

تأثیر واریکوسلکتومی بر سطح سرمی تستوسترون در مردان نابارور با واریکوسل: مطالعه مداخله‌ای

چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۰۹/۰۸ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۳/۱۶ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۵/۱۰

زمینه و هدف: واریکوسل شایع‌ترین یافته بالینی در مردان نابارور است که شیوع آن در مردان جامعه حدود ۱۵٪ می‌باشد. تأثیر واریکوسل بر عملکرد سلول‌های لیدیگ و میزان تولید تستوسترون هنوز مشخص نشده است، در این مطالعه تأثیر واریکوسلکتومی بر سطح سرمی هورمون تستوسترون بررسی گردید.

روش بررسی: مطالعه حاضر از نوع مداخله‌ای (شاهددار) بود که از مهر ۱۳۹۱ تا آبان ۱۳۹۲ در پژوهشگاه رویان تهران انجام شد. سطح تستوسترون ۷۹ مرد نابارور با واریکوسل در گروه نمونه (نداشتن دیابت و مصرف نکردن داروهایی که موجب تغییرات آندروژن شود) و پیش از واریکوسلکتومی با ۷۰ مرد بارور در گروه شاهد (مبتلا به واریکوسل نباشند، در یک سال اخیر صاحب فرزند شده، یا دارای چند فرزند باشند) مقایسه شدند. سه تا شش ماه پس از واریکوسلکتومی بار دیگر سطح تستوسترون در مردان نابارور جراحی شده اندازه‌گیری شد تا تأثیر واریکوسلکتومی در روند تولید هورمون تستوسترون مشخص شود.

یافته‌ها: میانگین سنی در افراد گروه نابارور ۳۲/۸ و در گروه شاهد ۳۳/۲۷ بود، پیش از جراحی میانگین سطح تستوسترون در مردان نابارور 230 ± 590 ng/dl و در مردان بارور 237 ± 583 ng/dl بود که از نظر آماری این اختلاف معنادار نبود ($P=0/009$). سه تا شش ماه پس از جراحی، سطح تستوسترون توتال خون در گروه کنترل به‌طور میانگین به 242 ± 663 ng/dl رسید که این تغییر نسبت به پیش از جراحی معنادار بود ($P=0/009$).

نتیجه‌گیری: در بیماران نابارور با واریکوسل بالینی به‌نظر می‌رسد، واریکوسلکتومی تأثیر مثبتی در افزایش سطح سرمی هورمون تستوسترون داشته و این تأثیر به‌احتمال از طریق بهبود در عملکرد سلول‌های لیدیگ ایجاد می‌شود که موجب افزایش سطح سرمی هورمون تستوسترون می‌شود.

کلمات کلیدی: تستوسترون، واریکوسل، واریکوسلکتومی، ناباروری.

میثم جنگ‌خواه^۱، فرامرز فرهی^{۱*}
عبدالحسین شیروی^۲
محمد علی صدیقی گیلانی^۱
سید جلیل حسینی^۱، فرید دادخواه^۱
رضا سلمان یزدی^۱، محمد چهرازی^۳

۱- گروه پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولیدمثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه آندروولوژی، تهران، ایران.
۲- گروه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، ایران.

۳- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولیدمثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه رسالت، خیابان بنی هاشم، میدان بنی‌هاشم، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولیدمثل، پژوهشگاه رویان

تلفن: ۰۲۱- ۲۳۵۶۲۱۸۰
E-mail: farrahief@yahoo.com

مقدمه

واریکوسل که باعث اختلال در عملکرد بیضه شود کمتر شناخته شده است. با این حال مشاهده شده است که حتی نوسانات جزئی در دما می‌تواند در روند اسپرماتوژنز و عملکرد اسپرم تأثیر منفی داشته باشد. در بررسی‌های حیوانی با کاهش دمای بیضه و ترمیم واریکوسل، مشکل اختلال در جریان خون بیضه حل شده است.^{۱-۳} اگرچه علت دقیق واریکوسل شناخته شده نیست اما برخی کارشناسان چند دیدگاه را در این زمینه عنوان کرده‌اند: نارسایی یا فقدان دریچه ورید

واریکوسل یا گشاد شدن وریدهای بیضه، یکی از بیماری‌های مردان پس از بلوغ بوده که ۱۵٪ مردان بالغ مشاهده می‌گردد. ۳۵٪ از این جمعیت به ناباروری اولیه و ۷۰ تا ۸۰٪ به ناباروری ثانویه مبتلا هستند. واریکوسل شایع‌ترین یافته بالینی ناباروری مردان است. با وجود تعداد زیادی از مطالعات حیوانی و انسانی، مکانیزم دقیق

می‌توان پس از واریکوسلکتومی همراه با بهبود عملکرد سلول‌های لیدیگ و با فعالیت دوباره این آنزیم و افزایش تولید هورمون تستوسترون مشاهده کرد.^{۹،۱۰}

هدف از مطالعه حاضر بررسی تغییرات سطح سرمی هورمون تستوسترون پس از عمل جراحی واریکوسل در مردان نابارور بود.

روش بررسی

این بررسی توصیفی-تحلیلی (مورد-شاهد) بر روی مردان نابارور مبتلا به واریکوسل کلینیکال با درجه ۲ و ۳ که در فاصله زمانی مهر ۱۳۹۱ تا آبان ۱۳۹۲ به پژوهشگاه رویان تهران مراجعه کردند، انجام شد. مردان متاهل ۴۶-۲۳ سال با نداشتن بیماری دیابت و مصرف نکردن داروهایی که موجب افزایش و کاهش آندروژن می‌شود، در گروه نمونه قرار گرفتند. همچنین مردانی که به بیماری واریکوسل مبتلا نبودند، در یک سال اخیر صاحب فرزند شده و یا دارای چند فرزند بودند، سابقه بیماری دیابت نداشتند و داروهایی که موجب افزایش و کاهش آندروژن می‌شود مصرف نکرده بودند، در گروه شاهد قرار گرفتند.

نمونه خون مردان نابارور در گروه مورد جمع‌آوری و سطح هورمون تستوسترون توتال با روش الایزا و AccuBind® Microwell هورمون تستوسترون توتال با روش الایزا و ELISA Kit (Monobind Inc., Lake Forest, CA, USA) اندازه‌گیری شد. سه تا شش ماه پس از عمل بار دیگر سطح هورمون تستوسترون توتال اندازه‌گیری و با مقدار پیش از عمل مقایسه شد. افراد گروه نمونه از نظر حجم بیضه، در دو گروه قرار گرفتند، بیماران با حجم کمتر از ۱۶ ml و بیشتر از ۱۶ ml مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین افراد مورد مطالعه از نظر سن در دو گروه قرار گرفتند، افراد کمتر از ۳۵ و بیشتر از ۳۵ سال به‌صورت جداگانه و با یکدیگر نیز مورد بررسی قرار گرفتند.

تفاوت‌های بین تستوسترون پیش و پس از عمل واریکوسل توسط آزمون Paired t-test, Independent samples t-test انجام شد. SPSS software, version 19 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) با استفاده از انحراف معیار بیان شدند و مقدار $P < 0/05$ به‌عنوان سطح معنادار در نظر گرفته شد.

اسپرمتیک داخلی چپ در هنگام پیوند آن به ورید کلیوی چپ که موجب برگشت خون وریدی از ورید اسپرمتیک و افزایش فشار ورید اسپرمتیک و گشاد شدن شبکه پامپینیفرم همراه می‌گردد، افزایش فشار هیدروستاتیک در سیستم ورید اسپرمتیک داخلی چپ زیرا طول ورید اسپرمتیک داخلی چپ بیشتر از سمت راست است، مسیر عمودی ورید اسپرمتیک داخلی چپ به ورید کلیوی چپ بین شریان آئورت که با افزایش فشار هیدروستاتیکی داخلی مجرا همراه می‌باشد. البته برخی کارشناسان نیز مخالف این نظریه‌ها هستند.^{۴-۶}

ارتباط بین واریکوسل و اختلال در عملکرد سلول‌های لیدیگ برای تولید هورمون تستوسترون کمتر شناخته شده است، افزون بر این تاثیر واریکوسلکتومی برای بهبود در عملکرد سلول‌های لیدیگ و سطح سرمی هورمون تستوسترون هنوز به صورت کامل در مطالعات مشخص نشده است.^۶

با وجود پژوهش‌های قابل توجهی که انجام شده هیچ‌یک از نظریه‌ها ثابت نشده است. اگرچه تاثیر حرارت بالای بیضه ناشی از اختلال در گردش خون، پذیرفته‌ترین نظریه می‌باشد، اما این نظریه به این خاطر قابل قبول است که با آزمایش در مدل حیوانی با ایجاد واریکوسل و افزایش دمای بیضه عملکرد تولید اسپرم ضعیف شده بود. گذشته از مکانیسم عمل آن، به‌نظر می‌رسد واریکوسل یک عامل در کاهش عملکرد بیضه‌ها و کیفیت اسپرم‌ها در بسیاری از مردانی که به‌دنبال درمان ناباروری هستند می‌باشد.^{۸،۷}

مکانیسم‌های فراوانی برای اثرات مخرب واریکوسل مطرح شده است که یکی از آنها، افزایش درجه حرارت کیسه بیضه می‌باشد. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد اختلال در مکانیسم خنک‌کنندگی در وریدهای کیسه بیضه در بیماران مبتلا به واریکوسل منجر به افزایش درجه حرارت اسکروتوم و بیضه می‌شود، افزون بر این نشان داده شده که دمای بیضه پس از واریکوسلکتومی کاهش می‌یابد. وریدهای اسپرمتیک بیضه یک حالت توری بافی را ایجاد می‌کنند که ارتباط نزدیکی با وریدهای بیضه برقرار می‌کنند که این ارتباط منجر به تولید یک مکانیسم برای تبادل دما که موجب خنک کردن خون اطراف بیضه می‌شود، این مکانیسم در بیماران مبتلا به واریکوسل حذف شده و باعث افزایش دمای بیضه می‌شود، این افزایش دما منجر به مهار آنزیمی به نام α -17 هیدروکسی پروژسترون آلدولاز می‌شود و در نهایت کاهش تولید هورمون تستوسترون می‌شود. این فرایند را

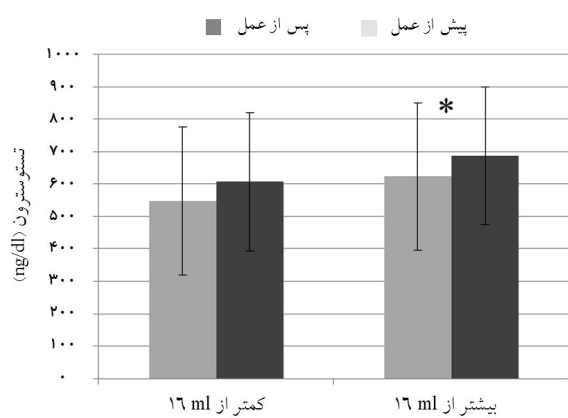
یافته‌ها

در مجموع سطح سرمی هورمون تستوسترون ۱۴۹ نفر مورد مقایسه قرار گرفت که ۷۹ نفر در گروه و ۷۰ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند و میانگین سنی در افراد گروه نابارور ۳۲/۸ و در گروه شاهد ۳۳/۲۷ بود، میانگین سطح سرمی هورمون تستوسترون در مردان نابارور با واریکوسل 590 ± 230 ng/dl و در مردان بارور گروه شاهد 583 ± 237 ng/dl بود. مقایسه میزان تستوسترون در گروه مورد مطالعه نشان داد که تغییرات معناداری بین دو گروه وجود نداشت. میانگین سطح سرمی هورمون تستوسترون در مردان نابارور پیش از عمل 590 ± 230 ng/dl و پس از 663 ± 242 ng/dl بود که این تغییرات معنادار بود ($P=0/009$).

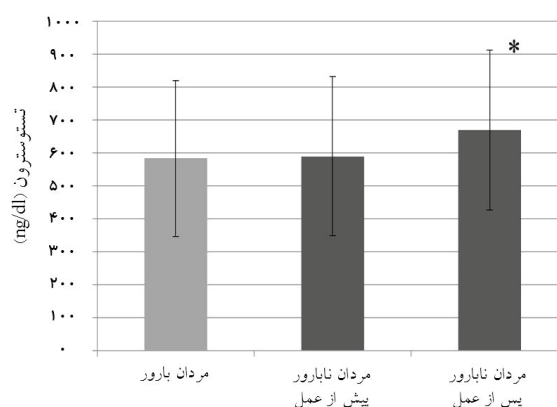
میانگین سطح سرمی تستوسترون در بیماران با حجم بیضه کمتر از ۱۶ ml، پیش از عمل 547 ± 228 ng/dl و پس از آن 623 ± 213 ng/dl شد، که این تغییرات معنادار نبود و همچنین میانگین سطح سرمی تستوسترون در بیماران با حجم بیضه بیشتر از ۱۶ ml، پیش از عمل 607 ± 230 ng/dl و پس از عمل 687 ± 252 ng/dl شد، پس از عمل سطح تستوسترون به صورت معناداری افزایش یافته بود. در نمودار ۲ تغییرات سطح سرمی تستوسترون در افراد با حجم بیضه کمتر و بیشتر از ۱۶ ml پیش و پس از جراحی نشان داده شد.

بحث

پیش از این، پژوهشگران دیگر نشان داده بودند که ترمیم واریکوسل ممکن است در بهبود سطح سرمی هورمون تستوسترون نقش داشته باشد و تعدادی از مطالعات چه به‌عنوان هدف اولیه و یا در ارزیابی پارامترهای دیگر بر روی اثر واریکوسلکتومی بر تستوسترون یافته‌های متناقضی را به وجود آورده است.^{۱۱-۱۳} Reşorlu و همکارانش نیز در مطالعه خود افراد مورد مطالعه را از نظر سن در سه گروه تقسیم کردند که هیچ تغییر معناداری پیش از عمل واریکوسل در افراد گروه نمونه و شاهد بین سطح سرمی هورمون تستوسترون و گروه‌های سنی وجود نداشت.^{۱۴} در این مطالعه افراد گروه نمونه از نظر حجم بیضه در دو گروه قرار گرفتند و همچنین سطح سرمی هورمون تستوسترون پیش و پس از عمل واریکوسل نیز بررسی شد که پیش از عمل هیچ تغییر قابل ملاحظه‌ای از نظر حجم و سطح هورمون تستوسترون در دو گروه مشاهده نشد، همچنین Pasqualotto و همکارانش در مطالعه خود افراد را از نظر حجم بیضه چپ و راست مورد بررسی قرار دادند و هیچ تغییر مشهودی مشاهده نکردند.^{۱۵} در مطالعه حاضر پس از عمل در افراد گروه نمونه با حجم بیضه بیشتر از ۱۶ ml تغییرات سطح سرمی هورمون تستوسترون آشکارا افزایش یافته بود، Tanrikut و همکارانش نیز افراد گروه نمونه در مطالعه خودشان را از نظر حجم بیضه و تغییرات سطح سرمی



نمودار ۲: تغییرات سطح تستوسترون در افراد نابارور با حجم بیضه کمتر و بیشتر از ۱۶ ml پیش و پس از جراحی



نمودار ۱: مقایسه سطح تستوسترون بین مردان بارور و مردان نابارور با واریکوسل پیش و پس از جراحی

نشان می‌دهد که واریکوسل ممکن است باعث اختلال در عملکرد سلول‌های لیدیگ در نتیجه باعث کاهش تولید تستوسترون شود. *سپاسگزاری:* این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی سطح سرمی هورمون تستوسترون در بیماران پیش و پس از واریکوسلکتومی" مصوب معاونت پژوهشی، آموزشی پژوهشگاه رویان تهران در سال ۱۳۹۱ با کد ۴۶۰ می‌باشد که با حمایت معاون محترم پژوهشی، آموزشی پژوهشگاه رویان تهران انجام شده است. نویسندگان این مقاله از کلیه متخصصینی که با نظرات ارزشمند خود کمک کردند تا این گام برای بهبود سلامت باروری در ایران برداشته شود بی‌نهایت تشکر و قدردانی می‌نمایند.

هورمون تستوسترون مورد بررسی قرار دادند و هیچ تغییر معناداری مشاهده نکردند.^۶ با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر، جراحی واریکوسل در مردان نابارور مبتلا به واریکوسل که از سطح سرمی هورمون تستوسترون پایینی برخوردار هستند پیشنهاد می‌شود. هرچند در مطالعه حاضر نشان داده شد جراحی واریکوسل سبب افزایش سطح هورمون تستوسترون در مردان نابارور مبتلا به واریکوسل می‌شود. ولی برای جهت یافتن مکانیسم اثر واریکوسل بر کاهش تستوسترون، مطالعات بیشتر و دقیق‌تری پیشنهاد می‌شود. این نتایج نشان داد، واریکوسلکتومی با افزایش قابل توجهی در سطح سرمی هورمون تستوسترون همراه می‌باشد، این تجزیه و تحلیل

References

- Gorelick JI, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993;59(3):613-6.
- Greenberg SH. Varicocele and male fertility. *Fertil Steril* 1977;28(7):699-706.
- Hsiao W, Rosoff JS, Pale JR, Powell JL, Goldstein M. Varicolectomy is associated with increases in serum testosterone independent of clinical grade. *Urology* 2013;81(6):1213-7.
- Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, et al. Efficacy of varicolectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology* 2007;70(3):532-8.
- Tanrikut C, McQuaid JW, Goldstein M. The impact of varicocele and varicocele repair on serum testosterone. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23(4):227-31.
- Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int* 2011;108(9):1480-4.
- Luo DY, Yang G, Liu JJ, Yang YR, Dong Q. Effects of varicocele on testosterone, apoptosis and expression of StAR mRNA in rat Leydig cells. *Asian J Androl* 2011;13(2):287-91.
- Hsiao W, Rosoff JS, Pale JR, Greenwood EA, Goldstein M. Older age is associated with similar improvements in semen parameters and testosterone after subinguinal microsurgical varicolectomy. *J Urol* 2011;185(2):620-5.
- Li F, Yue H, Yamaguchi K, Okada K, Matsushita K, Ando M, et al. Effect of surgical repair on testosterone production in infertile men with varicocele: a meta-analysis. *Int J Urol* 2012;19(2):149-54.
- Ando S, Giacchetto C, Colpi G, Panno ML, Beraldi E, Lombardi A, et al. Plasma levels of 17-OH-progesterone and testosterone in patients with varicoceles. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;102(3):463-9.
- Tanrikut C, Goldstein M. Varicocele repair for treatment of androgen deficiency. *Curr Opin Urol* 2010;20(6):500-2.
- Cayan S, Kadioglu A, Orhan I, Kandirali E, Tefekli A, Tellaloglu S. The effect of microsurgical varicolectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int* 1999;84(9):1046-9.
- Rodriguez Pena M, Alescio L, Russell A, Lourenco da Cunha J, Alzu G, Bardoneschi E. Predictors of improved seminal parameters and fertility after varicocele repair in young adults. *Andrologia* 2009;41(5):277-81.
- Reşorlu B, Kara C, Sahin E, Unsal A. The significance of age on success of surgery for patients with varicocele. *Int Urol Nephrol* 2010;42(2):351-6.
- Pasqualotto FF, Lucon AM, de Góes PM, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, et al. Semen profile, testicular volume, and hormonal levels in infertile patients with varicoceles compared with fertile men with and without varicoceles. *Fertil Steril* 2005;83(1):74-7.

The effect of varicocelectomy on serum testosterone level in infertile men with varicocele: an interventional study

Meysam Jangkhah M.Sc.¹
Faramarz Farrahi M.D.^{1*}
Abdolhossein Shiravi Ph.D.²
Mohammad Ali Sadighi Gilani M.D.¹
Seyed Jalil Hosseini M.D.¹
Farid Dadkhah M.D.¹
Reza Salman Yazdi Ph.D.¹
Mohammad Chehrazi M.Sc.³

1- Department of Andrology at Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran.

2- Developmental Biology, Islamic Azad University of Damghan Branch, Damghan, Iran.

3- Department of Epidemiology and Reproductive Health at Reproductive Epidemiology Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Royan Institute, Banihashem Sq., Banihashem St., Resalat High-way, Tehran, Iran.
Tel: +98- 21-23562180
E-mail: farrahief@yahoo.com

Abstract

Received: 29 Nov. 2014 Accepted: 06 Jun. 2015 Available online: 01 Aug. 2015

Background: Varicocele is recognized as the most common cause of male factor infertility and is found in 15% of the general population. This prevalence increases to 35% in men presenting with primary infertility and between 70 to 80% in men presenting with secondary infertility. The effect of varicocele on Leydig cell function and testosterone production has been always a question. In this study we examined the effect of varicocelectomy on serum testosterone.

Methods: This research protocol was approved by the institutional review board at Royan Institute in infertility department and also this study has been done in Royan Institute (Tehran, Iran) during one year since September 2012 till October 2013. In this cross-sectional study, Serum levels of total testosterone in 79 men with clinical varicocele and in 70 fertile men who served as a control group were compared. Men aged 23–46 years with clinically palpable varicoceles as determined by physical examination were studied. Three to 6 months, testosterone levels were measured again after varicocelectomy, then testosterone levels were compared before and after varicocelectomy.

Results: The mean of serum testosterone levels before surgery in infertile men with varicocele and fertile men were 590(230) vs. 583(237) ng/dl respectively. No statistically significant changes were noted in serum testosterone levels for any groups. Three month after varicocelectomy mean serum testosterone levels were significantly increased in infertile men with varicocele compared with preoperative levels from 590 (230) to 663 (242) ng/dl ($P=0.009$). Also the testis volume of patients were examined, which were divided into two groups included the men with testis volume less than 16 ml (<16) and more than 16 ml (≥ 16).

Conclusion: In infertile men affected with clinical varicocele, varicocelectomy seems to have caused positive impact on the level of serum testosterone increase. It is thought that positive effect is probably caused by improvement of the Leydig cell functions which induce the increase of serum testosterone level.

Keywords: androgen, cross-sectional studies, infertility, testosterone, varicocele.