

ÖZET

Metilksantin grubundan olan pentoksifilin bir fosfodiesteraz inhibitörüdür ve siklik adenosin monofosfatın (cAMP) yıkılımını engeller. Astenozoospermik kişilerde yapılan bazı çalışmalar pentoksifilinin ileri hareketli sperm sayısını artırdığını göstermişse de, sadece sperm hızının arttığını gösteren veya böyle bir etkinin saptanamadığı çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, izole motilite bozukluğu saptanan hasta grubunda oral pentoksifilin etkisini plasebo ile karşılaştırarak ortaya koymaktır.

Çalışmaya izole motilite bozukluğu saptanan ve ek bir ürolojik patoloji göstermeyen 40 erkek hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların diğer tüm spermioqram parametrelerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre normal, fakat toplam ileri hareketli sperm oranının % 50'den aşağıda olduğu 2 spermioqram ile saptanmıştır. Çalışma grubuna alınan 40 hasta ikiye bölünmüş, grup 1 kontrol grubu olarak plasebo kullanmış, grup 2 ise günde 3 defa 400 mg. (toplam 1200 mg.) oral pentoksifilini 6 ay süreyle kullanmıştır. 6. ay sonunda vakalar spermioqram ve hormon profili (FSH, LH, serbest testosteron) ile değerlendirilmiştir.

Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrasında hormon seviyelerinde (FSH, LH, serbest testosteron) istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Hem plasebo grubunda hem de pentoksifilin kullanan grupta tedavi öncesi ve sonrası semen parametreleri (volüm, sperm sayısı, canlılık morfoloji ve motilite) karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak in vitro çalışmalarda spermatozoanın farmakolojik manüplasyona açık olduğu gösterilmişse de çalışmamız pentoksifilinin in vitro kullanımındaki başarısının aksine oral kullanımda sperm motilitesini artırıcı etkisinin olmadığı göstermiştir.

ABSTRACT

Pentoxiphylline is a phosphodiesterase inhibitor that inhibits the breakdown of cyclic adenosine monophosphate (cAMP). This study is aimed to compare the effect of oral pentoxiphylline with placebo on patients with isolated sperm motility defect.

The study includes 40 man with isolated sperm motility defect on 2 semen analysis performed according to World Health Organisation standards who are free of genitourinary symptoms. The patients were divided into groups of 20 and as one group received oral pentoxiphylline 400 mg t.i.d., the other group received placebo. At the end of 6 months evaluation was done with semen analysis and hormone profile (FSH, LH, Free Testosterone).

No statistically significant difference was detected in hormone tests and semen analysis parametres including motility between pretreatment and posttreatment evaluations of both groups. We conclude that even though in vitro pharmacological manipulation of spermatozoa with pentoxiphylline is feasible, oral administration of the same agent does not enhance sperm motility.

ANAHTAR KELİMELELER: Oral pentoksifilin, izole asthenozoospermi, infertilite.

KEY WORDS: Oral pentoxiphylline, isolated asthenozoospermia, infertility.

GİRİŞ

Son yıllardaki çalışmaların sperm motilite ve morfolojisinin toplam sperm sayısından daha önemli olduğunu ortaya koyması, sperm motilitesini in vivo ve in vitro artırıcı ajanlar üzerine olan araştırmaların sayısını arttırmıştır.^{1,2} Metilksantin deriveleri bu ajanlar içerisinde en çok çalışılan grubu oluşturmaktadır.³ Metilksantin grubundan olan pentoksifilin bir fosfodiesteraz inhibitörüdür ve siklik adenozin monofosfatın (c-AMP) yıkılımını engeller.⁴⁻⁶ Bu türün diğer bir örneği olan kafeine göre daha uzun süren aktiviteye ve daha yüksek hidrosolubiliteye (suda çözünürlük oranı) sahiptir.^{4, 6} Astenozoospermik kişilerde yapılan bazı çalışmalar oral pentoksifilinin ileri hareketli sperm sayısını artırdığını göstermişse de, sadece sperm hızının arttığını gösteren veya böyle bir etki ortaya koyamayan çalışmalar da bulunmaktadır.⁷⁻⁹

Bu çalışmanın amacı, izole motilite bozukluğu saptanan hasta grubunda oral pentoksifilin etkisini plasebo ile karşılaştırarak değerlendirmektir.

MATERYAL-METOD

Çalışmaya ek ürolojik bir patoloji göstermeyen 40 erkek hasta alınmıştır (varikoseli olmayan, ürolojik infeksiyonu olmayan, kriptorşidizmi olmayan, testis boyutları normal sınırlarda olan vb). Spermiogram değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri uygulanmıştır. İmmunolojik infertilite taraması MAR (Mixed Antiglobulin Reaction) testi ile IgG ve IgA bağlama yüzdelere bakılarak yapılmış, test sonucu pozitif olan hastalar çalışma grubuna alınmamıştır. Varikosel tetkiki için fizik muayene ile birlikte renkli Doppler ultrasonografi uygulanmış, varikoseli saptanan veya varikosel nedeni ile ameliyat edilmiş olanlar çalışma grubu dışında tutulmuştur.

Çalışmaya alınmadan önce hastaların izole motilite bozukluğu, diğer tüm parametrelerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre normal, fakat toplam ileri hareketli sperm oranının % 50'den aşağıda olduğu 2 spermiogram ile

saptanmıştır. Motilite Dünya Sağlık Örgütü (WHO) normlarına göre a, b, c ve d olarak değerlendirilmiştir. ("a" hızlı ileri hareketli "b" yavaş ileri hareketli, "c" yerinde hareketli ve "d" hareketsiz). Çalışma grubuna alınan 40 hasta ikiye bölünmüş, grup 1 kontrol grubu olarak plasebo kullanmış, grup 2 ise günde 3 defa 400 mg. (toplam 1200 mg.) oral pentoksifilini 6 ay süreyle kullanmıştır. 6. ay sonunda vakalar spermiogram ve hormon profili (FHS, LH, serbest testosteron) ile değerlendirilmiştir.

Tek kör, kontrollü olarak yapılan çalışmanın istatistiksel analizinde, hormon profili (FHS, LH, serbest testosteron) Student's t testi ile karşılaştırılmış ve $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. Semen parametreleri median değer ve aralıklar olarak belirtilmiş olup farklı gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Motilite değişiklikleri çiftleştirilmiş gruplarda Wilcoxon testi ile değerlendirilmiş ve p 'nin 0.01'den küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda hiçbir hastada tedaviye bağlı yan etki görülmemiş ve ilaç rahatlıkla tolere edilmiştir.

Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrasında hormon seviyelerinde (FSH, LH, serbest testosteron) istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (tablo 1). Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası semen parametrelerindeki değişiklik (volüm, sperm sayısı, canlılık ve morfoloji) istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir (tablo 2)

Tablo 1: Hormon profili

	FSH (MIU/ml)	LH (MIU/ml)	Testosteron (ng/ml)	İstatistiksel değerlendirme
Plasebo				
(n: 20) Tedavi öncesi	4.4±2.2	6.2±3.0	4.8±1.8	
Tedavi sonrası	4.8±2.4	5.8±2.8	5.2±1.6	$p > 0.05$
Pentoksifilin				
(n: 20) Tedavi öncesi	4.2±2.4	5.4±2.8	5.1±1.9	
Tedavi sonrası	4.4±2.1	5.7±2.8	5.4±2.0	$p > 0.05$

Tablo 2: Seminal parametreler

	Volüm (ml)	Sayı (106)	Morfoloji (%)	Viabilite (%)
Plasebo				
(n: 20) Tedavi öncesi	2.6(1.8-4.4)	64(22-104)	4(3-7)	70(55-80)
Tedavi sonrası	2.8(1.7-3.8)	68(25-86)	5(3-6)	64(52-78)
Pentoksifilin				
(n: 20) Tedavi öncesi	2.6(1.7-5.2)	68(20-82)	4(3-4)	62(53-82)
Tedavi sonrası	2.4(1.5-3.9)	72(24-94)	5(3-7)	58(53-75)

Hem plasebo grubunda hem de pentoksifilin kullanan grupta tedavi öncesi ve sonrası motilite karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık gösteren farklılık saptanmamıştır ($p>0.01$) (tablo 3).

Tablo 3: Motilite (ileri hareket)

	İleri hareket (%)	İstatistiksel değerlendirme
Plasebo		
(n: 20) Tedavi öncesi	26(19.2-34.6)	
Tedavi sonrası	27(18.8-32.5)	$p>0.01$
Pentoksifilin		
Tedavi öncesi	25(19.4-33.8)	
Tedavi sonrası	28(18.8-33.1)	$p>0.01$

TARTIŞMA

Pentoksifilin'in in vitro olarak sperm motilitesine etkisi ilk olarak 1978'de gösterilmiş ve daha sonra birçok çalışmalarla ortaya konulmuştur.¹⁰ Oral pentoksifilin ile başarılı sonuçlar bildiren çalışmacılar bu etkiyi;

a- Seminal vezikülde fruktoz sentezinin artmasına (epitel üzerine stimülasyon etkisi),

b- Gonadotropinlere daha iyi cevap verilmesine ve böylelikle spermatogenezi sağlayan androjen bağlayan protein ve testosteron üretiminin artmasına (Leydig hücrelerinde ve Sertoli hücrelerinde fosfodiesteraz katabolizmasını inhibe ederek)¹³

c- Sperm hücresi c-AMP'yi artırarak (AMP katabolizmasını inhibe ederek)^{10,14}

d- Kan viskozitesini düşürüp testisin mikrosirkülasyonunu artırarak,⁷

Pentoksifilin, teofilin, kafein gibi bazı metil ksatin derivelerinin in vitro olarak insan spermatozoasının motilitesini stimule ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olmakla beraber, pentoksifilin'in in vivo olarak da oral kullanım ile sperm motilitesini arttırdığına dair birçok yayın mevcuttur.^{3,5,14,15} Sperm hücreleri içindeki c-AMP seviyesini artırarak sperm motilitesini etkilediği ileri sürülen bu ilacın oral kullanımı günümüzde tartışmalıdır.¹⁶ Mimic ve arkadaşları ile Merino ve arkadaşları oral pentoksifilin kullanımı ile sperm motilitesinin arttığını bildirirken buna karşın Tesarik ve arkadaşları ile Wang ve arkadaşları bu maddenin sperm sayısı ve motilitesinde bir artışa neden olmadığını ileri sürmüşlerdir.^{8,17,18,19} Çalışmamızda beklenildiği gibi sperm sayıları ve motilitesi plasebo kullanımı ile değişmemiş ve bazı çalışmalarda öne sürüldüğü gibi oral pentoksifilin kullanımı ile çalışma grubumuzda 6 aylık tedavi sonucunda sperm motilitesinde ve diğer spermogram parametrelerinde de anlamlı değişiklik oluşmamıştır.

Sonuç olarak in vitro çalışmalarda spermatozoanın farmakolojik manipülasyona açık olduğu gösterilmişse de çalışmamız pentoksifilin'in in vitro kullanımındaki başarısının aksine oral kullanımda sperm motilitesini artırıcı etkisi olmadığını ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Cal X Marik JJ: Improving penetrating capacity of spermatozoa with poor motility by addition of caffeine at incubation with zona free hamster ova. Fertil Steril, 51: 719, 1989.
- 2- Haesungcharen A, Chulavatnatol M: Stimulation of human spermatozoal motility by caffeine. Fertil Steril, 24: 662, 1973.
- 3- Aparicio NJ, Schwarzsztajn L, de Turner EA: Pentoxifylline (BL 191) by oral administration in the treatment of asthenozoospermia. Andrologia, 12: 228, 1980.
- 4- Hamitt DG, Bedia E, Rogers PR et al: Comparison of motility stimulants for cryopreserved human semen. Fertil Steril, 52: 495, 1989.
- 5- Schoenfeld C, Amelar RD, Dubin L: Stimulation of ejaculated human spermatozoa by caffeine. Fertil Steril, 26: 158, 1975.

- 6 Sikka SC, Hellstrom WJG: Functional evaluation and motility parameters of pentoxifylline-stimulated cryopreserved human semen. *ARTA*, 1: 309, 1991.
- 7- Sikka SC, Hellstorm WJG: The application of pentoxifylline in the stimulation of sperm motion in men undergoing electroejaculation. *J. Androl*, 12: 165, 1991.
- 8- Tesarik J, Theboul A, Testart J: Effect of pentoxifylline on sperm movement characteristics in normozoospermic and asthenozoospermic specimens. *Hum Reprod*, 7: 1257, 1992.
- 9- Yovich JM, Edirisinghe WR, Cummins JM et al: Influence of pentoxifylline in severe male factor infertility. *Fertil Steril*, 53: 715, 1990.
- 10- Turner EA, Aparicio NJ, Turner D et al: Effect of two phosphodiesterase inhibitor, cyclin adenosine 3, 5 monophosphate and a beta-blocking agent on human sperm motility *Fertil Steril*, 29, 328, 1978.
- 11- Heite HG: The effect of Trental on spermiographic parameters, a clinical study in patients with reduced fertility. *Fertil Steril*, 20: 38, 1979.
- 12- Marrama P, Baraghini GF, Carani C et al: Further studies on the effects of pentoxifylline on sperm count and sperm motility in patients with idiopathic oligo-asthenozoospermia. *Andrologia*, 17, 612, 1985.
- 13- Schill WB: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility. A review. *Andrologia* 11: 77, 1979.
- 14- Aparicio NJ, Turner EA, Schwarzstein L: Effect of the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline on human sperm motility. *Andrologia*, 12: 49, 1980.
- 15- Loughlin KR, Agarwal A: Use of theophylline to enhance sperm function. *Arch Androl*, 28: 99, 1992.
- 16- Wang C, Chang CW, Tang LCH et al: Clomiphene citrate does not improve spermatozoal fertilizing capacity in idiopathic oligospermia. *Fertil Steril*, 40: 358, 1985.
- 17- Merio G, Chequer JCM, Barahona E et al: Effects of pentoxifylline on sperm motility in normogonadotropic asthenozoospermic men. *Arch Androl*, 39: 65, 1997.
- 18- Mimic S, Hadzi-Djokic J, Dotlie R et al: Pentoxifylline treatment of oligoasthenozoospermic men. *Acta Eur Fertil*, 19: 135, 1988.
- 19- Wang C, Chang CW, Wong KK et al: Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline and testosterone rebo-und therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril*, 40: 358, 1983.