

تأثیر پنتوکسی فیلین خوراکی بر پارامترهای آنالیز مایع منی در افراد اولیگوآستنواسپرم

دکتر کمال الدین حسن زاده^۱، پرینسا یآوری کیا^۲، دکتر وحید امدادی^۳، دکتر سید کاظم مداین^۴

^۱ نویسنده مسئول: استادیار اورولوژی، مرکز آموزشی درمانی سینا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

E-mail: drhassanzadehka@yahoo.com

^۲ مربی گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران ^۳ پزشک عمومی، مرکز آموزشی درمانی امام رضا،

دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران ^۴ استاد اورولوژی، مرکز آموزشی درمانی امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: در ۵۰٪ زوجینی که به علت ناباروری به پزشک مراجعه می‌کنند، فاکتور مردانه به تنهایی یا همراه با فاکتور زنانه عامل ناباروری است. سه فاکتور دخیل در ناباروری مردان، کاهش تعداد اسپرم، قدرت حرکتی ضعیف، مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم می‌باشد. در انجام تکنیک‌های کمکی تولید مثل نیاز به حجم و کیفیت مطلوب اسپرم وجود دارد. این مطالعه تأثیر پنتوکسی فیلین خوراکی را به عنوان یک روش ساده و قابل دسترس در ارتقاء کیفیت پارامترهای آنالیز مایع منی شامل حجم، تحرک، مورفولوژی و تعداد مورد بررسی قرار می‌دهد که در صورت موثر بودن این دارو می‌توان از آن بعنوان داروی کمکی در روشهای تکنیک‌های کمکی تولید مثل استفاده نمود.

روش کار: مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی و نمونه‌گیری به صورت تصادفی بوده و جامعه پژوهش، مردان با اولیگواسپرمی بودند که جهت درمان نازایی به بخش ناباروری مرکز آموزشی درمانی الزهراء [س] تبریز طی یکسال مراجعه نموده بودند. در این مطالعه ۶۱ بیمار مرد که سابقه نازایی اولیه داشته و تحت آنالیز مایع منی قبل از درمان قرار گرفتند پس از سه ماه درمان با پنتوکسی فیلین با دوز ۴۰۰ mg سه بار در روز، دو بار مایع منی تحت آنالیز قرار گرفت. داده‌ها به وسیله روشهای آماری توصیفی (فراوانی- درصد و میانگین و انحراف معیار) و آزمونهای تی زوجی مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین تعداد کل اسپرم در گروه مطالعه قبل و بعد از تجویز پنتوکسی فیلین از 17 ± 4 میلیون به $21 \pm 1/5$ میلیون رسیده است و تعداد اسپرمها در $68/9\%$ موارد به شکل معنی داری ($p < 0/001$) افزایش یافت. همچنین میانگین درصد اسپرمها با مورفولوژی نرمال از $24/01 \pm 3/8$ به $39/26 \pm 4/3$ رسیده است و این پارامتر در $32/8\%$ بیماران بهبود یافت ($p < 0/001$). میانگین درصد اسپرمهای متحرک از $19/42 \pm 3/5$ به $28/78 \pm 2/1$ رسید که این پارامتر در $88/52\%$ بیماران بهبود یافت ($p < 0/001$). متوسط حجم مایع منی در گروه قبل از درمان با پنتوکسی فیلین $1/95 \pm 0/85$ میلی لیتر بود که بعد از درمان به $1/93 \pm 0/64$ میلی لیتر رسیده است و لذا تغییر معنی‌داری در حجم مایع منی پس از درمان مشاهده نشد ($p = 0/32$).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از پژوهش نشان می‌دهد که تجویز پنتوکسی فیلین در افزایش پارامترهای آنالیز مایع منی بخصوص تحرک اسپرمها تأثیر قابل توجهی دارد و بعنوان داروی نسبتاً ارزان، مطمئن و با کاربرد آسان می‌تواند در ارتقاء کیفیت پارامترهای مایع منی و بهبود روشهای درمانی ناباروری مردان مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: پنتوکسی فیلین؛ آنالیز اسپرم؛ اولیگوآستنواسپرم؛ مردان نابارور

دریافت: ۸۸/۴/۲۲ پذیرش: ۸۹/۴/۳

مقدمه

امروزه بیش از ۶۰ میلیون نفر از مردم جهان با مشکلات ناباروری در مرحله ای از زندگی مشترک خود مواجه هستند [۱]. طبق تعریف، ناباروری عدم ایجاد حاملگی بعد از یکسال با وجود رابطه جنسی و بدون استفاده از وسایل جلوگیری از بارداری می‌باشد [۲]. در حدود ۵۰٪ کل موارد ناباروری‌ها، فاکتور مردانه، علت یا یکی از علل ناباروری است. در ۱۰٪ موارد، عدم وجود اسپرم در مایع انزال علت اصلی ناباروری مردان است [۳]. هرگاه در ناحیه‌ای از مجاری دستگاه تناسلی انسداد ایجاد شود، اسپرم‌ها قادر به عبور از مجاری نخواهد شد که به آن آزواسپرمی انسدادی (عدم وجود اسپرم به دلیل انسداد در لوله منی بر) اطلاق می‌شود [۴، ۱]. در این افراد معمولاً بعد از عمل بیحسی موضعی مستقیماً از بیضه نمونه‌گیری می‌شود که به روش غیر تهاجمی، برداشتن اسپرم از بیضه، TESE^۱ معروف است و اولین تولد حاصل از این روش در سال ۱۹۹۶ توسط تورنایا^۲ گزارش شد [۵]. روش آسپیراسیون اسپرم از اپی دیدیم از راه پوست PESA^۳ اولین بار توسط پریور^۴ انجام گرفت [۶]. با این روش می‌توان به مردان آزواسپرم که علاقه به داشتن فرزند ژنتیکی خود را دارند امید زیادی داد اگر چه روش TESE و ICSI^۵ موفقیت چشمگیری داشته ولی اسپرم‌های استخراج شده از بافت بیضه معمولاً فاقد تحرک پیشرونده می‌باشد و گاه بدون تحرک هستند [۷]. یکی از روش‌های استاندارد جهت افزایش قدرت تحرک اسپرم بکارگیری داروی پنتوکسی‌فیلین می‌باشد که باعث مهار آنزیم فسفودی استراز شده و مهار آن باعث افزایش سطح آدنوزین منو فسفات

حلقوی^۶ سلولی می‌شود که به دنبال آن ازدیاد کلیکولیز سلولی و تولید ATP رخ می‌دهد. افزایش سطح تولید ATP می‌تواند افزایش تحرک اسپرم را منجر شود [۸، ۹].

لذا این مطالعه با هدف بررسی تاثیر پنتوکسی‌فیلین در حجم، تعداد، قدرت تحرک اسپرم و مورفولوژی اسپرم‌های مردان الیگواسپرم مراجعه کننده به مرکز نازایی، بیمارستان الزهراء تبریز انجام گرفت.

روش کار

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بوده جامعه پژوهش آن مردان با اولیگواسپرمی بودند که جهت درمان ناباروری به بخش ناباروری مرکز آموزشی درمانی الزهراء [س] تبریز مراجعه نموده بودند. از روش نمونه‌گیری آسان جهت نمونه‌گیری افراد مورد مطالعه استفاده شد. از ۶۱ مرد نابارور که مشکل الیگواسپرم تنها یا همراه با ناباروری همسرانشان داشتند نمونه مایع منی اخذ شده و آنالیز گردید. سپس افراد، تحت درمان با داروی پنتوکسی‌فیلین با دوز ۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز (۱۲۰۰ میلی گرم روزانه) بصورت خوراکی بمدت سه ماه قرار گرفتند. بعد از مدت درمان آنالیز مایع منی توسط همان فرد و در همان آزمایشگاه انجام شده و نتایج مورد مقایسه قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS16 و به وسیله روش‌های آماری توصیفی (فراوانی- درصد و میانگین و انحراف معیار) و آزموت‌های t جفت شده مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند

یافته‌ها

یافته‌های حاصل از بررسی نشان می‌دهد که سن مردان مورد مطالعه ۵۳-۲۴ سال بوده است. تعداد کل اسپرم در افراد گروه مطالعه قبل از تجویز دارو

¹ Testicular Sperm Extraction

² Tournaya

³ Percutaneous Epididymal Aspiration

⁴ Pryor

⁵ Intracytoplasmic Sperm Injection

⁶ CAMP

⁷ Adenosine three phosphate

می یابد [۸، ۱۰]. در طی چند سال گذشته داروی پنتوکسی فیلین در موارد کلینیکی و تجربی (حیوانی) در تعدادی از مراکز ناباروری جهان مورد مطالعه قرار گرفتند [۷، ۱۱]. یوویج^۴ و همکارانش در مورد اثرات پنتوکسی فیلین بر تحرک اسپرم تحقیقی انجام دادند که با استفاده از شیوه مجاورت مستقیم پنتوکسی فیلین در ۹ بیمار که سابقه ART ناموفق داشتند، داروی پنتوکسی فیلین را بطور مستقیم روی اسپرم ها قرار داده و سپس اسپرم ها را به اووسیت همسرانشان تلقیح نمودند و نتایج نشان داد که افزایش تعداد اسپرمهای متحرک و درصد تحرک اسپرمها پس از درمان با پنتوکسی فیلین افزایش داشته و از ۱۰ مورد لقاح یافته، ۵ مورد منجر به حاملگی شد [۸]. تحقیق مشابهی که توسط خلیلی و همکارانش انجام شد، نشان داد که افزایش قابل توجهی در تحرک پیشرونده اسپرمهای تحت اثر

۱-۶۵ میلیون بوده است. یافته ها نشان داد که میانگین تعداد کل اسپرم در گروه مطالعه قبل و بعد از تجویز پنتوکسی فیلین از 17 ± 4 میلیون به $21 \pm 1/5$ میلیون رسید ($p < 0/001$) و در $68/9\%$ افزایش داشته است. همچنین میانگین درصد اسپرمها با مورفولوژی نرمال از $24/01 \pm 3/8$ به $39/26 \pm 4/3$ رسیده است ($p < 0/001$) و $32/8\%$ افزایش داشته‌اند و میانگین درصد اسپرمهای متحرک از $19/42 \pm 3/5$ به $28/78 \pm 2/1$ رسیده است که $88/52\%$ افزایش داشته اند ($p < 0/001$). یعنی بیشترین میزان افزایش در تحرک اسپرم دیده شده است. متوسط حجم مایع منی در گروه قبل از درمان با پنتوکسی فیلین $1/95 \pm 0/85$ میلی لیتر بود که بعد از درمان به $1/93 \pm 0/64$ میلی لیتر رسیده است و لذا تغییر معنی دار در حجم مایع منی پس از درمان مشاهده نشد ($p = 0/32$) (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی پارامترهای مختلف مایع منی قبل و بعد از تجویز پنتوکسی فیلین

پارامتر	وضعیت هر پارامتر		تغییرات پارامترها بعد از تجویز دارو	درصد بیماران با بهبود کیفیت هر پارامتر بعد از تجویز دارو %
	قبل از درمان	بعد از درمان		
تعداد	17 ± 4 م	$21 \pm 1/5$ م	$4/35 \pm 1/4$ +	۶۸/۹
درصد تحرک	$19/42 \pm 3/5$	$28/78 \pm 2/1$	$9/36 \pm 0/75$ +	۸۸/۵۲
مورفولوژی	$24/01 \pm 3/8$	$39/26 \pm 4/3$	$2/38 \pm 0/1$ +	۳۲/۸
حجم (ml)	$1/95 \pm 0/85$	$1/93 \pm 0/64$	$2/02 \pm 0/5$ -	.

م = میلیون + = افزایش - = کاهش

بحث

پنتوکسی فیلین نسبت به گروه کنترل حاصل از دو روش PESA و TESE دیده میشود [۱۲]. در این مطالعه از داروی خوراکی استفاده شده و نشان داده شد که تأثیر قابل توجهی بر تعداد اسپرم و درصد تحرک و مورفولوژی آنها دارد. نتایج تحقیق یوویج و همچنین تحقیق خلیلی نیز موید این یافته است [۸ و ۱۲]. تحقیقات قبلی نیز نشان داده اند که که انکوبه نمودن نمونه TESE با پنتوکسی فیلین می‌تواند در تحرک اسپرم نقش داشته باشد [۷، ۱۳]

امروزه مشخص شده که سه عامل مهم در باروری مردان، کاهش تعداد اسپرم، کاهش قدرت حرکت و مورفولوژی غیر طبیعی می باشد بنابراین یک فاکتور اصلی در موفقیت فعالیت حرکتی اسپرم در سیکل‌های تکنیک‌های کمکی تولید مثل (ART)^۱ می‌باشد. هر چه کیفیت حرکتی اسپرم بهبود یابد درصد موفقیت سیکل درمانی بخصوص در IUI^۲ و IVF^۳ افزایش

¹ Assisted reproductive technology

² Intrauterine Insemination

³ In Vitro Fertilization

⁴ Yovich

با توجه به نتایج این تحقیق، پنتوکسی فیلین خوراکی بر تعداد اسپرم، درصد اسپرمهای متحرک و مورفولوژی اسپرم تاثیر داشته و چون دارویی نسبتاً ارزان، مطمئن و دارای کاربرد آسان است شایسته است مطالعات بیشتر در مورد تاثیر آن بر روی کیفیت پارامترهای مایع منی و درمان مردان نابارور و یا جهت ارتقاء کیفیت اسپرمهای مورد نیاز قبل از انجام ART مانند مطالعاتی نظیر تاثیر درمان ترکیبی پنتوکسی فیلین با سایر داروهای ارتقاء کیفیت پارامترهای منی، یا اثر پنتوکسی فیلین بر سطح سرمی هورمونهای LH و FSH و تستوسترون، در افراد نورمواسپرمیک و بررسی میزان موفقیت تکنیکهای ART در بیماران تحت درمان با پنتوکسی فیلین و یا تاثیر نوع خوراکی بر مورفولوژی اسپرم با روشهای پیشرفته انجام پذیرد تا بعنوان دارویی در بهبود روش درمان ناباروری مردان مورد استفاده قرار گیرد.

در این مطالعه نیز افزایش تحرک اسپرم ۹/۳۶٪ گزارش شده است. در مطالعات مشابه دیگر نیز افزایش چشمگیر، در تحرک اسپرمهای افراد دارای تعداد طبیعی اسپرم نشان داده شده است [۱۴]. نتایج حاصل از مطالعه ما با نتایج مطالعه اولیوا و همکارانش هم مطابقت دارد که در بررسی ایشان اسپرمهای با مورفولوژی نرمال پس از تجویز خوراکی پنتوکسی فیلین در بیماران مبتلا به واریکوسل افزایش تحرک قابل ملاحظه ای داشته است [۱۵]. در مطالعات متعدد دیگر نیز مشابه نتایج بدست آمده در این مطالعه بهبودی در تحرک اسپرم و نتایج ICSI (تزریق اسپرم به داخل سیتوپلاسم تخمک) در بیمارانی که با پنتوکسی فیلین درمان شده بودند گزارش شده است [۱۶-۱۹] محدودیت این پژوهش عبارت بود از اینکه تاثیر دارو تنها در افراد اولیگواسپرم بررسی گردیده و در افراد با اسپرم نرمال انجام نشده است.

نتیجه گیری

References

- 1- Tournaye H, Devroey P, Liu J. Microsurgical epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection: A new effective technique in absence of the vasodeferens. *Fertil steril.* 1994 Jun; 61(6): 1045-51.
- 2- Turek PJ. Male infertility in: Smith's general urology, Tanagho EA, Mc Aninch JW [eds], 14th ed. Mc Graw-hill, New York, 2000; 750-787.
- 3- Sigman M, Jarow PD. Male infertility in: Campbell-walsh urology, Wein AJ, Kavoussilr, Novick Ac, Partin AW, Peters CA [eds]. First volume, 9th ed, WB Saunders Company, Philadelphia. 2007; 609-653.
- 4- Mansour R, Aboulghar M, Serous G. Intracytoplasmic sperm injection using microsurgically retrieved epididymal and testicular sperm. *Fertil steril.* 1996 Mar; 65(3): 560-72.
- 5- Tournaye H, Liu J, Nagy PZ. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod.* 1996 Nov; 11(11): 127-32.
- 6- Pryor J, Parsons J, Goswamy R. In vitro fertilization for men with obstructive azoospermia. *Lancet.* 1994; 2: 762.
- 7- Tasdemir I, Tasdemir M, Tarukcuoglu S. Effect of pentoxifylline on immotile testicular spermatozoa. *J Assist Reprod Genet.* 1998 Feb; 15(2): 90-2.
- 8- Yovich JM, Edirisinghe WR, Cummins J Mand Yovich JL. Influence of pentoxifylline in severe male factor infertility. *Fertil Steril.* 1990 Apr; 53(4): 75-22.

- 9- Won Soon P, Yunsil Ch, Munhyang L. The efficacy of pentoxifylline as an anti-inflammatory agent in experimental *Escherichia coli* meningitis in the newborn piglet. *Biol Neonate*. 2000 May; 77(4): 230-242.
- 10- Silber SJ, Nagy PZ, Liu J. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. *Hum Reprod*. 1994 Sep; 9(9): 705-9.
- 11- Yovich GI. Pentoxifylline, actions and applications in assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1993 Nov; 8(11): 1786-91.
- 12- Khalili MA, Vahidi S. The effect of pentoxifylline on motility and morphology of spermatozoa from epididymal and testicular samples of infertile men. *J Reprod Infertil*. 2000; 1(3): 64.
- 13- Angelopoulou T, Adler A, Krey L, Licciardi F, Noyes N, McCullough A. Enhancement of initiation of testicular sperm motility by in vitro culture of testicular tissue. *Fertil Steril*. 1999 Feb; 71(2): 240-3.
- 14- Tesarik J, Thebault A, Testart J. Effect of pentoxifylline on sperm movement characteristics in normozoospermic and athenozoospermic specimens. *Hum Reprod*. 1992 Oct; 7(9): 125-63.
- 15- Oliva A, Dotta, Multigner L. Pentoxifylline and antioxidants improve sperm quality in male patients with varicocele. *Fertil Steril*. 2009 Apr; 91(4 Suppl): 1536-9.
- 16- Kovacic B, Vlaisavljevic V, Reljic M. Clinical use of pentoxifylline for activation of immotile testicular sperm before ICSI in patients with azoospermia. *J Androl*. 2006 Jan-Feb; 27(1): 45-52.
- 17- Griveau JF, Lobel B, Laurent MC, Michardierel, Lelannou D. Interest of Pentoxifylline in ICSI with Frozen-thawed testicular spermatozoa from patients with non-obstructive azoospermia. *Reprod Biomed Online*. 2006 Jan; 12(1): 14-18.
- 18- Laokiat P, Kunathikom S, Choavaratana R, Petyim S, Prechapanich J. Comparison between sperm treated with pentoxifylline and 2-deoxy adenosine using hyposmotic swelling test. *J Med Assoc Thai*. 2007 Feb; 90(2): 211-5.
- 19- Esteves SC, Spaine DM, Cedenho AP. Effects of pentoxifylline treatment before freezing on motility, viability and acrosomes status of poor quality human spermatozoa cryopreserved by the liquid nitrogen vapor method. *Braz J Med Bio Res*. 2007 Jun; 40(7): 985-9

Effect of Oral Pentoxifylline on Semen Parameters in Oligoastheno Sperm Patients

Hassanzadeh K¹, MD; Yavari kia P², MSc; Emdady V³, MD; Maden SK⁴, MD

1- Corresponding author: Assistant Prof of Urology, Sina Hospital, Tabriz university of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Email: drhassanzadehka@yahoo.com
2- Instructor of Midwifery, Faculty of Nursing & Midwifery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. 3- General Physician, Emam Reza Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. 4- Associated Prof of Urology, Emam Reza Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

ABSTRACT

Background and Objectives: Three major semen parameters that involves on male infertility are sperm count, motility and morphology. In 50% of couples referring to physicians, because of infertility, male factor, solely or accompanying with female factor is responsible of infertility. Some of drugs are used to improve the semen parameters. The goal of this study was to study the effect of pentoxifylline on semen parameters (count, motility, morphology, volume of semen).

Methods: Sixty one patients with impairment in semen parameters were selected and semen samples requested from each participant for analysis before treatment. Then patients were treated with pentoxifyllin, 400 mg three times a day, for three months. After that we took semen specimens again and analyzed them.

Results: Mean total sperm count in case group before treatment with PF was (17 millions) and after treatment with PF reached to (21 millions). In 68.9% of patient, Sperm count increased ($p < 0.001$) Mean motile sperm percent in case group before treatment with PF was 19.42% and After treatment with PF reached to 28.78% and 88.52% of patient this parameter increased ($p < 0.001$). Parameter motility showed the most important after treatment. Mean normal morphology of sperm percent in case group before treatment with PF was 24% and after treatment with PF reached to 26.39% and in 32.8% of patient this parameter increased ($p < 0.001$). Mean semen volume in this group before treatment with PF was 1.95ml and after treatment with PF reached to 1.93 ml. There was no significant variation in semen volume after treatment with PF. ($p = 0.321$)

Conclusion: Results show that Pentoxifylline has significant efficacy for increasing sperm count, motility and morphology correction (specially for sperm motility). Considering that oral PF is safe and cheap, with easy application, we can use it for improving semen parameter's quality before performance ART.

Keyword: Pentoxifylline; Sperm Analysis; Olygoasthenospermia; Infertile Men