

تشخیص و درمان نازایی مردان (قسمت اول) گایدلاین AUA/ASFM

دکتر فاطمه بختیاری^۱

مقدمه

هدف از ارزیابی مردان، شناسایی مواردی است که می تواند بر سلامت بیمار یا فرزندانش اثر بگذارد.

اهداف ارزیابی مردان نابارور شامل موارد زیر است:

- شناسایی موارد قابل اصلاح
- موارد غیر قابل برگشتی که با ART می توان به نتیجه رسید.
- موارد غیر قابل برگشت که نیازمند اسپرم اهدایی یا گزینه هایی مثل فرزندخواندگی هستند.
- شناسایی وضعیت هایی که می توانند سبب آسیب به سلامت فرد شوند و نیازمند درمان های دارویی هستند.
- اختلالات ژنتیکی یا سبک زندگی و سن، که سلامت مرد یا فرزندانش را تحت تاثیر قرار می دهد حتی زمانی که ART به کار گرفته شود

Guide Line Statements

ارزیابی ها

- ۱- در ارزیابی اولیه نازایی باید هر دو فرد بررسی شوند (زن و مرد)
- ۲- ارزیابی اولیه مردان شامل شرح حال کامل باروری می باشد و حداقل باید یک یا بیشتر از یکی، آزمایش آنالیز مایع منی را داشته باشیم. (۶-B)
- ۳- مردان که در یک یا بیشتر از یکی از پارامترهای مایع منی اختلال دارند، باید توسط یک فرد متبحر در زمینه ناباروری مردان با شرح حال کامل و معاینه فیزیکی و سایر تستهای لازم ارزیابی شوند.

۴- در زوج هایی که عدم موفقیت در ART یا سقط مکرر داشته اند (Repeated pregnancy loss) $Rp \leq 2$ ارزیابی مرد باید توصیه شود.

نازایی ممکن است به دلایل نازایی مردانه- نازایی با فاکتور زنانه یا ترکیبی از هر دو باشد، پس باید هر دو را ارزیابی کرد سن خانم (مادر) قوی ترین پیشگویی کننده موفقیت باروری در زوجین نابارور است.

ارزیابی اولیه در یک مرد شامل شرح حال کامل و باروری و SA می باشد. در شهر حال، نکاتی مثل عملکرد جنسی، سبک زندگی، داروهای مصرفی اهمیت دارند. پارامترهای بالاتر یا پایین تر از محدوده نرمال SA نمی تواند دلیل بر باروری و ناباروری باشند.

و از آنجایی که از فاکتورهای زیادی اثر می پذیرد باید حداقل دو SA برای ارزیابی داشته باشیم که حداقل یک ماه فاصله داشته باشند، خصوصاً وقتی اولین نمونه غیرطبیعی باشد. ارزیابی و درمان مردان می تواند گاه سبب بهبود باروری و SA شده و افراد بتوانند به صورت طبیعی یا درمان های حداقلی به باروری دست یابند. در ۱ تا ۶ درصد مردانی که برای نازایی بررسی می شوند، پاتولوژی مدیکال مهم تشخیص داده نشده یا بدخیمی ها یافت می شود حتی زمانی که به نظر آنالیز مایع منی نرمال هم بوده است. پس یک ارزیابی کامل توسط یک فرد متبحر در این زمینه لازم است.

ارتباط میان روش زندگی و ناباروری و سلامت

۵- پزشکان و مشاوران باید آگاهی رسانی مواردی را که می تواند سبب آسیب به سلامت فرد یا اسپرم غیر

ژنی، آنوپلوئیدی اسپرم، اختلالات ساختاری کروموزوم ها و فراگماتاسیون DNA اسپرم، نقایص تولد و غیره (کندرودیسپلازی، شیزوفرنی، اوتیسم) در فرزندان شود. بهتر است که مشاوره ژنتیک در والدین دارای سن بالا انجام شود تا این خطرات، اگرچه اندک هستند ولی بدانند. اگرچه می دانیم فاکتورهای ژنی متعددی در مواردی مثل اوتیسم یا شیزوفرنی نقش دارند.

در حال حاضر یافته ها در مورد ریسک فاکتورهای سبک زندگی که بر باروری مردان اثر می گذارند کامل و قطعی نیستند. شواهدی (با کیفیت پایین) در ارتباط با تغذیه و ناباروری مردان موجود است. اغلب آنها نشان داده اند که رژیم غذایی که حاوی چربی و گوشت کمتری (بیشتر حاوی میوه ها و سبزیجات) باشند، نسبت به رژیم های پرچرب ارجح هستند. به علاوه شواهدی (نه چندان قوی) بیان می کنند که سیگار کشیدن می تواند بر غلظت، حرکت و مورفولوژی اسپرم اثر بگذارد. مصرف مداوم استروئیدهای آنابولیک سبب سرکوب اسپرماتوژنیزس شده و نازایی ایجاد می کند.

طبیعی شود را در مورد مردان نابارور داشته باشند.

۶- مردان مبتلا به ناباروری باید در مورد ارتباط میان سلامت فردی و ناباروری مطلع شوند.

۷- پزشکان باید به زوج هایی که سن بیشتر و مساوی ۴۰ سال دارند اطلاع رسانی کنند که خطر عوارض سلامت در فرزندان شان وجود دارد.

۸- پزشک باید عوامل خطرزای مرتبط با نازایی مردانه را توضیح دهد مثل سبک زندگی، داروهای مصرفی، تماس های شغلی و محیطی و البته باید بیمار بدانند که داده های فعلی در مورد اکثر عوامل خطر محدود می باشد. مشخص شده که سلامت و باروری مردان به هم مرتبط است مثلاً مردان دارای پارامترهای غیرطبیعی مایع منی ۶ تا ۹ برابر احتمال ابتلا به کانسر بیضه را نسبت به مردان بارور، دارند که در مردان مبتلا به آرواسپرمی این بیشتر هم می شود.

در بیش از ۵۰ درصد مواقع علت نازایی یک مرد می تواند وابسته به یکی از چند علتی باشد که مشکلات سلامتی برای فرد ایجاد کرده اند و سبب نازایی هم شده اند. پس پزشک باید عوامل دخیل و موثر را به خوبی بشناسد تا بتواند راهنمایی لازم را بکند. (جدول ۲) یافته ها دلالت بر این دارند که سن بالا می تواند سبب موتاسیون های

TABLE 2			
Summary of Evidence on Medical Comorbidities from Systematic Review.			
Condition	MULTIPLE studies indicate increased risk	SINGLE study indicates increased risk	Evidence is UNCLEAR or CONFLICTING
Klinefelter syndrome	• Testosterone deficiency	• All-cause mortality • Specific-cause mortality (perinatal disorders, congenital anomalies and genetic disorders, respiratory diseases, cardiovascular diseases, endocrine diseases, and malignant neoplasms)	• Other specific-cause mortality (infections, nervous system diseases, digestive diseases, musculoskeletal diseases, trauma, other causes) • Metabolic syndrome
Cystic fibrosis	• Tooth enamel defects of permanent teeth • Pulmonary • Pancreatic		• Dental caries • Plaque • Gingival bleeding • Dental calculus • Urinary anomalies
Hypospadias Cryptorchidism Testosterone Deficiency	• Testicular cancer • Diabetes • Metabolic syndrome • CVD • Hypertension • All-cause mortality • CVD mortality • CVD morbidity • Alzheimer's disease	• Peripheral artery disease • Intima-media thickness • Rapid bone loss • Lung cancer • Testicular cancer	• Charlson Comorbidity Index • Periodontal disease • Ischemic heart disease • Prostate cancer • Colorectal cancer

Schlegel. AUA/ASRM guideline part I. Fertil Steril 2020.

تشخیص، درمان و ارزیابی

۹- اختلالات نتایج آنالیز اسپرم را باید جدی تلقی کرد.

۱۰- پزشک مردان نابارور که اختلال میل جنسی یا عملکرد جنسی، الیگواسپرمی یا آزواسپرمی و یا شواهد اختلال هورمونی را در معاینه فیزیکی دارند باید ارزیابی های هورمونی مثل FSH و تستسترون را انجام دهد.

۱۱- در موارد آزواسپرمی باید انسداد مجاری را از اختلالات تولید اسپرم بر اساس معاینه، حجم مایع منی و سطح FSH تا حدودی تشخیص داد.

۱۲- بررسی کاریوتیپ و ریزحذف های (microdeletion) کروموزومی Y در مردان مبتلا به آزواسپرمی و اولیگوزواسپرمی شدید (کمتر از ۵۰۰۰۰۰ در میلی لیتر) انجام داد خصوصاً اگر آتروفی بیضه ها یا FSH بالا یافت شود.

۱۳- در مردان مبتلا به آزواسپرمی انسدادی ایدیوپاتیک یا آژنزی وازال باید تست های ارزیابی CFTR (ناقل موتاسیون سیستمیک فیبروزیس) را انجام داد.

۱۴- در مردان مبتلا به موتاسیون CFTR، ارزیابی ژنتیکی همسر باید صورت گیرد.

۱۵- بررسی DFA اسپرم در ارزیابی های اولیه یک زوج نابارور توصیه نمی شود. (G-G)

۱۶- مردانی که در آنالیز اسپرم آنها سلول های گرد بیش از یک میلیون در میلی لیتر گزارش شده است، باید با بررسی های بعدی افتراق داده شود که اینها WBC هستند یا ژرم سل ها!

۱۷- در مبتلایان به پیواسپرمی، باید عفونت ها را ارزیابی کرد.

۱۸- بررسی آنتی بادی های ضد اسپرم (ASA) در ارزیابی های اولیه مردانه، نیاز نیستند.

۱۹- در زوجین مبتلا به RPL، ارزیابی مردان شامل:

کاریوتیپ و DFI می باشد. (فراگمانتاسیون DNA اسپرم) ۲۰- بیوپسی تشخیصی بیضه نباید به صورت روتین برای افتراق میان آزواسپرمی انسدادی از نوع غیر انسدادی انجام شود.

شرح حال و S/A در همه زوجین نابارور الزامی است. هر یک از پارامترهای اسپرم می توانند در باروری موثر باشند و سبب ناباروری شوند؛ و اگر چند فاکتور مختل شوند احتمال نازایی بیشتر می شود. به صورت روتین در همه مردان نابارور اندازه گیری FSH و تستسترون توصیه نمی شود اما اگر الیگواسپرمی ($10 <$ میلیون در میلی لیتر) باشد حتماً باید انجام شود.

سایر ارزیابی ها مثل PRL/LH و در مردانی که سطح تستسترون به کمتر از 300 ng/dl است و یا در مردان مبتلا به کاهش میل جنسی یا هیپوگنادیسم و هیپوگنادوتروپیک توصیه می شود.

شرح حال، معاینه فیزیکی و بررسی های هورمونی می تواند آزواسپرمی انسدادی را از نوع غیر انسدادی مشخص کند. مردان مبتلا به آزواسپرمی که بیضه های کوچک و FSH بالا و حجم طبیعی مایع منی دارند به نوع غیر انسدادی (ازواسپرمی به دلیل اختلال در تولید اسپرم) مبتلا هستند؛ و مردانی که حجم بیضه هایشان طبیعی (طول بیضه $4/6$ سانتی متر و $FSH > 7/6$) دارند و یا حجم مایع منی آنها $0/5 - 1$ میلی لیتر دارند احتمالاً به انواع انسدادی مبتلا هستند، خصوصاً اگر پروگزیمال اپیدیدیم در معاینه بزرگ بوده و یا نمی توان وازدفران را لمس کرد.

در مردان مبتلا به الیگواسپرمی شدید ($m/mg < 5$) از نوع غیر انسدادی، باید کاریوتیپ و بررسی حذف های microdeletion Y را انجام داد. شایع ترین اختلال کاریوتیپی یافت شده، سندروم کلاین فلتز (یک کروموزوم X اضافه) است. گاه در ۵۰ تا ۶۰ درصد مبتلایان به XXY، در نمونه های TESE در جای از اسپرماتوژنیز یافت می شود.

microdeletion های کروموزوم Y، دومین علت شیوع ژنتیکی ناباروری مردان است. اگرچه امکان دارد که اسپرم در ۵۰ درصد نمونه حاصل از TESE یا نمونه ejaculated مردان مبتلا به A2FC دیده شود، اما اسپرم در نمونه TESE مردان مبتلا به b و A2Fa microdeletion یافت نمیشود پس مداخلات جراحی توصیه نمی شود.

در مردان مبتلا به آزواسپرمی انسدادی مادرزادی، مثل فقدان دو طرفه وازدفران مادرزادی باید از نظر CF (سیستیک فیبروزیس) بررسی شوند. موتاسیون های ژن CFTR در بیش از ۸۰ درصد این افراد و ۲۰ درصد مردان مبتلا به فقدان یکطرفه وازدفران و ۲۱ درصد مردان مبتلا به انسداد ایدیوپاتیک اپیدیدیم یافت می شود. هدف از بررسی ژنتیکی، یافتن علت و مشاوره در مورد احتمال اتصال به فرزندان می باشد. در مواردی که بیمار مرد مبتلا به موتاسیون ژن CFTR و همسرش ناقل این ژن باشد، احتمال ابتلای فرزندان وجود دارد. بنابراین غربالگری همسران آنها از نظر این ژن در مشاوره های قبل از بارداری باید صورت گیرد.

فراگمانتاسیون DNA اسپرم ممکن است بر نتایج درمان های ART و باروری طبیعی اثر بگذارد یا سبب سقط مکرر شود. از آنجایی که مطالعات آینده نگری که مستقیماً به ارزیابی DFI و نتایج کلینیکی آن بر باروری زوجین پردازد، در دسترس نیست، پس این ارزیابی را به صورت روتین در ارزیابی های اولیه یک مرد نابارور انجام نمی دهیم.

اگر چه برخی موارد ایجاد کننده فراگمانتاسیون DNA (مثل مصرف آنتی دپرسان ها یا عفونتهای دستگاه تناسلی ادراری) را به راحتی می توان برطرف کرد، اما گاه در برخی موارد ممکن است حتی نیاز به TESE هم باشد.

افزایش سلولهای گرد در نمونه مایع منی ممکن است به دلیل مشکلات اسپرماتوژنیز یا افزایش سلول های WBC (پیواسپرمی) باشد و برای افتراق این دو از یکدیگر به رنگ

آمیزیهای اختصاصی نیاز است.

WBC در مایع منی ممکن است به دلیل عفونت یا التهاب پروگزیمال یا دیستال دستگاه تناسلی باشد. کشت مایع منی به صورت روتین فایده ای در زوجین نابارور ندارند و اغلب به صورت روتین غربالگری عفونت در زوجین نابارور صورت نمی گیرد مگر پیواسپرمی رخ داده باشد. آنتی بادی های ضد اسپرم نیز، فقط اگر بتواند بر اداره بیمار اثر بگذارد مثل انسداد مجاری باید انجام شود.

پزشکان باید در موارد سقط مکرر برای مرد درخواست کاریوتیپ بدهند و می دانیم که در مردان مبتلا به اختلال DFI هم خطر سقط افزایش می یابد و باید در این موارد درخواست شوند. همانطور که گفته شد اغلب برای افتراق آزواسپرمی انسدادی و غیر انسدادی نیاز به روش های جراحی نیست و بیوپسی تشخیصی تنها در موارد نادری که حجم مایع منی و حجم بیضه ها طبیعی هستند ولی $FSH \geq 6/7$ بوده و شواهدی از التهاب و بزرگی اپیدیدیم در معاینه ندیدیم، انجام می شود که در این موارد اگر اسپرمی حاصل شد، بهتر است که اگر قصد ART وجود دارد، فریز شود.

Imaging

۲۱- سونوگرافی اسکروتال به صورت روتین در ارزیابی اولیه یک مرد نابارور توصیه نمی شود.

۲۲- سونوگرافی ترانس رکتال (TRUS) فقط در مردانی که شک به انسداد مجاری (آزواسپرمی، حجم کمتر از ۵/۱ سی سی تستسترون سرم نرمال و مجرای وازدفران قابل لمس) توصیه می شود.

۲۳- انجام روتین تصویربرداری های تکمیلی در مورد کوچک یا متوسط واریکوسل سمت راست یک طرف توصیه نمی شود.

۲۴- سونوگرافی کلیه را در بیماران مبتلا به آژنزی وازال باید توصیه کرد تا بتوان اختلالات کلیوی را رد کرد.

معاینه اسکروتوم گاهی سخت است مثلاً در بیماران چاق یا وقتی که عضله دارتوس حتی در اتاق گرم نیز منقبض باقی می‌ماند. در این موارد نادر سونوگرافی داپلر رنگی ممکن است که برای بررسی وریدهای اسپرماتیک به کار گرفته شوند که سونو روتین در موارد واریکوسل های ساب کلینیکال توصیه نشده و درمان این موارد هم به نظر می‌رسد که سودی نداشته باشد.

در موارد واریکوسل سمت راست به نظر نمی‌رسد که انجام CTS و سایر ارزیابی‌ها لازم باشد و بیشتر در معرض بدخیمی‌ها و غیره نیستند مگر واریکوسل ناگهانی بزرگ شده باشد و سائز بزرگ داشته باشد.

در مردانی دارای حجم مایع منی کم ($1/5$ cc) باید به انسداد دیستال شک کرد و برای این مردان TRUS برای رد آنومال‌های آناتومیک توصیه می‌شود. در مردان مبتلا به TRUS، CBAVD نمی‌تواند به تشخیص و درمان کمک بکند.

در ۲۶ تا ۷۵ درصد مردانی که مبتلا به فقدان یک طرفه و وازدفراوان هستند، آنومالی‌های کلیوی در همان طرف می‌باشند. در مردانی که آژنزی دوطرفه وازال دارند به ۱۰ درصد کاهش می‌یابد.

References:

1. The optimal evaluation of the infertile male: Aua best practice statement, 2010. Practice committee of the american society for reproductive medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: A committee opinion. *Fertil Steril* 98:294;2012.
2. Honig SC, Lipshultz LI, Jarow J. Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation. *Fertil Steril* 62:1028;1994.
3. Kolettis PN, Sabanegh ES. Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. *J Urol* 166:178;2001.
4. Bach PV, Patel N, Najari BB, et al. Changes in practice patterns in male infertility cases in the united states: The trend toward subspecialization. *Fertil Steril* 110:76;2018.
5. Salonia A, Matloob R, Gallina A, et al. Are infertile men less healthy than fertile men? Results of a prospective case-control survey. *Eur Urol* 56:1025 ;2009.
6. Negri L, Benaglia R, Fiamengo B, et al. Cancer risk in male factor-infertility. *Placenta* 29;2008(Suppl B):178.
7. Hanson HA, Anderson RE, Aston KI, et al. Subfertility increases risk of testicular cancer: Evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril* 105:322;2016.
8. Mancini M, Carmignani L, Gazzano G, et al. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. *Hum Reprod* 22:1042 ;2007.
9. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 174:1819 ;2005.
10. Eisenberg ML, Betts P, Herder D, et al. Increased risk of cancer among azoospermic men. *Fertil Steril* 100:681;2013.
11. Glazer CH, Bonde JP, Eisenberg ML, et al. Male infertility and risk of nonmalignant chronic diseases: A systematic review of the epidemiological evidence. *Semin Reprod Med* 35:282;2017.
12. Welcome to reprotox. 2020. <https://reprotox.org/>.2020/28/08.
13. Guzick DS, Overstreet JW. Factor-Litvak P et al: Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 345:1388;2001.
14. Behre HM, BergmannM, Simoni M, et al. Primary testicular failure. [updated 2015 aug 30]. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc., 2000.
15. Chillon M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 332:1475 ;1995.
16. Yu J, Chen Z, Ni Y, et al. Cftr mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (cbavd): A systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 27:25;2012.
17. Mak V, Zielenski J, Tsui LC, et al. Proportion of cystic fibrosis gene mutations not detected by routine testing in men with obstructive azoospermia. *Jama* 281:2217;1999.
18. Elmer DeWitt M, Greene DJ, Gill B, et al. Isolated right varicocele and incidence of associated cancer. *Urology* 117:82;2018.
19. Kolettis PN, Sandlow JL. Clinical and genetic features of patients with congenital unilateral absence of the vas deferens. *Urology* 60:1073;2002.
20. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol* 155:1644;1996.
21. Weiske WH, Salzler N, Schroeder-Printzen I, et al. Clinical findings in congenital absence of the vasa deferentia. *Andrologia* 32:13;2000.