین شوک حرارتی می‌شود که بر تمایز سلول‌های زایا اثر سوء به صورت تغییرات بدخیم و نیز مرگ سلولی می‌گذارد؛ بنابراین اصلاح وضعیت بیضه نزول نیافته با جراحی در زمان مناسب از این عواقب پیشگیری به عمل خواهد آورد [۸].

از جمله عوامل مهم در نزول طبیعی بیضه‌ها در دوران جنینی هورمون آنتی مولرین (Anti Müllerian Hormone: AMH) مترشحه از سلول‌های سرتولی نابالغ است [۱۵] که اخیراً نقش آن در باروری نیز به اثبات رسیده است و به عنوان شاخصی برای ارزیابی عملکرد سلول‌های سرتولی شناخته می‌شود. این هورمون در از بین رفتن مجاری مولر (Müllerian duct) و تمایز جنسی نقش دارد و پس از بلوغ غلظت بالاتری در سمنیال پلاسما (Seminal plasma) نسبت به سرم پیدا می‌کند اما در افراد دچار کریپتورکیدیسم سطوح سرمی آن نسبت به افراد طبیعی پایین‌تر است [۱۶-۲۱].

همبستگی تجربی طراحی شد.

جمعیت مورد مطالعه

جامعه هدف برای تعمیم نتایج تمامی بیماران دارای سابقه کریپتورکیدیسم تعریف شد و به منظور مطالعه معیارهای ورودی تعریف شد که عبارت بودند از سن بین ۲۰ تا ۴۰ سال و سابقه کریپتورکیدیسم یک طرفه با تأیید پزشک اورولوژیست که ۲۰ بیمار مراجعه کننده به بخش اورولوژی بیمارستان دکتر شریعتی تهران دارای شرایط فوق از طریق نمونه‌گیری غیر تصادفی به روش در دسترس (آسان) به عنوان نمونه جامعه هدف وارد مطالعه شدند و نمونه خون و مایع منی این بیماران به منظور بررسی متغیرهای مورد مطالعه به دست آمد. مواردی که بیضه آتروفیک (Vanishing testis) وجود داشت یا به علت مشکلات زمینه‌ای پیچیده و متعدد امکان جراحی وجود نداشت، از مطالعه حذف شدند. تمام بیماران توسط یک تیم جراحی مشخص جراحی شدند.

تجزیه و تحلیل نمونه‌های منی و هورمون‌ها و

روش آماری

غلظت سرمی AMH، تستوسترون و اینهیبین B توسط روش الایزا (Enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) از نمونه خون بیماران سنجش شد. ارزیابی پارامترهای مایع منی توسط دستگاه کامپیوتری CASA (Computer Aided Semen Analysis System. 6.5.0) مطابق راهنمای سازمان جهانی بهداشت ویراست پنجم (۲۰۱۰) صورت گرفت [۲۰]. برای اطمینان از یافته‌های CASA، داده‌ها توسط یک کارشناس خبره آندرولوژی تأیید شد. برای بررسی ارتباط بین متغیرها که همگی از نوع کمی پیوسته بودند آزمون آماری همبستگی پیرسون (Pearson's correlation) با اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد و سطح P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

در کنار این هورمون، هورمون‌های دیگر نیز نظیر اینهیبین B (Inhibin B) (گلیکوپروتئین ترشح شونده از سلول سرتولی) و تستوسترون [آندروژن مترشح از سلول‌های لیدیگ (Leydig cells) بیضه] در ارزیابی باروری مردان به عنوان نشانگرهای اسپرم‌زایی استفاده می‌شود [۱۷]. سطوح سرمی هورمون‌های ترشح شونده توسط سلول سرتولی از جمله اینهیبین B و AMH مرتبط با یافته‌های بافت شناسی و سلول شناسی بیضه است اما نسبت به FSH (Follicle-stimulating hormone) برتری ثابت شده‌ای از نظر پیش‌گویی به دست آمدن اسپرم از نمونه‌برداری‌های بافت بیضه برای مقاصد درمان باروری ندارد [۱۷].

انجام عمل ارکیوپکسی در اولین سال‌های تولد توصیه می‌شود و به ندرت این عمل تا بعد از بلوغ به تعویق می‌افتد. متأسفانه در کشور ما در برخی مناطق محروم به دلیل فقدان آموزش و امکانات کافی کریپتورکیدیسم در سال‌های ابتدایی زندگی تشخیص داده نمی‌شود یا این که درمان آن انجام نمی‌شود. یافتن عوامل پیش‌گویی کننده فعالیت بیضه در افراد مبتلا به کریپتورکیدیسم یکی از اهداف مطالعات در این زمینه است. اگر چه AMH به صورت مستقیم نشان دهنده عملکرد سلول‌های سرتولی و بدین ترتیب به طور غیرمستقیم شاخصی برای اسپرم‌سازی است اما تاکنون رابطه بین سطوح سرمی آن و سایر هورمون‌های دخیل در باروری با شاخص‌های مایع منی در بیماران کریپتورکیدیسم پس از بلوغ بررسی نشده است. بنابراین در مطالعه حاضر ارزیابی این رابطه هدف قرار داده شد. همچنین در این مطالعه ارتباط بین شاخص‌های مختلف مایع منی در این بیماران بررسی شد. این مطالعه می‌تواند به تغییراتی که به دنبال کریپتورکیدیسم در سنین بعد از بلوغ به وجود می‌آید اشاره نماید.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه

مطالعه از نوع مقطعی از دسته پژوهش‌های بررسی

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران بر اساس کدهای اخلاقی تأیید شد (کد اخلاق 88-03-30-9203) و رضایت نامه آگاهانه کتبی توسط تمامی شرکت کنندگان تکمیل شد. بیماران در تصمیم مبنی بر امتناع از ادامه شرکت در مطالعه در تمامی مراحل آزاد بودند.

نتایج

جدول ۱ و ۲ متغیرهای اسپرم و غلظت هورمون‌های مختلف را در سرم افراد مورد مطالعه را نشان می‌دهد. میانگین حجم مایع منی و تراکم اسپرم بر اساس راهنمای ۲۰۱۰ سازمان جهانی بهداشت در محدوده طبیعی بود. درصد اسپرم متحرک دامنه تغییرات گسترده‌ای بین بیماران نشان داد (انحراف معیار ۱۶/۸۳)، درصد اسپرم دارای ریخت شناسی طبیعی در سطح

ارتباط هورمون‌ها با شاخص‌های مایع منی در کریپتورکیدیسم

جمعیت عمومی (۴-۱۴ درصد) و تعداد گلبول‌های سفید مایع منی در حد طبیعی سازمان جهانی بهداشت (کمتر از ۱ میلیون در میلی‌لیتر) مشاهده شد. جدول ۲ نشان می‌دهد که غلظت سرمی تمامی این هورمون‌ها در افراد کریپتورکیدیسم از محدوده طبیعی پایین‌تر است.

طبق جدول ۳ آزمون‌های همبستگی نشان داد بین تحرک اسپرم با تعداد اسپرم ($r=0/86$, $P<0/01$)، تحرک کلی اسپرم با درصد حرکت سریع ($r=0/97$, $P<0/01$)، تعداد اسپرم با درصد حرکت سریع ($r=0/9$, $P<0/01$)، تعداد گلبول‌های سفید با تعداد اسپرم ($r=0/63$, $P<0/05$)، تعداد گلبول‌های سفید با تحرک ($r=0/66$, $P<0/05$)، تعداد گلبول‌های سفید با حرکت سریع ($r=0/77$, $P<0/01$) و سطح تستوسترون با AMH سرمی ($r=0/6$, $P<0/01$) ارتباط مثبت معنی‌داری آماری وجود دارد.

جدول ۱ میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های مایع منی در بیماران کریپتورکیدیسم

تعداد بیمار	حجم مایع منی (میلی‌لیتر)	تراکم اسپرم (میلیون در میلی‌لیتر)	تحرک تام اسپرم (درصد)	درصد اسپرم‌های غیرطبیعی	تعداد گلبول‌های سفید خون (میلیون) در هر میلی‌لیتر مایع منی
میزان به دست آمده	$2/01 \pm 0/82$	$21/34 \pm 9/34$	$27/94 \pm 16/83$	$61 \pm 15/9$	$0/29 \pm 0/12$
میزان طبیعی	$1/5 (1/7-1/4)$	$15 (16-12)$	$40 (42-38)$	$96 (97-96)$	$1 >$

جدول ۲ میانگین و انحراف استاندارد هورمون‌های مورد مطالعه در سرم بیماران کریپتورکیدیسم

تعداد بیمار	AMH (پیکومول/لیتر)	تستوسترون (نانوگرم/دسی‌لیتر)	اینته‌بین B (پیکوگرم/میلی‌لیتر)
میزان به دست آمده	$4/13 \pm 6/59$	$363/3 \pm 173$	$21/2 \pm 30/7$
میزان طبیعی	$140-5$	$950-240$	<399

جدول ۳ بررسی همبستگی بین متغیرهای تحقیق با استفاده از آزمون همبستگی پیرسون

حجم مایع منی	تعداد اسپرم	تحرك اسپرم	اسپرم با حرکت سریع	تعداد گلبول‌های سفید	اسپرم با شکل طبیعی	AMH	تستوسترون	اینهیبین B
حجم مایع منی	۱	-	-	-	-	-	-	-
P-value	-	-	-	-	-	-	-	-
تعداد اسپرم	-۰.۳۶۹	۱	-	-	-	-	-	-
P-value	۰.۸	-	-	-	-	-	-	-
تحرك اسپرم	-۰.۰۶	۰.۰۸۶	۱	-	-	-	-	-
P-value	۰.۷۸	**۰	-	-	-	-	-	-
اسپرم با حرکت سریع	-۰.۰۸	۰.۰۹	۰.۹۷	۱	-	-	-	-
P-value	۰.۷	**۰	**۰	-	-	-	-	-
تعداد گلبول‌های سفید	-۰.۰۷	۰.۶۳	۰.۶۶	۰.۷۷	۱	-	-	-
P-value	۰.۸	*۰.۰۲	*۰.۰۱	**۰.۰۰۳	-	-	-	-
اسپرم با شکل طبیعی	-۰.۰۸۷	۰.۷۳	۰.۸۲	۰.۸۵	۰.۵۸	۱	-	-
P-value	۰.۰۵۴	۰.۱۵	۰.۰۸	۰.۰۶	۰.۴۱	-	-	-
AMH	۰.۰۳	۰.۰۳	-۰.۰۱	-۰.۰۰۴	-۰.۱۲	-۰.۲۱	۱	-
P-value	۰.۸	۰.۸۸	۰.۹۵	۰.۹۸	۰.۶۹	۰.۷۳	-	-
تستوسترون	-۰.۳۶	۰.۱۲	-۰.۰۵	۰.۰۱	۰.۰۲	-۰.۲۶	۰.۶	۱
P-value	۰.۱۱	۰.۶	۰.۸	۰.۹	۰.۹	۰.۶۷	**۰.۰۰۵	-
اینهیبین B	۰.۰۹	-۰.۰۱	-۰.۰۴	-۰.۰۳	۰.۰۷	-۰.۰۷	۰.۰۷	۰.۰۷
P-value	۰.۶۸	۰.۹۴	۰.۸۵	۰.۸۸	۰.۸	۰.۱	۰.۷	-

* ۹۵ درصد اطمینان؛ ** ۹۹ درصد اطمینان

بحث

هدف از انجام این مطالعه بررسی رابطه بین AMH با تستوسترون، اینهیبین B در سرم و شاخص‌های مایع منی در افراد کریپتورکیدیسم بود. این مطالعه، برای اولین بار در ایران، نشان داد غلظت سرمی تمامی این هورمون‌ها در افراد کریپتورکیدیسم از محدوده طبیعی پایین‌تر است که هم راستا با مطالعات گذشته است [۶، ۱۶، ۱۸، ۲۱]. همچنین تحقیقات دیگر نشان دهنده پایین بودن این هورمون‌ها در دوران قبل از بلوغ در بیماران دچار کریپتورکیدیسم است که نشان دهنده درجانی از اختلال در سلول‌های سرتولی و لیدینگ این بیماران از همان دوران کودکی در اثر عدم نزول بیضه است در حالی که منابع علمی سلول‌های غیرزایا را در مقابل عوامل آسیب‌رسان به بافت بیضه مقاوم‌تر می‌دانند [۴].

سطح سرمی AMH با حجم مایع منی و تراکم اسپرم ارتباط مستقیم و با تحرك، حرکت سریع، تعداد گلبول‌های سفید، ریخت‌شناسی طبیعی اسپرم و سطح اینهیبین B ارتباط معکوس داشت ولی هیچ‌یک از این روابط از نظر آماری معنی‌دار نبود.

غلظت سرمی تستوسترون با حجم مایع منی، تحرك اسپرم و ریخت‌شناسی طبیعی اسپرم ارتباط معکوس و با تراکم اسپرم، تحرك سریع پیشرونده اسپرم، تعداد گلبول‌های سفید مایع منی و سطح اینهیبین B سرمی نسبت مستقیم داشت ولی این ارتباطات از نظر آماری معنی‌دار نبود.

سطح سرمی اینهیبین B نیز با حجم و تعداد گلبول‌های سفید مایع منی دارای ارتباط مستقیم و با تراکم اسپرم، تحرك، حرکت پیشرونده سریع و ریخت‌شناسی طبیعی اسپرم نسبت معکوس داشت که از نظر آماری معنی‌دار به دست نیامد.

ارتباط هورمون‌ها با شاخص‌های مایع منی در کریپتورکیدیسم

علت این تفاوت در یافته‌ها روش متفاوت سنجش - سرم در مقابل بزاق - باشد چرا که محققان مطالعه مذکور معتقد بودند برای اتخاذ تصمیمات درمانی سنجش سرمی ارجح بوده و سطوح بزاقی به منزله غربالگری هستند.

تحقیقات گذشته نشان داده یکی از دلایل عدم نزول بیضه‌ها در افراد کریپتورکیدیسم نقص در گیرنده‌های تستوسترون است و شاید وجود رابطه مثبت بین غلظت تستوسترون و AMH در این افراد نقص در گیرنده‌های تستوسترون باشد که باعث ناتوانی این هورمون در کاهش سطوح AMH - از طریق بازخورد منفی طبیعی مورد انتظار - می‌شود [۲۴].

در مطالعه حاضر تعداد اسپرم با غلظت سرمی تستوسترون رابطه مستقیمی نشان داد که معنی‌دار نبود و مشابه یافته‌های آدومایتیس و همکاران (۲۰۱۶) است [۱].

بین تحرک اسپرم با تعداد اسپرم، تحرک کلی اسپرم با درصد حرکت سریع، تعداد اسپرم با درصد حرکت سریع، تعداد گلبول‌های سفید با تعداد اسپرم، تعداد گلبول‌های سفید با تحرک، تعداد گلبول‌های سفید با حرکت سریع ارتباط مثبت معنی‌دار وجود داشت.

تأثیر هورمون‌ها بر پارامترهای اسپرم در جمعیت‌های دچار اختلال باروری در بسیاری از مطالعات اشاره شده است [۲]، [۲۵] و انتظار می‌رفت در مطالعه حاضر نیز این ارتباط مشاهده شود؛ بنابراین علت معنی‌دار نبودن سایر روابط به دست آمده بین هورمون‌های مورد مطالعه با یکدیگر و نیز با پارامترهای مایع منی می‌تواند مرتبط با تعداد موارد مورد مطالعه باشد. به عبارتی با افزایش حجم نمونه در مطالعات آتی احتمال دارد روابط در سطح معنی‌دار کشف شوند. دلیلی که مطالعه حاضر تنها روی ۲۰ بیمار انجام شد این است که درصد افرادی که برای درمان کریپتورکیدیسم در سنین بالا مراجعه می‌کنند بسیار کم است.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به بررسی تنها

میانگین حجم مایع منی و تراکم اسپرم بر اساس راهنمای ۲۰۱۰ سازمان جهانی بهداشت در محدوده طبیعی بود [۲۲] در حالی که مطالعه آدومایتیس (Adomaitis) و همکاران (۲۰۱۶) تراکم اسپرم را در هیچ‌یک از نمونه‌ها طبیعی نیافت [۱]؛ ممکن است علت این تفاوت در یافته‌ها برنامه درمان بیماری در بین دو کشور مورد مقایسه باشد (ایران و لیتوانی) که در مطالعه حاضر سن درمان کریپتورکیدیسم بررسی نشده بود ولی در مطالعه لیتوانی درمان در سن بالاتر از دو سال (۴-۶ سالگی) در بیماران مورد مطالعه صورت گرفته بود و به همین دلیل ممکن است عوارض کریپتورکیدیسم بر پارامترهای اسپرم شدیدتر بروز یافته باشند. همان‌طور که مطالعات قبلی نیز نشان داده‌اند این کاهش شاخص‌های مایع منی ناشی از اختلال در فرآیند اسپرم‌زایی است که به نوبه خود معلول قرار گرفتن بیضه‌ها در شرایط و محل غیر طبیعی است اما آتس (Ateş) و همکاران (۲۰۱۶) دریافتند در صورت یک طرفه بودن کریپتورکیدیسم حتی اختلالات اسپرم‌زایی در بیضه مبتلا شاخص‌های اسپرمی را در فرد تحت الشعاع قرار نخواهد داد و اسپرم‌زایی سمت سالم جبران‌کننده پارامترها در حد طبیعی است [۶] مطالعات گذشته نشان داده‌است که این شاخص‌ها و هورمون‌ها در بعضی از انواع ناباروری کاهش می‌یابد اما عکس این ارتباط همیشه صادق نیست چرا که در موارد کریپتورکیدیسم یک طرفه نه تنها صفات ثانویه جنسی دچار اختلال نشده بود بلکه افراد مبتلا بدون استفاده از روش‌های کمک باروری صاحب فرزند شده بودند [۱، ۶، ۲۳].

در افراد بارور طبیعی غلظت تستوسترون و AMH رابطه عکس دارند به طوری که در بزرگسالی با افزایش غلظت تستوسترون، ترشح AMH کاهش می‌یابد [۲۳]. در حالی که این مطالعه نشان داد غلظت تستوسترون و AMH هر دو پایین است و رابطه آن‌ها مثبت است و در مغایرت با نتایج آدومایتیس و همکاران (۲۰۱۶) مبنی بر عدم کشف نشانه‌های نقص تستوسترون - و سطح بزاقی این هورمون - در بزرگسالان دارای سابقه اورکیوپکسی قبل از بلوغ است [۱] ممکن است

است. با وجود این که بین هورمون تستوسترون و AMH رابطه مثبت معنی داری به دست آمد اما هیچ یک از هورمون های مورد مطالعه ارتباط معنی داری با شاخص های مایع منی نشان نداد. مطالعات بیشتر با تمرکز بر تفکیک موارد کریپتورکیدیسم یک و دو طرفه، سن درمان جراحی در طفولیت، تأثیر اریکوپکسی در سنین بالا بر روی هورمون ها و پارامترهای اسپرم و درمان های هورمونی در کنار تحلیل ارتباط این عوامل با شاخص های باروری بیماران مزبور لازم به نظر می رسد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری کمیته تحقیقات و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و کادر درمانی بیمارستان شریعتی تهران تقدیر و تشکر به عمل می آید.

یک نمونه اسپرم هر بیمار اشاره نمود در حالی که سازمان جهانی بهداشت (۲۰۱۰) و مطالعات دیگر تکرار آزمایش را برای بهبود روایی یافته ها توصیه می کنند [۱]. همچنین به وجود عوامل مخدوش کننده بالقوه ای مانند دریافت احتمالی درمان هورمونی در عده ای از بیماران مورد بررسی، عدم همگن سازی انتخاب بیماران از نظر متغیرهایی مانند شغل، علت مراجعه به اورولوژیست، ابتلا یا عدم ابتلا به عفونت ادراری - تناسلی در زمان بررسی (تأثیرگذار بر تعداد گلبول سفید مایع منی) و طول مدت سپری شده از جراحی اصلاحی به عنوان سایر محدودیت های پژوهش می توان اشاره نمود. این مطالعه برای اولین بار در ایران انجام شده است و می تواند پایه ای برای مطالعات بعدی و تصمیم گیری برای این بیماران باشد. این مطالعه نشان داد غلظت سرمی AMH، تستوسترون و اینهیبین B در افراد کریپتورکیدیسم از محدوده طبیعی پایین تر

منابع

- [1] Adomaitis R, Vincel B, Eidukaite A, Ostaneviciute E, Kirka R, Bilius V, Malcius D, Verkauskas G, Hadziselimovic F. Consequences of bilateral cryptorchidism in adults. *Andrologia* 2016; 48(9): 933-8.
- [2] Elumalai G, Hariharan A. "Cryptorchidism" Embryological basis and its clinical importance. *Elixir Embryology* 2017; 102: 44453-8.
- [3] Gurney JK, McGlynn KA, Stanley J, Merriman T, Signal V, Shaw C, Edwards R, Richiardi L, Hutson J, Sarfati D. Risk factors for cryptorchidism. *Nat Rev Urol* 2017; 14(9): 534-48.
- [4] Hamdi SM, Almont T, Galinier P, Mieusset R, Thonneau P. Altered secretion of Sertoli cells hormones in 2-year-old prepubertal cryptorchid boys: a cross-sectional study. *Andrology* 2017; 5(4): 783-9.
- [5] Braga LH, Lorenzo AJ. Cryptorchidism: A practical review for all community healthcare providers. *Can Urol Assoc J* 2017; 11(1-2Suppl1): S26-S32.
- [6] Ateş F, Soydan H, Okçelik S, Çırakoğlu A, Yılmaz İ, Malkoç E, Karademir K. Clinical and histopathological results of the adult patients with unilateral cryptorchidism *Turk J Urol* 2016; 42(2): 74-9.
- [7] Fawzy F, Hussein A, Eid MM, El Kashash AM, Salem HK. Cryptorchidism and Fertility. *Clin Med Insights Reprod Health* 2015; 9: 39-43.
- [8] Osterballe L, Clasen-Linde E, Cortes D, Engholm G, Hertzum-Larsen R, Reinhardt S, Thorup J. The diagnostic impact of testicular biopsies for intratubular germ cell neoplasia in

- cryptorchid boys and the subsequent risk of testicular cancer in men with prepubertal surgery for syndromic or non-syndromic cryptorchidism. *J Pediatr Surg* 2017; 52(4): 587-92.
- [9] Haid B, Rein P, Oswald J. Undescended testes: Diagnostic algorithm and treatment. *Eur Urol Focus* 2017; 3(2-3): 155-7.
- [10] Bajaj M, Upadhyay V. Age at referral for undescended testes: has anything changed in a decade? *N Z Med J* 2017; 130(1457): 45-9.
- [11] Griffin DL, Cambareri G, Kaplan G. Current practice for cryptorchidism: Survey of pediatric urologists. *Urology Practice* 2017; 4(3): 245-50.
- [12] Rohayem J, Luberto A, Nieschlag E, Zitzmann M, Kliesch S. Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. *Endocrine* 2017; 55(3): 914-24.
- [13] Tseng CS, Huang KH, Pu YS, Chiang IN. The impact of early orchiopexy on undescended testes: Analysis of testicular growth rate ratio. *Eur Urol Suppl* 2017; 16(3): e1055
- [14] Hadziselimovic F. Opinion: Comment on evaluation and treatment of Cryptorchidism: AUA/AAP and nordic consensus guidelines. *Urol Int* 2016; 96(3): 249-54.
- [15] Hutson JM, Lopez-Marambio FA. The possible role of AMH in shortening the gubernacular cord in testicular descent: A reappraisal of the evidence. *J Pediatr Surg* 2017; 52(10): 1656-60.
- [16] Goulis DG, Iliadou PK, Tsameti C, Gerou S, Tarlatzis BC, Bontis IN, Papadimas I. Serum anti-Müllerian hormone levels differentiate control from subfertile men but not men with different causes of subfertility. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24(3): 158-60.
- [17] Iliadou PK, Tsameti C, Kaprara A, Papadimas I, Goulis DG. The Sertoli cell: Novel clinical potentiality. *Hormones (Athens)* 2015; 14(4): 504-14.
- [18] Komarowska MD, Milewski R, Charkiewicz R, Matuszczak E, Sulewska A, Zelazowska-Rutkowska B, Hermanowicz J, Niklinski J, Debek W, Hermanowicz A. Are anti-Müllerian hormone and its receptor polymorphism associated with the hormonal condition of undescended testes? *Adv Med Sci* 2016; 61(2): 288-92.
- [19] van Brakel J, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Hazebroek FWJ, Dohle GR, de Jong FH. INSL3 and AMH in patients with previously congenital or acquired undescended testes. *J Pediatr Surg* 2017; 52(8): 1327-31.
- [20] Matuszczak E, Hermanowicz A, Komarowska M, Debek W. Serum AMH in physiology and pathology of male gonads. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 128907.
- [21] Weintraub A, Eldar-Geva T. Anti-müllerian hormone (AMH) determinations in the pediatric and adolescent endocrine practice. *Pediatr Endocrinol Rev* 2017; 14(4): 364-70.
- [22] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th Edition, Switzerland, Geneva : World Health Organization, 2010.
- [23] Brincat D, Catania S, Wisnayer PS, Calleja-Agius J. Male factors in ART outcome prediction. *Gynecological Endocrinology* 2015; 31(3): 169-75.
- [24] Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian

- hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010; 73(2): 81-92.
- [25] Khazami Pour N, Noruzinia M, Sahebkhaf S, Fatehmanesh P. The role of methylation status of GSTM1 5'UTR in Iranian infertile men with azoospermia *Pathobiology Research* 2009; 12(1): 43-50. (Persian)