Research on Medicine Review Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.41; No.1; 2017

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 19:46 +0430 on Wednesday August 16th 2017

A review on diagnostic and therapeutic methods of azoospermia

Zahra Fazeli[1], Sarah Sadat Aghabozrg Afjeh[1], Hamed Heidary[1], Farkhondeh Pouresmaeili[2*]

1. Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Infertility and Reproductive Health Research Center (IRHRC) and Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

(Received: 2016/09/13 Accept: 2017/02/28)

Abstract

***Background**: Infertility affects 15% of couples and male factor infertility is involved in 50% of cases. One of the causes of infertility is Azoospermia that refers to the absence of sperm per ejaculation and almost affects 1% of the total men population. A comprehensive overview about the disease and its risk factors along with a better understanding of the diagnosis was performed and comprehensive information about the modern treatment methods for this reproductive disorder was provided.*

***Materials and methods:** For writing this article, a large study on azoospermia, the reasons and treatment methods was performed by searching the words including azoospermia, genetics, treatment and diagnosis in the medical valid databases, mainly PubMed, up to 2016. Among the collected papers, articles that are most relevant to the goals of the present article was selected. The articles with brief explanation about the etiology of azoospermia and disease treatment options were studied further.*

***Findings:** Literature review showed that genetic diseases such as Klinefelter syndrome, cystic fibrosis, primary and secondary testicular failure due to hormonal and/or chromosomal anomalies ranging from structural or numerical changes, gene mutations, genomics alterations at the level of telomeres and the resulting apoptosis, genetic polymorphisms, anatomical disorders associated with vas deferens and ejaculation, age, treatments of testicular cancer and other diseases, varicocele and surgical treatment of testis were considered as the most important factors in azoospermia.*

***Discussion:** Although numerous factors are involved in the etiology of azoospermia, clinical tests and genetic counseling plays an important role in early detection of disease that helps to retrieve sperm production and fertility to the patient in many cases.*

***Conclusion:** Accurate understanding of the etiology of azoospermia could provide a suitable treatment approach for the management of disease.*

***Keywords:** Male infertility, Azoospermia, Genetics, Treatment*

** Corosponding author: Farkhondeh Pouresmaeili*
Email: pouresfar@gmail.com

پژوهش در پزشکی
مقاله مروری
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دور ۴۱، شماره ۱، ۱۳۹۶، صفحات ۱ تا ۹

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 19:46 +0430 on Wednesday August 16th 2017

مروری بر روش‌های تشخیصی- درمانی آزوسپرمی

زهرا فاضلی عطار[۱]، سارا السادات آقابزرگ افجه[۱]، حامد حیدری[۱]، فرخنده پوراسماعیلی[۲*]

۱- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری(IRHRC) و گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۶/۲۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۰/ ۱۲ /۱۳۹۵

چکیده:

سابقه و هدف: ناباروری پدیده‌ای است که ۵۱درصد زوجین را تحت تاثیر قرار می‌دهد و در این بین حدود ۵۰ درصد موارد ناباروری علل مردانه دارد. یکی از علل ناباروری آزو اسپرمی است که به نبود اسپرم در هر انزال اطلاق می‌شود و قریب ۱درصد مردان کل جمعیت را درگیر می کند. در این مطالعه به مروری جامع در خصوص بیماری آزوسپرمی و عوامل موثر در ایجاد آن به همراه شناخت بهتری از روش‌های تشخیص و ارائه اطلاعات جامعی از روش‌های درمانی نوین این اختلال تولید مثلی پرداخته می‌شود.

روش بررسی: برای نگارش این مقاله مطالعه وسیعی در مورد آزواسپرمی، دلایل و روش‌های درمانی با جست‌وجو کلمه‌های *Azoospermia*، *genetics*، *treatment* و *diagnosis* در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر پزشکی و به طور عمده *PubMed* تا سال ۲۰۱۶ انجام شد. از میان مقاله‌های جمع‌آوری شده، مقاله‌هایی که بیشترین ارتباط را با اهداف نگارش این مقاله از جهت توضیحات اجمالی در مورد اتیولوژی بیماری آزوسپرمی و راه‌های درمانی بیماری داشتند انتخاب شدند و مورد مطالعه بیشتر قرار گرفتند.

یافته‌ها: مرور مقاله‌ها نشان دادند که بیماری‌های ژنتیکی مانند سندروم کلاین فلتر، فیبروزکیستی، نارسایی اولیه و ثانویه بیضه به دلیل اختلال‌های هورمونی، ناهنجاری‌های کروموزومی اعم از عددی یا ساختاری، جهش‌های ژنی، تغییرات ژنومیک در سطح تلومرها و آپوپتوز حاصله، پلی مورفیسم‌های ژنتیکی و نیز اختلال‌های آناتومیک مرتبط با مجرای دفران و انزال، سن، درمان‌های سرطان بیضه و سایر بیماری ها، واریکوسل و جراحی‌های درمانی بیضه از مهم‌ترین عوامل شناخته شده موثر در ایجاد آزواسپرمی هستند.

تحلیل و تفسیر: به‌رغم وجود عوامل بسیار متعددی که در آزواسپرمی مردان دخالت دارند، مشاوره ژنتیکی و آزمایش‌های بالینی می‌توانند در بسیاری از موارد با تشخیص زودرس علت بیماری توان تولید اسپرم و باروری را به بیمار بازگرداند.

نتیجه‌گیری: با بررسی و شناخت دقیق اتیولوژی آزواسپرمی در یک فرد می‌توان با ارائه راهکار درمانی مناسب به مدیریت بیماری کمک کرد.

واژه‌های کلیدی: ناباروری مردان، آزواسپرمی، ژنتیک، درمان

مقدمه:

آزوسپرمی از جمله عوامل شناخته شده ناباروری در مردان به شمار می‌رود. ناباروری در واقع عدم باروری در زوجینی است که با وجود دو سال تلاش برای تولید مثل، هیچ‌گونه لقاحی در آن‌ها رخ نداده است. ناباروری ۱۵درصد زوجین را تحت تاثیر قرار می‌دهد و در این بین ناباروری با علل مردانه به طور تقریبی ۵۰ درصد موارد را شامل می‌شود (۲-۱). یکی از علل ناباروری آزواسپرمی است که به عنوان نبود اسپرم در هر انزال تعریف می‌شود و به دو نوع آزواسپرمی انسدادی (OA: Obstructive Azoospermia) و آزواسپرمی غیر انسدادی (NOA: Non-obstructive Azoospermia) با اتیولوژی و درمان متفاوت تقسیم می‌شود. این بیماری قریب ۱درصد مردان از کل جمعیت را درگیر کرده و علت وقوع آن فاکتور مهمی در شناخت و تعیین روش درمانی این بیماران است(۴-۳). در این مطالعه، برای شناخت بهتری از آزوسپرمی، به مروری جامع در خصوص بیماری آزوسپرمی و عوامل موثر در آن، روش‌های تشخیص و روش‌های درمانی نوین این اختلال تولید مثلی پرداخته می‌شود.

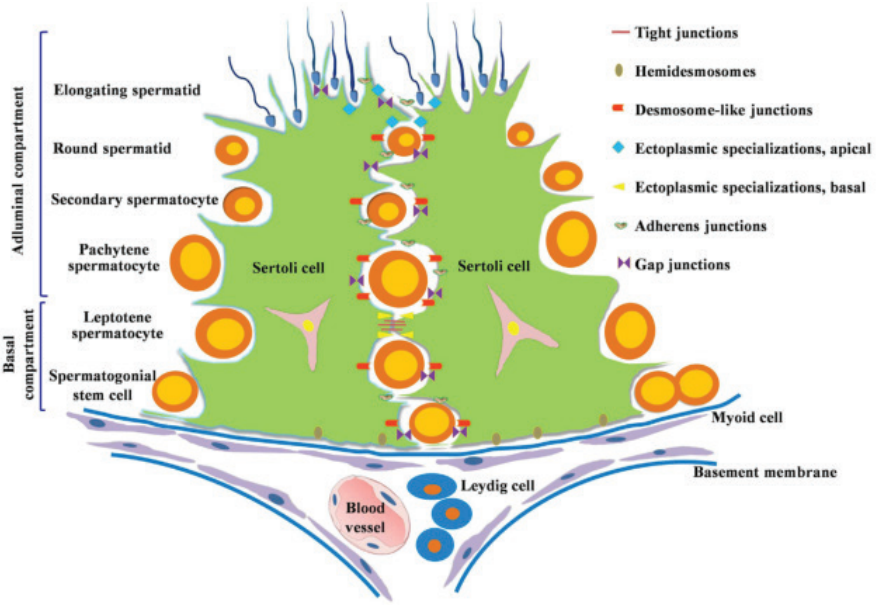
نویسنده مسئول: فرخنده پوراسماعیلی*
پست الکترونیک : *pouresfar@gmail.com*

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 19:46 +0430 on Wednesday August 16th 2017

روش بررسی: کلمه‌های کلیدی Azoospermia، genetics، treatment و diagnosis در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر پزشکی و به ویژه پایگاه اطلاعاتی PubMed تا سال ۲۰۱۶ بررسی قرار شد. مقاله‌هایی با کامل‌ترین توضیحات در مورد اتیولوژی بیماری آزوسپرمی و راه‌های درمانی بیماری از میان مقاله‌های جمع‌آوری شده انتخاب شده و مورد مطالعه بیشتر قرار گرفتند.

اسپرماتوژنز و آزواسپرمی

در پستانداران، رشد بیضه‌ها در جنین آغاز شده و در طول دوران جنین زایی ادامه می‌یابد. بیضه‌ها بعد از بلوغ، با ساخت اسپرم به همراه محصولات اگزوکرین و اندوکرین نقش مهمی را در باروری ایفا می‌کنند. اسپرماتوژنز تکامل سلول‌های جنسی مردانه است که با تقسیم یک نوع سلول بنیادی یا اسپرماتوگونیوم آغاز و با تمایز به اسپرماتوزوآ (اسپرم) که در مجرای لوله‌های اسپرم بر آزاد می‌شود پایان می‌یابد (۵) (شکل ۱). در حقیقت، فرآیند اسپرماتوژنز نقش مهمی را در انتقال اطلاعات ژنتیکی به نسل بعدی ایفا می‌کند.



شکل ۱: تصویر شماتیک از اسپرماتوژنز (۵).

آزواسپرمی واژه‌ای توصیفی است که دلالت بر انزال هایی دارد که فاقد اسپرم بدون علت زمینه‌ای خاص است. این وضعیت قبل از آنالیز منی تنها در معدودی از بیماری‌ها قابل پیش‌بینی است. از جمله این بیماری‌ها می توان به فیبروز کیستی، سندروم کلاین فلتر و سندروم وازکتومی قبلی اشاره کرد. آزواسپرمی در حدود ۲درصد مردان بزرگسال و ۵۹-۵درصد مردان نابارور دیده می‌شود. تفکیک آزواسپرمی از آسپرمی اهمیت زیادی دارد. ویرایش پنجم دستورالعمل‌های (WHO) طبق تعریفی که اولین بار از سوی Eliason در سال ۱۹۸۱ ارائه شد، آزواسپرمی را نبود اسپرم در نمونه سانتریفیوژ شده مایع منی می‌داند (۶).

آزواسپرمی انسدادی (OA) که ۴۰درصد موارد آزواسپرمی را شامل می‌شود به طور معمول همراه با عملکرد طبیعی اندوکرین و اگزوکرین است و اسپرماتوژنز در بیضه‌های افراد مبتلا طبیعی است، ولی آزواسپرمی غیرانسدادی (NOA) به طور تقریبی ۶۰درصد مردان آزواسپرمی را شامل می‌شود و به طور معمول به دلیل قرار گرفتن در معرض مواد سمی یا تکامل غیر طبیعی بیضه روی می‌دهد. آزوسپرمی غیرانسدادی (NOA) می‌تواند ناشی از نارسایی اولیه بیضه (افزایش LH و FSH و بیضه‌های کوچک در۱۰ درصد مردان نابارور)، نارسایی ثانویه بیضه (هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک مادرزادی همراه با کاهش FSH، LH و بیضه‌های کوچک) یا نارسایی مبهم و ناقص بیضه (افزایش FSH به بیش از ۷ . ۶ mIU/ ml و حجم طبیعی بیضه یا FSH طبیعی و بیضه‌های کوچک یا FSH طبیعی و حجم طبیعی بیضه) باشد. در مقابل، مقدار FSH در OA کمتر از ۷ . ۶ mIU/ ml است. فاکتورهای مستعدکننده به آزوسپرمی انسدادی عبارتند از: وازکتومی قبلی و سایر جراحی‌های قبلی در سیستم ادراری- تناسلی، عفونت سیستم ادراری- تناسلی، عفونت برونشیت ریوی مزمن یا ناهنجاری معده- روده‌ای (GI) همراه با فقدان مادرزادی وازدفران (CUAVD) (۸-۷).

برخی از عوامل آزواسپرمی:

هایپوگونادوتروپیک هایپوگوناديسم (HGH: Hypogonadotropic hypogonadism): این وضعیت از کاهش تستوسترون سرم به دلیل کاهش در ترشح هورمون‌های FSH و LH هیپوفیزی ناشی می‌شود و انواع مادرزادی، اکتسابی و ایدیوپاتیک آن وجود دارند. مثلا HGH مادرزادی در سندروم کالمن، پرادرویلی و لورنس-مون مشاهده می‌شود و نوع اکتسابی در تروما‌ی هیپوفیز و استفاده از استروئیدهای آنابولیک گزارش شده است (۹).

سندروم کالمن در نتیجه نقص در مهاجرت نورون‌های GnRH ایجاد می‌شود. دو حذف ژنی توالی KS1 (KAL1) و رسپتور ۱ فاکتور رشد فیبروبلاست (FGFR1) در مردان مبتلا به سندروم کالمن شناخته شده است. ژن KAL1 روی بازوی کوتاه کروموزوم X قرار دارد و در مهاجرت نورون‌های GnRH نقش دارد. گفته می‌شود که جهش‌های KAL1 مسئول ۷۰-۳۰درصد سندروم کالمن است. حذف ژن FGFR1 روی کروموزوم ۸ نیز می‌تواند باعث سندروم کالمن شود. هورمون درمانی در بیماران مبتلا به سندروم کالمن نشان داده است که می‌تواند در بازیابی اسپرماتوژنز در افراد مبتلا بسیار موثر باشد (۱۰).

سندروم عدم حساسیت به آندروژن: آندروژن‌ها هورمون‌های استروئیدی مهمی برای بیان فنوتیپ مردانه هستند. این هورمون‌ها همچنین نقش مهمی در آغاز و حفظ اسپرماتوژنز ایفا می‌کنند. بیش از ۳۰۰ جهش در ژن گیرنده آندروژن شناسایی شده که این ژن در Xq11-12 قرار دارد و شامل ۸ اگزون است. تا کنون چهار نوع مختلف از جهش در این ژن در افراد مبتلا به سندروم مقاومت آندروژنی تشخیص داده شده است. آنها عبارتند از جهش‌های نقطه‌ای منفرد که منجر به جایگزینی اسیدآمینه یا ختم زودرس می‌شوند، دخول یا حذف نوکلئوتیدها که اغلب به تغییر قالب خواندن باز و ختم زودرس منجر می‌شوند، حذف‌های کامل یا جزئی ژن و در نهایت جهش‌های اینترونی در جایگاه‌های پذیرنده یا دهنده پیرایش که بر پیرایش RNA رسپتور آندروژن تاثیر می‌گذارند. جهش‌ها در دومن انتهای N (اگزون ۱ ژن) اغلب رخ نمی‌دهد و اکثریت عظیمی از جهش‌ها به طور مستقیم به دلیل حذف یا دخول نوکلئوتیدها به تغییر چارچوب خواندن باز و ایجاد ختم زودرس منجر می‌شوند. تنوع زیادی از جهش‌ها در این زن که منجر به جایگزینی آمینو اسید در دومن متصل شونده به DNA یا لیگاند می‌شوند مانع از تکامل طبیعی ساختارهای مردانه در افراد ۴۶, XY مبتلا به سندروم عدم حساسیت آندروژنی می‌شوند (۱۱).

واریکوسل. واریکوسل یک علت شایع و قابل درمان ناباروری مردان محسوب می‌شود. اگرچه مشخص شده است که ترمیم واریکوسل یک درمان موثر برای ناباروری مردان است، برخی مردان که تحت درمان قرار می‌گیرند ممکن است هیچ بهبودی در اسپرماتوژنز پس از درمان نشان ندهند. بر اساس رهنمودهای اخیر، ترمیم واریکوسل تنها برای مردانی پیشنهاد می‌شود که واریکوسل آشکار دارند و پارامترهای ناهنجار منی را بروز می‌دهند. شواهد بیانگر آن هستند که ترمیم واریکسل در مردان مبتلا به NOA باعث بهبودی در کیفیت منی و نرخ بارداری می‌شود. بنابراین، به نظر می‌رسد که ترمیم واریکوسل یک روش درمانی موثر برای این گروه از مردان به ویژه مردانی با همسرانی جوانتر از ۳۵ سال در قبل از آغاز استفاده از روش‌های کمک باروری است. همچنین، ترمیم واریکوسل مردان مبتلا به NOA نرخ بازیابی اسپرماتوزوآ در TESE را بهبود می‌بخشد (۱۳-۱۲).

سن: یکی از فاکتورهایی است که با بالاتر رفتن بر میزان تحرک و کیفیت اسپرم

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 19:46 +0430 on Wednesday August 16th 2017

اثر گذارده و کاهش معناداری در این دو خصوصیت اسپرم و نیز در کاهش باروری ایجاد می‌کند (۱۴). مطالعه‌های اخیر دلالت بر تاثیر حضور توالی‌های به شدت تکراری در شکل توالی‌های پالیندرومی، واژگونه یا متوالی در ژنوم دارد که می‌توانند حاصل ناپایداری ژنومی یا فشارهای انتخابی باشند و ریسک آزواسپرمی را افزایش دهند(۱۵). جدول ۱ علل موثر در ایجاد آزواسپرمی را نمایش می‌دهد.

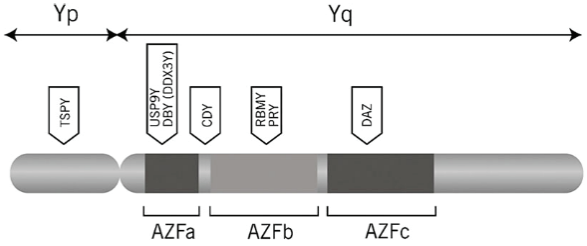
ناهنجاری‌های ژنتیکی و ژن‌ها: سندروم کلاین فلتر (۱۷-۱۶)، سندروم 47,XYY (۱۸)، هرمافرودیسم کاذب زنانه(مرد XX)، اختلال‌های گنادی مخلوط (۱۹)، ریز حذف‌های کروموزوم Y (حذف در AZFa, AZFb , AZFc , DBY, USP9Y و DAZ)، عدم مجرای دفران، انسداد Vasal و اختلال‌های انزال از جمله ناهنجاری‌های ژنتیکی هستند که تولید اسپرم در آن‌ها اختلال یافته است(۷). از میان بیماری‌های ژنتیکی که با آزوسپرمی همراه هستند، سندروم‌های کلاینفلتر و ریزحذف‌های کروموزوم Y در بخش بعدی بازنگری می‌شوند.

سندروم کلاینفلتر: سندروم کلاینفلتر یک بیماری کروموزومی است که حداقل یک کروموزوم X اضافی در کاریوتیپ مرد مبتلا مشاهده می‌شود. اگرچه انواع موزائیسم متعددی از این سندروم وجود دارد، ولی بیشتر موارد گزارش شده از نوع غیرموزائیسم 47,XYY هستند. سندروم کلاینفلتر شایع‌ترین شکل آنوپلوئیدی کروموزومی در انسان و شایع‌ترین شکل هیپوگونادیسم مردانه است که حضور کروموزوم X اضافی در این افراد به نقص در اسپرماتوژنز، ژینکوماستی و مشکلات یادگیری منجر می‌شود (۲۰). بروز بالینی سندروم کلاینفلتر بسته به سن تشخیص و شدت موزائیسم متنوع است. تمایز بین پسران مبتلا به سندروم کلاینفلتر از پسران طبیعی در پیش از بلوغ بسیار دشوار است و تنها بر اساس فنوتیپ صورت می‌گیرد. بیضه‌های کوچک همراه با علایم متنوعی از نقص آندروژن در بزرگسالی و پس از بلوغ می‌تواند در شناسایی سندروم کلاینفلتر موثر باشد. البته برخی از افراد مبتلا به سندروم کلاینفلتر فنوتیپ طبیعی را از خود بروز می‌دهند و تنها طی ارزیابی برای آزوسپرمی تشخیص داده می شوند(۲۲-۲۱). امروزه مشخص شده است که برخی مردان مبتلا به سندروم کلاینفلتر غیرموزائیسم و مبتلا به آزوسپرمی می‌توانند با روش تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم شانس داشتن فرزند را داشته باشند(۲۳).

ریز حذف‌های کروموزوم Y

ریزحذف‌های کروموزوم Y در سه ناحیه مختلف روی بازوی بلند کروموزوم Y نقشه‌گذاری شدند. این نواحی به عنوان فاکتورهای آزوسپرمی AZFa، AZFb و AZFc نامیده می‌شوند (شکل ۲). ژن‌های متعددی در این سه ناحیه شناخته شدند که بیشتر آن‌ها در اسپرماتوژنز نقش دارند. از جمله این ژن‌ها می‌توان به ژن DAZ اشاره کرد که در ناحیه AZFc قرار دارد. این ژن یک فاکتور رونویسی را کد می‌کند که به طور معمول در مردانی که باروری طبیعی دارند یافت می‌شود (۲۴). حذف ناحیه AZFc در تقریبا یک در ۴۰۰۰ مرد تشخیص داده شده و در ۱۳درصد مردان آزوسپرمی و ۶درصد مردان مبتلا به اولیگوسپرمی شدید یافت می‌شود. در واقع، حذف AZFc شایع‌ترین نوع ریز حذف شناخته شده در مردان آزوسپرمی محسوب می‌شود.

در سال ۱۹۹۷ ژن RBMY در ناحیه کروموزومی AZFb شناسایی شد. این ژن همانند DAZ یک پروتئین متصل شونده به RNA را کد می‌کند که به طور اختصاصی در سلول‌های زایشی در بیضه‌های جنینی و بزرگسالی بیان می‌شود ولی در سلول‌های سوماتیک مانند سلول‌های سرتولی بیان نمی‌شود. مطالعه‌های



شکل ۲: سه ناحیه واقع بر روی کروموزوم Y که نقش مهمی در اسپرماتوژنز ایفا می‌کنند و ریزحذف‌های آن‌ها نقش مهمی در آزوسپرمی دارد(۲۹).

تایید کننده اهمیت این ژن در اسپرماتوژنز است(۲۵). ناحیه AZFa شامل دو ژن DDX3Y (به عنوان DBY نیز شناخته می‌شود) و USP9Y است که این دو ژن در اسپرماتوژنز نقش مهمی را ایفا می‌کنند (۲۶). ریز حذف در ناحیه AZFa در به طور تقریبی۱درصد مردان مبتلا به آزوسپرمی غیرانسدادی صورت می‌گیرد(۲۷). مطالعه‌ها بیانگر آن هستند که ریزحذف‌های کروموزوم Y در بیماران مبتلا به اولیگوسپرمی شدید (کمتر از یک میلیون اسپرماتوزوآ به ازای هر میلی‌لیتر) مشاهده می‌شوند و به ندرت در بیمارانی با غلظت اسپرم بیش از ۵ میلیون اسپرماتوزوآ در هر میلی‌لیتر وجود دارد(۲۸).

جدول ۱: عواملی که می توانند موجب آزواسپرمی شوند
http://www.theturekclinic.com

• Primary testicular failure, Klinefelter syndrome
• Y chromosome microdeletions
• Genetic infertility due to abnormal chromosomes (karyotype)
• Unexplained genetic infertility
• Secondary testicular failure, Kallman syndrome
• Unexplained gonadotropin deficiency
• Hypothalamic/pituitary tumor
• Hyperprolactinemia
• Cancer treatment (chemotherapy, radiation, surgery)
• Varicocele effect
• Pituitary suppression, drug induced (anabolic steroids, alcohol,glucocorticoids)
• Testosterone supplements
• Congenital adrenal hyperplasia
• Severe illness (cancer, kidney or liver failure)
• Diabetes mellitus
• Sickle cell anemia
• Hemachromatosis
• Sperm autoimmunity
• Pesticide/toxin exposure (including hot tubs and baths)
• Undescended testicles at birth
• Obstruction, congenital absence of the vas deferens (CAVD)
• Ejaculatory duct obstruction
• Epididymitis
• Scrotal trauma or surgery
• Young syndrome
• Vasectomy

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 19:46 +0430 on Wednesday August 16th 2017

ناپایداری ژنومی، تلومر و آزوسپرمی

مطالعه‌های متعدد بیانگر آن هستند که ناپایداری ژنومی می‌تواند در فرآیندهای متعددی از جمله اسپرماتوژنز نقش مهمی ایفا کند. از جمله ساختارهای کروموزومی که در ناپایداری ژنومی دارای اهمیت زیادی است، ساختار تلومری است. تا کنون، گزارش‌های متعددی بیانگر همبستگی بروز بیماری‌های متعددی با تغییرات طول تلومر بوده‌اند.در افراد مبتلا به این بیماری‌ها، طول تلومر در هر چرخه سلولی کوتاه شده و در نهایت به پیری سلولی منجر می‌شود. از جمله این بیماری‌ها می‌توان به سندروم پیری زودرس اشاره کرد. این مشاهدها بیانگر آن هستند که کوتاه شدن تلومر باعث پیری سلولی و در نهایت موجب آپوپتوز و توقف چرخه سلولی، از دست رفتن سلول و تخریب بافت می‌شود(۳۱-۳۰). در برخی مطالعه‌ها، نقش تلومر و طول آن در برخی موارد ایدئوپاتیک ناباروری در مردان مورد بررسی قرار گرفته است (۳۴-۳۲). به عنوان مثال در یک مطالعه پایلوت، ۳۲ مرد نابارور ایدئوپاتیک و ۲۵ کنترل برای بررسی طول تلومر اسپرم با روش q-PCR و ارتباط آن با DFI[1] اسپرم و سطوح گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مطالعه بیانگر آن بود که نسبت طول نسبی تلومر مردان نابارور به طور معناداری نسبت به گروه کنترل کمتر است ($p<0.005$) و هیچ‌کدام از پارامترهای اسپرم از جمله تعداد اسپرم، حرکت به جلو، مورفولوژی، ROS و DFI ارتباطی با طول تلومر اسپرم نشان نمی دهد. در حقیقت، نتایج حاصل بیانگر آن بودند که تلومرهای کوتاه در اسپرم می‌توانند به عنوان یکی از عوامل مسبب ناباروری مردان مطرح شوند(۳۵). در مطالعه‌ای که به تازگی توسط پوراسماعیلی و همکارانش روی بیماران ایرانی مبتلا به آزوسپرمی انجام شده است، طول تلومر در خون محیطی بیماران مبتلا به آزوسپرمی کاهش معناداری را نسبت به خون محیطی مردان بارور نشان داد که می‌تواند به عنوان بیومارکری از اختلال در اسپرماتوژنز مطرح شود (نتایج این مطالعه چاپ نشده است).

همچنین گزارش‌ها موید آن هستند که طول تلومر اسپرم با تعداد اسپرم مرتبط است، به گونه‌ای که طول تلومر در مردان الیگواسپرمی در مقایسه با مردانی که تعداد اسپرم طبیعی دارند کمتر است. تنها یک مطالعه ارتباط ناباروری در مردان با طول تلومر را مورد بررسی قرار داده است و آن هم از نمونه اسپرم استفاده کرده است که تلومر کوتاه‌تر را در مردان نابارور در مقایسه با مردان بارور گزارش کرده است(۳۶).

علایم و نشانه‌های آزواسپرمی:

مشخص شده است تمام مردانی که در بارور کردن همسر ناتوانی دارند، افزایشی در چربی‌ها (۳۷) و موهای بدن و نیز بافت پستان نشان می‌دهند. ترشحات مترشحه از اندام تناسلی آن‌ها به طور معمول شفاف، آبکی یا شیری رنگ است یا توده و تورم اسکروتومی با سیاهرگ‌های بیضه‌ای تاب خورده که حاکی از واریکوسل است را نشان می‌دهند. افرادی که بیضه‌های کوچک، صاف یا غیر قابل درک و تحت استرس دارند، نیز به طور معمول از آزواسپرمی رنج می‌برند (۳۹-۳۸).

تشخیص آزواسپرمی:

برای تشخیص آزواسپرمی ابتدا باید مشاوره بالینی انجام شود که طی آن سوال‌هایی از جمله طول مدت ازدواج و سعی در حاملگی، زمان و دفعات رابطه جنسی با همسر، روش زندگی مانند مصرف سیگار و الکل از فرد نابارور پرسیده می‌شود. سپس، ممکن است آزمایش‌هایی برای درک بهتر از علت آزواسپرمی فرد پیشنهاد شود. این آزمایش‌ها عبارتند از: تست بالینی، اندازه‌گیری هورمون‌ها، اندازه‌گیری BMI[2]، بیوپسی بیضه‌ای، آزمایش ژنتیک، MRI[3] ، سونوگرافی اسپرمی (برای تشخیص وضعیت سیاهرگی و اسکروتوم)، اولترا سوند ترانس رکتال(برای یافتن هر گونه تغییرات در بیضه و اسکروتوم)، آنالیز منی، و اورولیز بعد از انزال (برای بررسی حضور اسپرم در ادرار که نشانه انسداد و اختلال مربوط به انزال است).

[https://www.drugs.com/cg/azoospermia.html]

کاربرد بیومارکرها در تشخیص و پیش‌بینی آزوسپرمی

در تلاش‌هایی که برای تشخیص افراد مبتلا به آزوسپرمی صورت گرفته است، پروتئین‌های متعددی در سرم خون شناسایی شدند که می‌توانند به عنوان بیومارکر آزوسپرمی مطرح شوند. این پروتئین‌ها عبارتند از هورمون محرک فولیکول، هورمون آنتی مورلرین، و inhibin B. مشخص شده است که هورمون محرک‌کننده فولیکول حساسیت به طور تقریبی۷۷درصد و اختصاصیت ۸۵درصد برای پیش‌بینی اسپرماتوژنز دارد. به دلیل اینکه حساسیت و اختصاصیت استفاده از بیومارکرهای خون برای تشخیص آزوسپرمی پایین است، مطالعه‌های گسترده‌ای روی هزاران پروتئین پلاسمای منی و همچنین منی انجام شده است. برخی از این بیومارکرهای پروتئینی عبارتند از ECM1، LGALS3BP، ACRV1، PTGDS و TEX101 (جدول ۲). آشکار شده است که پروتئین‌هایی با یک بیان اختصاصی در بیضه مانند TEX101 می‌توانند به عنوان بیومارکرهایی برای پیش‌بینی TESE و تمایز بین انواع مختلف NOA از هیپواسپرماتوژنز استفاده شوند(۴۰).

جدول ۲: بیومارکرهای پروتئینی منی که برای تشخیص انواع آزوسپرمی استفاده می‌شوند (۴۰).

انواع آزوسپرمی	بیومارکر	حساسیت (درصد)	اختصاصیت (درصد)	آستانه
نورموزسپرمیا (در برابر آزوسپرمیا)	TEX101	۱۰۰	۱۰۰	>120 ng per ml
	LDHC	۱۰۰	۱۰۰	>160 ng per ml
	ACRV1	۹۳	۹۷	مثبت
NOA در برابر OA	ECM1	۷۳	۱۰۰	>2.3 µg per ml
	PTGDS	۵۰	۲۸/۶	>100 ng per ml
HS: Hypospermatogenesis در برابر SCO	TEX101	۱۰۰	۶۷	> 5ng per ml
MA: Maturation arrest. در برابر SCO	TEX101	۱۰۰	۵۴	> 5ng per ml

آزمون‌های ژنتیکی و تشخیص آزوسپرمی

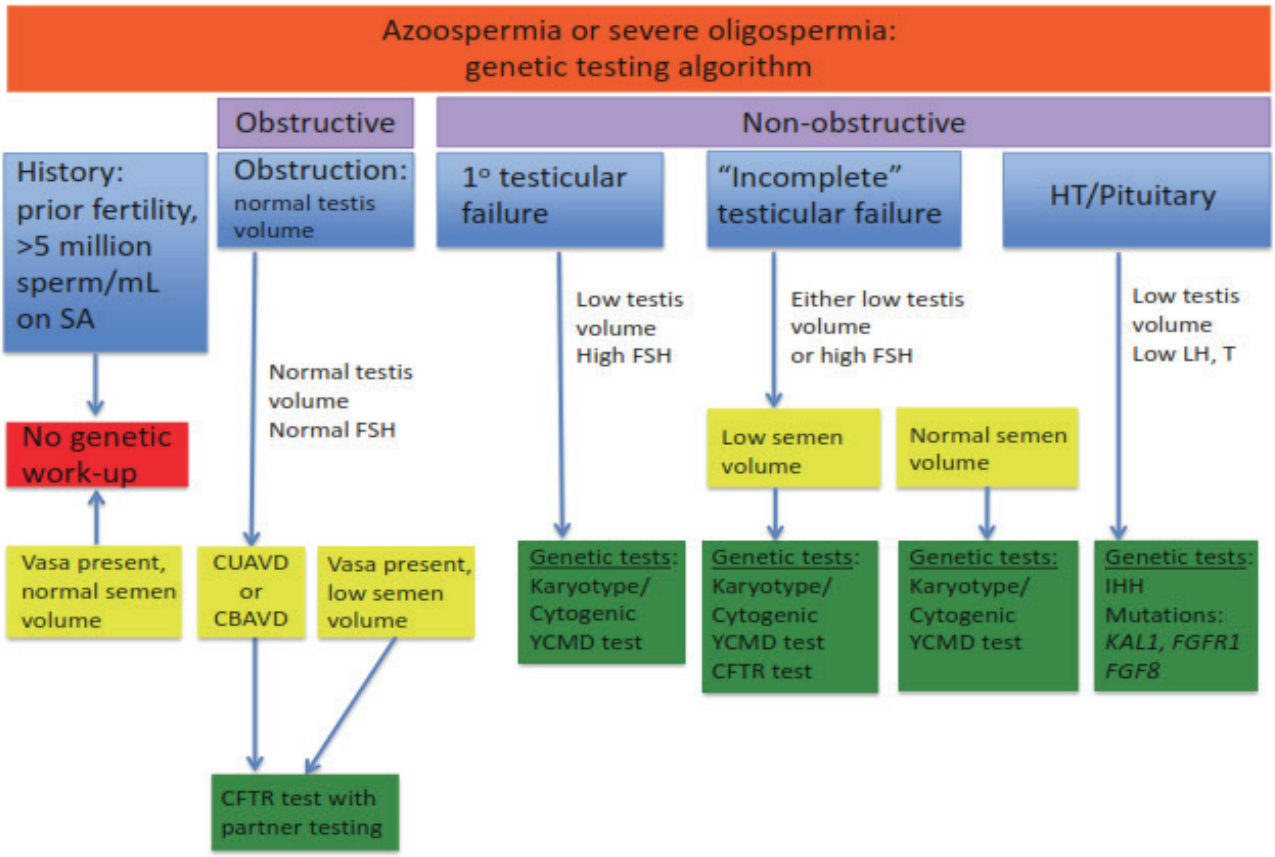
برای تشخیص بیماری‌های ژنتیکی در مردان آزوسپرمی سه گروه از آزمون‌های ژنتیکی استفاده می‌شوند که عبارتند از: ۱) آزمون‌های سیتوژنتیکی که آنوپلوئیدی‌های کروموزومی و تغییرات ساختاری را تشخیص می‌دهند. ۲) واکنش زنجیره‌ای پلیمراز که برای تشخیص حذف‌های ریز کروموزوم Y استفاده می شود. ۳) تعیین توالی ژن ها برای تشخیص جهش‌های یک ژن خاص. آنالیز سیتوژنتیکی فراوان‌ترین آزمون تشخیصی است که برای ارزیابی بیماران مبتلا به آزوسپرمی استفاده می‌شود. ارزیابی ریز حذف کروموزوم Y یک آزمون پایه‌گذاری شده بر PCR است که برای تشخیص حضور یا فقدان جایگاه‌های STSs استفاده می‌شود. این روش امکان تشخیص حضور یا فقدان هر گونه ریز حذف بالینی را امکان‌پذیر

1 DNA fragmentation index

2 Body mass index

3 Magnetic resonance imaging

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 19:46 +0430 on Wednesday August 16th 2017



شکل ۳: الگوریتم آزمون‌های ژنتیکی که برای ارزیابی مردان آزوسپرمی استفاده می‌شوند (۴۲).

می‌سازد. آنالیز ریز حذف کروموزوم Y به طور معمول با استفاده از چندین جفت پرایمر برای تکثیر AZFa، AZFb و AZFc در بازوی بلند کروموزوم Y انجام می‌شود. PCR باید حداقل برای دو بار در حضور یک کنترل درونی (SRY) برای تایید حضور حذف‌ها انجام شود. البته قابل ذکر است که همه آزمون‌های ژنتیکی نباید برای یک بیمار آزوسپرمی انجام شود. آزمون باید بر اساس علایم بالینی فرد صورت گیرد. الگوریتمی از آزمون های ژنتیکی که امروزه برای ارزیابی مردان آزوسپرمی استفاده می‌شود، در شکل ۳ نشان داده می‌شود (۴۱).

درمان آزو اسپرمی:

درمان آزواسپرمی به علت وقوع آن بستگی دارد. بنابراین، برای درمان این بیماری از روش‌های متفاوتی استفاده می‌شود. از جمله آن‌ها می‌توان به: Microscopic vasal sperm aspiration (MVSA) اشاره کرد که در مورد انسداد دفران دیستال بدون جراحی انجام می‌شود و شامل آسپیراسیون میکروسکوپی اسپرم از لومن دفران است(۴۳). بیماران مبتلا به انسداد اکتسابی دستگاه تناسلی مردانه ممکن است بسته به میزان انسداد با استفاده از بازسازی میکروسکوپی یا برداشتن از طریق پیشابراه مجاری ادراری درمان شوند. روش دیگر، بازیابی اسپرم با روش‌های بارداری کمکی از جمله ICSI[4] و IVF است که با موفقیت ۲۵ تا ۶۵درصدگزارش شده است. ارزیابی ژنتیکی همراه با آنالیز ریز حذف‌های کروموزوم Y و تعیین کاریوتایپ می‌تواند اطلاعات پیش آگهی دهنده مناسبی را در مورد مردان مبتلا به آزو اسپرمی غیر انسدادی فراهم سازد. در صورتی که فرد تعداد بسیار کمی اسپرم داشته باشد و به طور فاقد اسپرم نباشد، باروری با روش‌های IVF و ICSI با احتمال ۲۰ تا ۵۰درصد موفقیت‌آمیز خواهد بود(۴۵-۴۴). البته نباید اهمیت مدیریت پیشگیری از باروری در بیمارانی مانند افراد مبتلا به سندروم کلاین فلتر در مراقبت‌های سیستم سلامت را نادیده گرفت (۴۶). همچنین ، آمبولیزاسیون از راه پوست نیز برای درمان واریکوسل منتج به آزواسپرمی پیشنهاد می‌شود(۴۷).

در مردان آزوسپرمی مبتلا به هیپوگوناديسم هیپوگونادوتروپیک ایدیوپاتیک که گنادوتروپین درمانی را رد می‌کنند، درمان با هورمون GnRH می‌تواند یک گزینه باشد ولی این نوع درمان در مردانی که غده هیپوفیز آن‌ها غیر فعال است امکانپذیر نیست(۹). برخی از مردانی که هایپرپلازی آدرنال دارند و در سن بلوغ ناباروری را نشان می‌دهند، با استفاده از استروئیدهای خارجی درمان‌پذیر بوده و علاوه بر سرکوبی آدرنوکورتیکوتروپیک هورمون و کاهش اندازه TART[5] (تومورهای بیضه‌ای) ، برگشت پتانسیل باروری هم در آنها قابل مشاهده است(۴۹-۴۸).

روش micro-TESE (mTESE) یک روش مناسب برای استخراج اسپرم است. این روش، غیرتهاجمی و سالم است. در این روش، با استفاده از یک روش میکروسکوپی، لوله‌های منی‌ساز حوی اسپرماتوزوآ تشخیص داده شود و به طور اختصاصی هدف بازیابی اسپرم قرار می‌گیرند. این روش در مقایسه با اسری روش‌های مورداستفاده برای بازیابی اسپرم با مشکلات کمتری روبه رو است(۵۰). مطالعه‌های متعددی که تا کنون انجام شده است، بیانگر آن هستند که نرخ بازیابی اسپرماتوزوآ با روش micro-TESE بیشتر از زمانی است که از روش TESE معمولی برای بازیابی اسپرم در مردان مبتلا به NOA استفاده می‌شود(۵۲-۵۱) (جدول ۳).

از جمله روش‌هایی که امروزه برای درمان آزوسپرمی مورد توجه قرار گرفته است استفاده از سلول‌های بنیادی است. در سال ۱۹۹۴ برای اولین بار پیوند موفقیت‌آمیز سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونیال (SSCs) موش به لوله‌های اسپرم بر موش نابارورگزارش شد. از آن زمان به بعد، تحقیق‌ها روی ایجاد الگوهای حیوانی مناسب برای آزوسپرمی و درمان آن‌ها با روش سلول درمانی انجام گرفت (۵۶-۵۳). شناسایی فاکتورها و سیگنال‌های ضروری برای حمایت از خودتجدیدی سلول‌های SSC و همچنین توسعه روش‌های موردنیاز برای تمایز سلول‌های SSC به اسپرماتوزوآی بالغ می‌تواند نقش

4 Intracytoplasmic Sperm Insemination

5 Testicular adrenal rest tumors

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 19:46 +0430 on Wednesday August 16th 2017

جدول ۳: مقایسه‌ای از روش‌های مختلف بازیابی اسپرم در درمان بیماران مبتلا به NOA.

مطالعه	تعداد بیماران شرکت کننده در مطالعه	روش درمان مداخله ای	نتیجه
Amer et al (۲۰۰۰)	۱۰۰ بیمار مبتلا به NOA	mTESE	نرخ بازیابی اسپرماتوزوآ با روش mTESE (۴۷درصد) بالاتر از روش TESE معمول (۳۰درصد) بود.
Okada (۲۰۰۲)	۹۸ بیمار مبتلا به NOA	mTESE	نرخ بازیابی اسپرماتوزوآ روش mTESE (۴۴/۶ درصد) بالاتر از روش TESE معمول (۱۶/۷ درصد) بود.
Tsujimura et al (۲۰۰۲)	۹۳ بیمار مبتلا به NOA	mTESE	نرخ بازیابی اسپرماتوزوآ روش mTESE (۴۲/۹ درصد) بالاتر از روش TESE معمول (۳۵/۱ درصد) بود.
Ramasamy et al (۲۰۰۵)	۴۳۵ بیمار مبتلا به NOA	m TESE	نرخ بازیابی اسپرماتوزوآ روش mTESE (۵۷ درصد) بالاتر از روش TESE معمول (۳۲ درصد) بود.
Hauser et al (۲۰۰۶)	۸۷ بیمار مبتلا به NOA	TESE و TESA	روش TESE چند کانونی بسیار موثر از روش TESA چند کانونی در بازیابی اسپرم می باشد.
El-Haggar et al (۲۰۰۸)	۱۰۰ بیمار مبتلا به NOA	FNA و mTESE	نرخ بازیابی اسپرماتوزوآ روش mTESE (۵۴درصد) بالاتر از روش FNA (۱۰درصد) بود.
Colpi et al (۲۰۰۹)	۱۵۴ بیمار مبتلا به NOA	mTESE	نرخ بازیابی اسپرماتوزوآ روش mTESE بالاتر از روش TESE معمول بود.
Ghalayin et al (۲۰۱۱)	۱۳۳ بیمار مبتلا به NOA	mTESE	نرخ بازیابی اسپرماتوزوآ روش mTESE (۵۶/۹درصد) بالاتر از روش TESE معمول (۳۸/۲ درصد) بود.
Nowroozi et al (۲۰۱۲)	۴۵۰ بیمار مبتلا به NOA	TESA و TESE	نرخ بازیابی اسپرماتوزوآ روش TESE (۵۰/۹درصد) بالاتر از روش TESA معمول (۴۱/۸ درصد) بود.

مهمی را در استفاده از این سلول‌ها برای درمان آزوسپرمی ایفا کند.

بحث و نتیجه‌گیری:

مردان مبتلا به آزوسپرمی بخش قابل توجهی از جمعیت مردان نابارور را شامل می‌شوند. آزمون‌های ژنتیکی در کنار تعیین کامل تاریخچه پزشکی، بررسی وضعیت جسمانی و تعیین پروفایل هورمونی در ارزیابی مردان مبتلا به آزوسپرمی بسیار ضروری و لازم است. تعیین دقیق علت ژنتیکی آزوسپرمی در مردان مبتلا می‌تواند نقش مهمی در تعیین روش درمان این افراد ایفا کند.

آزواسپرمی یکی از بیماری‌های تولید مثل مردان است که در سال‌های اخیر با توجه به استفاده از روش‌های کمک باروری در بسیاری از مواقع به یک بیماری قابل درمان تبدیل شده است. مشاوره بالینی و ژنتیک در تشخیص زودهنگام علل بیماری نقش داشته و می‌تواند با درمان پتانسیل باروری، خانواده‌های خواستار فرزند را از نگرانی خارج ساخته و به انسجام زندگی زوجین قوام بخشد.

برآورد شده است که بیش از ۲۰۰۰ ژن در اسپرماتوژنز ایفای نقش می‌کنند. جهش در هر کدام از این ژن‌ها می‌تواند باعث ناباروری مردان شود. با توجه به تعداد زیاد ژن‌های شناخته شده که در اسپرماتوژنز موثر هستند، تشخیص مولکولی آزوسپرمی در برخی بیماران با استفاده از روش‌هایی که در حال حاضر در دسترس هستند ممکن است بسیار دشوار باشد. توسعه تکنولوژی‌های پایه‌گذاری شده بر ژنوم و آنالیز گسترده ژنوم با استفاده از روش‌های جدید تعیین توالی نسل بعدی می‌تواند آینده امیدبخشی را برای تشخیص علت آزوسپرمی در بیماران مبتلا و درمان آن‌ها فراهم سازد.

منابع:

1. O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. Fertil Steril. 2010; 93(1):1-12.
2. Poongothai J, Gopenath TS, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. Singapore Med J. 2009; 50(4):336-47.
3. Berookhim BM, Schlegel PN. Azoospermia due to spermatogenic failure. Urol Clin North Am. 2014; 41(1):97-113.
4. Elzanaty S. Non-obstructive azoospermia and clinical varicocele: therapeutic options. Int Urol Nephrol. 2013; 45(3):669-74.
5. Hai Y, Hou J, Liu Y, Liu Y, Yang H, Li Z, He Z. The roles and regulation of Sertoli cells in fate determinations of spermatogonial stem cells and spermatogenesis. Semin Cell Dev Biol. 2014; 29:66-75.
6. Aziz N. The importance of semen analysis in the context of azoospermia. Clinics (Sao Paulo). 2013; 68 Suppl 1:35-8.
7. Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. Clinics (Sao Paulo). 2013; 68 Suppl 1:15-26.
8. Wosnitzer M, Goldstein M, Hardy MP. Review of Azoospermia. Spermatogenesis. 2014 31; 4:e28218.
9. Kumar R. Medical management of non-obstructive azoospermia. Clinics (Sao Paulo). 2013;68 Suppl 1:75-9.
10. Song SH, Chiba K, Ramasamy R, Lamb DJ. Recent advances in the genetics of testicular failure. Asian J Androl. 2016; 18(3):350-5.

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 19:46 +0430 on Wednesday August 16th 2017

11. Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. Mol Cell Endocrinol. 2001 20;179(1-2):105-9.
12. Chiba K, Fujisawa M. Clinical Outcomes of Varicocele Repair in Infertile Men: A Review. World J Mens Health. 2016; 34(2):101-9.
13. Elzanaty S. Non-obstructive azoospermia and clinical varicocele: therapeutic options. Int Urol Nephrol. 2013; 45(3):669-74.
14. Gao M, Pang H, Zhao YH, Hua J, Tong D, Zhao H, Liu Y, Zhao Y, Zhang M, Yan XJ, Chen H, Ma HP, Jin TY, Dong SL. Karyotype analysis in large sample cases from Shenyang Women's and Children's hospital: a study of 16,294 male infertility patients. Andrologia. 2017 May;49(4).
15. Oetjens MT, Shen F, Emery SB, Zou Z, Kidd JM. Y-Chromosome Structural Diversity in the Bonobo and Chimpanzee Lineages. Genome Biol Evol. 2016, 3;8(7):2231-40.
16. Kleiman SE, Yogev L, Lehavi O, Yavetz H, Hauser R. Distinctive pattern of expression of spermatogenic molecular markers in testes of azoospermic men with non-mosaic Klinefelter syndrome. J Assist Reprod Genet. 2016; (6):807-14.
17. Li LX, Dai HY, Ding XP, Zhang YP, Zhang XH, Ren HY, Chen ZY. Investigation of AZF microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. Genet Mol Res. 2015 ,26;14(4):15140-7.
18. Alhalabi M, Kenj M, Monem F, Mahayri Z, Abou Alchamat G, Madania A. High prevalence of genetic abnormalities in Middle Eastern patients with idiopathic non-obstructive azoospermia. J Assist Reprod Genet. 2013;30(6):799-805.
19. Guercio G, Costanzo M, Grinspon RP, Rey RA. Fertility Issues in Disorders of Sex Development. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(4):867-81.
20. Gudeloglu A, Parekattil SJ. Update in the evaluation of the azoospermic male. Clinics (Sao Paulo). 2013;68 Suppl 1:27-34.
21. Oates RD. The genetic basis of male reproductive failure. Urol Clin North Am. 2008;35(2):257-70.
22. Visootsak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. Orphanet J Rare Dis. 2006 24;1:42.
23. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):6263-7.
24. Jobling MA, Tyler-Smith C. The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age. Nat Rev Genet. 2003;4(8):598-612.
25. Miyamoto T, Minase G, Okabe K, Ueda H, Sengoku K. Male infertility and its genetic causes. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41(10):1501-5.
26. Wimmer R, Kirsch S, Weber A, Rappold GA, Schempp W. The Azoospermia region AZFa: an evolutionar y view. Cytogenet Genome Res. 2002;99(1-4):146-50.
27. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. Hum Reprod. 2003;18(8):1660-5.
28. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. Int J Androl. 2003;26(2):70-5.
29. Esteves SC, Hamada A, Kondray V, Pitchika A, Agarwal A. What every gynecologist should know about male infertility: an update. Arch Gynecol Obstet. 2012;286(1):217-29.
30. Hiyama E, Hiyama K. Telomere and telomerase in stem cells. Br J Cancer. 2007 Apr 10;96(7):1020-4.
31. Zhao Z, Pan X, Liu L, Liu N. Telomere length maintenance, shortening, and lengthening. J Cell Physiol. 2014;229(10):1323-9.
32. Thilagavathi J, Mishra SS, Kumar M, Vemprala K, Deka D, Dhadwal V, Dada R. Analysis of telomere length in couples experiencing idiopathic recurrent pregnancy loss. J Assist Reprod Genet. 2013;30(6):793-8.
33. Kong CM, Lee XW, Wang X. Telomere shortening in human diseases. FEBS J. 2013;280(14):3180-93.
34. Calado RT, Young NS. Telomere diseases. N Engl J Med. 2009 10;361(24):2353-65.
35. Thilagavathi J, Kumar M, Mishra SS, Venkatesh S, Kumar R, Dada R. Analysis of sperm telomere length in men with idiopathic infertility. Arch Gynecol Obstet. 2013;287(4):803-7.
36. Ferlin A, Rampazzo E, Rocca MS, Keppel S, Frigo AC, De Rossi A, Foresta C. In young men sperm telomere length is related to sperm number and parental age. Hum Reprod. 2013;28(12):3370-6.
37. Belloc S, Cohen-Bacrie M, Amar E, Izard V, Benkhalifa M, Dalléac A, de Mouzon J. High body mass index has a deleterious effect on semen parameters except morphology: results from a large cohort study. Fertil Steril. 2014 Nov;102(5):1268-73.
38. Giltay JC, Maiburg MC. Klinefelter syndrome: clinical and molecular aspects. Expert Rev Mol Diagn. 2010;10(6):765-76.
39. Piomboni P, Stendardi A, Gambera L, Tatone C, Coppola L, De Leo V, Focarelli R. Protein modification as oxidative stress marker in normal and pathological human seminal plasma. Redox Rep. 2012;17(5):227-32.
40. Bieniek JM, Drabovich AP, Lo KC. Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. Asian J Androl. 2016;18(3):426-33.
41. Hamada AJ, Esteves SC, Agarwal A. A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia. Clinics (Sao Paulo). 2013;68 Suppl 1:39-60.
42. Wosnitzer MS. Genetic evaluation of male infertility. Transl Androl Urol. 2014;3(1):17-26.
43. Coetzee K, Ozgur K, Berkkanoglu M, Bulut H, Isikli A. Reliable single sperm cryopreservation in Cell Sleepers for azoospermia management. Andrologia. 2016
;48(2):203-10.
44. Nelson K, Schlegel P. Obstructive and Nonobstructive Azoospermia. Office Andrology: Springer; 2005. p. 201-13.
45. Schlegel PN. Causes of azoospermia and their management. Reprod Fertil Dev. 2004;16(5):561-72.
46. Franik S, Hoeijmakers Y, D'Hauwers K, Braat DD, Nelen WL, Smeets D, Claahsen-van der Grinten HL, Ramos L, Fleischer K. Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. Hum Reprod. 2016;31(9):1952-9.
47. Malekzadeh S, Fraga-Silva RA, Morère PH, Sorega A, Produit S, Stergiopulos N, Constantin C. Varicocele percutaneous embolization outcomes in a pediatric group:
7-year retrospective study. Int Urol Nephrol. 2016;48(9):1395-9.
48. Malekzadeh S, Fraga-Silva RA, Morère PH, Sorega A, Produit S, Stergiopulos N, Constantin C. Varicocele percutaneous embolization outcomes in a pediatric group:
7-year retrospective study. Int Urol Nephrol. 2016;48(9):1395-9.
49. Tiitinen A, Välimäki M. Primary infertility in 45-year-old man with untreated 21-hydroxylase deficiency: successful outcome with glucocorticoid therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(6):2442-5.
50. Dabaja AA, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: an update. Asian J Androl. 2013;15(1):35-9.
51. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2015;104(5):1099-103. e1-3.
52. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. Andrology. 2014;2(1):20-4.
53. Cakici C, Buyrukcu B, Duruksu G, Haliloglu AH, Aksoy A, Isık A, Uludag O, Ustun H, Subası C, Karaoz E. Recovery of fertility in azoospermia

rats after injection of adipose-tissue-derived mesenchymal stem cells: the sperm generation. Biomed Res Int. 2013;2013:529589.

54. Mehrabani D, Hassanshahi MA, Tamadon A, Zare S, Keshavarz S, Rahmanifar F, Dianatpour M, Khodabandeh Z, Jahromi I, Tanideh N, Ramzi M, Aqababa H, Kuhi-Hoseinabadi O. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells repair germinal cells of seminiferous tubules of busulfan-induced azoospermic rats. J Hum Reprod Sci. 2015;8(2):103-10.

55. Tamadon A, Mehrabani D, Rahmanifar F, Jahromi AR, Panahi M, Zare S, Khodabandeh Z, Jahromi IR, Tanideh N, Dianatpour M, Ramzi M, Koohi-Hoseinabadi O. Induction of Spermatogenesis by Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells in Busulfan-induced Azoospermia in Hamster. Int J Stem Cells. 2015;8(2):134-45.

56. Zhang D, Liu X, Peng J, He D, Lin T, Zhu J, Li X, Zhang Y, Wei G. Potential spermatogenesis recovery with bone marrow mesenchymal stem cells in an azoospermic rat model. Int J Mol Sci. 2014,24;15(8):13151-65.

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 19:46 +0430 on Wednesday August 16th 2017