

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده علوم پزشکی ، گروه پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای حرفه ای "M.D"

عنوان :

بررسی اثر دارویی Pentoxifylline بر روی حرکت اسپرم در مردان نازا با اختلال
حرکت اسپرم در سال های 90-91

استاد راهنما :

دکتر سید وحید صدر بلوریان

نگارش :

امین ابراهیمی چمانی

بهار ۹۲



Islamic Azad University

Shahrood branch

Faculty of Medical Sciences

Medical Department of thesis "M.D"

On: Medical

Title:

**Evaluation Medicinal Effects of Pentoxifylline on sperm motility in
infertile men with impaired sperm motility 91-90 years**

Supervisor:

Dr. S.V.S.Boloreian

By:

Amin Ebrahemi chamani

Spring 2013



دانشگاه آزاد اسلامی

بسمه تعالی

تعهدنامه اصالت رساله پایان نامه

اینجانب امین ابراهیمی چمانی دانش آموخته مقطع دکتری حرفه ای، رشته پزشکی عمومی که در تاریخ 92/6/30 از پایان نامه خود تحت عنوان بررسی اثر دارویی Pentoxifylline بر روی حرکت اسپرم در مردان نازا با اختلال حرکت اسپرم در سال های 90-91 با کسب نمره 17/5 و درجه خوب دفاع نموده ام بدین وسیله متعهد می شوم:

1) این پایان نامه حاصل تحقیق و پژوهش از دیگران (اعم از پایان نامه، کتاب، مقاله و ...) استفاده نموده ام مطابق ضوابط و رویه موجود، نام منبع مورد استفاده و سایر مشخصات آن را در فهرست مربوطه ذکر و درج کرده ام.

2) این پایان نامه قبلاً برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح پایین تر و بالاتر) در سایر دانشگاه ها و موسسات آموزش عالی ارائه نشده است.

3) چنانچه بعد از فراغت تحصیل قصد استفاده و هر گونه بهره برداری اعم از چاپ کتاب، ثبت اختراع و ... از این پایان نامه داشته باشم، از حوزه معاونت پژوهشی واحد مجوزهای مربوطه را اخذ نمایم.

4) چنانچه در هر مقطع زمانی موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن را می پذیرم و واحد دانشگاهی مجاز است با اینجانب مطابق ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت ابطال مدرک تحصیلی ام هیچ گونه ادعایی نخواهم داشت.

امین ابراهیمی چمانی

سپاسگزارم ؛

خدای بی همتا را که در لحظه لحظه زندگی ، وجودش را با تمام وجودم حس کردم و در تمام طول حیاتم از او یاری طلبیده و می طلبم از او می خواهم به من اراده ای توانا دهد ، تا تمام وجودم را وقف مستمندان و نیازمندان سازم .

او خود حافظ و هادی همگان می باشد و بس

با تشکر و سپاس بی پایان از زحمات ارزشمند اساتید گرانقدرم

جناب آقای دکتر سید وحید صدربلوریان

و سایر اساتیدی که در دوره تحصیل مرا یاری نمودند .

باشد که سایه پر فروغ این اساتید فرزانه همواره روشنایی بخش جامعه پزشکی باشد .

تقدیم به همسر مهربانم:

که قلب دریایش همیشه نیلگون است و افتخار حضور و مهر بی‌دریغش امیدبخش زندگی‌ام
است

تقدیم به الهه عشق ، ملکه خوبیها ؛ مادرم

فرشته مهربانی که تمام مرارتها را به جان خرید ، همواره پشتیبان من در تمام مراحل زندگی
بوده است و به من درس پایداری آموخت ، مادر عزیزم لحظه لحظه زندگی‌ام آکنده از مهربانی
ها و محبت‌های بی‌دریغ توست .

این تقدیم بی‌ارجی است از ذره به خورشید .

تقدیم به اسطوره مردانگی ؛ پدرم

که وجودم ، همه برایش رنج بود و رنج

وجودش بوی همه عشق بود و عشق

توانش رفت تا به توانایی برسم

با نگاه پر فروغش و با عشق به زندگی‌اش به من درس زندگی آموخت

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	فصل اول : مقدمه
۳	بیان مسئله
۵	اهداف و فرضیات
۵	هدف کلی
۵	اهداف اختصاصی
	فصل دوم : بررسی متون
۷	مروری بر منابع
	فصل سوم : مواد و روشها
۱۱	متغیرها
۱۲	روش انجام مطالعه
	فصل چهارم : نتایج
۱۷	یافته های تحقیق
۱۸	جداول

فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

۲۸ ----- بحث و نتیجه گیری

۳۱ ----- پیوست ها

۳۶ ----- چکیده انگلیسی

فهرست جداول

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۲۰ -----	جدول (۱-۴). داده‌های بدست آماده در آزمایش اول
۲۱ -----	جدول (۲-۴). داده‌های بدست آماده در آزمایش دوم

فهرست نمودارها

عنوان	صفحه
نمودار (۱-۴) . مقایسه داده های مرفولوژی در آزمایش اول و دوم -----	۲۲
نمودار (۲-۴) . مقایسه داده های بدست آماده از غلظت اسپرم در آزمایش اول و دوم ----	۲۳
نمودار (۳-۴) . مقایسه داده های بدست آماده از تحرک اسپرم در آزمایش اول و دوم ----	۲۴
نمودار (۴-۴) . مقایسه داده های بدست آماده از حجم مایع منی در آزمایش اول و دوم ----	۲۵
نمودار (۵-۴) . مقایسه داده های بدست آماده از کیفیت اسپرم در آزمایش اول و دوم ----	۲۶

چکیده

زمینه هدف : ناباروری از موضوعات اصلی اجتماع و از مسائل شایع پزشکی است . شیوع ۱۵% ناباروری و سهم ۲۰% علل خالص مردانه نشان دهنده وسعت این مشکل و دخالت عامل مردانه در آن مورد می باشد.

انتقال حرکت اسپرم یکی از عوامل نازایی مردان به شمار می رود که در این مطالعه به بررسی اثر داروی پنتوکسی فیلین بر درمان آن پرداخته شده است.

مواد و روشها : ۶۰ بیمار نازا که مبتلا به اختلال در حرکت اسپرم بودند وارد مطالعه شدند . برای بیماران آنالیز مایع منی یکبار در ابتدای مطالعه و سپس ۳ ماه پس از اتمام درمان انجام شد. تمام بیماران داروی پنتوکسی فیلین (۵۰۰ میلی گرم) را به مدت ۳ ماه بصورت یک عدد صبح و یک عدد شب استفاده کردند . نتایج آنالیز مایع منی قبل از استفاده دارو و بعد از استفاده دارو در نرم افزار spss وارد شده و با نمودارهای مناسب رسم شده است .

یافته ها : ۶۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که همه این بیماران درصدی از افزایش تحرک اسپرم داشتند . و میانگین تحرک اسپرم قبل از استفاده داروی پنتوکسی فیلین ، ۳۵.۳۳% بوده و میانگین تحرک اسپرم بعد از استفاده داروی پنتوکسی فیلین ، ۴۸.۱۶% بوده است و در آنالیز اسپرم اثر داروی پنتوکسی فیلین بر روی غلظت و مرفولوژی اسپرم چشمگیر می باشد که به طور متوسط ۲.۳ میلیون اسپرم افزایش غلظت و ۱۱.۵% افزایش مرفولوژی در این مطالعه به دست آمده است . ($p < 0.005$)

نتیجه گیری : داروی پنتوکسی فیلین به عنوان یک ترکیب مطمئن و ارزان دارای کاربردی آسان بوده و می تواند برای بهبود روشهای درمان مردان نابارور مورد استفاده قرار گیرد . با توجه به عملکرد دو گانه آن به عنوان افزایشده تحرک و مشخص کننده حیات اسپرم ، با اطمینان می توان از آن برای درمان مردان نابارور با اختلال در حرکت اسپرم استفاده نمود .

کلمات کلیدی : پنتوکسی فیلین – آنالیز مایع منی – مردان نابارور

فصل اول

مقدمه

مقدمه

۱ - ۱ - بیان مسئله :

ناباروری از موضوعات اصلی اجتماعی و روانی در جامعه به شمار می رود که نمی توان نسبت به آن بی تفاوت بود چرا که یکی از مسائل شایع پزشکی بوده ، درمانهای معمول برای آن معمولا " وقت گیر ، گران و ناموفق است . در دهه گذشته پیشرفت قابل توجهی در تکنیک های باروری به وجود آمده است و لیکن شاهد پیشرفت مهمی در توانایی بهبود در اسپرماتوژنز نبودیم (۱).

مطالعات انجام شده بر روی زوجهایی که وضعیت بارداری آنها ناشناخته بوده ، ضمنا " خواهان بچه دار شدن نیز بوده اند، نشان داده است که تقریبا " ۱۵٪ این زوجها پس از یک سال صاحب فرزند نمی شوند (۲).

از این بین تقریبا " ۲۰٪ موارد علت ناباروری به طور خالص مربوط به عامل مردانه می شود، در حالیکه در ۳۰ تا ۴۰٪ موارد دیگر نیز در هر دو فاکتور مردانه و زنانه درگیر هستند(۲).

همانطور که ملاحظه می کنید بخش قابل توجهی از علل ناباروری را عامل مردانه درگیر می کند . به علت موفقیت ایجاد شده توسط تکنیک های کمکی تولید مثل Asisted Reproductive Technques(ART) ، ارزیابی مردان اغلب به فراموشی سپرده می شود (۲).

در حالیکه نباید از یاد ببریم که بسیاری از علل ناب اروری به راحتی و به شکل موثری قابل درمان هستند (۲).

Semen Analysis به عنوان سنگ بنای ارزیابی آزمایشگاهی در مردان مبتلا به ناباروری شناخته شده است (۳).

در آنالیز مایع منی فاکتورهای مختلفی نظیر خصوصیات فیزیکی مایع منی، تعداد اسپرم ها، میزان حرکت و مرفولوژی اسپرم مورد بررسی قرار می گیرند و بر اساس یافته های موجود در Semen Analysis نوع ارزیابی تشخیص و درمان بعدی تعیین می گردد (۳).

آستنواسپرمیا و همان کاهش حرکت اسپرم و یا پیشرفت رو به جلوی اسپرم یکی از یافته ها است که به تنهایی در ۶٪ موارد Semen Analysis در مورد مردان مبتلا به ناباروری مشاهده می شود (۴).

علل مختلفی می تواند عامل بروز این اختلال باشند، نظیر اختلالات ساختمان اسپرم، دوره طولانی خودداری از نزدیکی، عفونت دستگاه ادراری، آنتی بادی های ضد اسپرم، انسداد نسبی مجاری انتقال دهنده منی، واریکوسل و علل ایدیوپاتیک (۴).

یکی از روشهای استاندارد جهت افزایش قدرت تحرک اسپرم، بکارگیری داروی پنتوکسی فیلین می باشد.

تاریخچه استفاده از این دارو به سال ۱۹۷۲ بر می گردد که در بیماری های عروقی نظیر تصلب شرائین جهت بهبودی در وضعیت جریان خون استفاده می شد (۵).

در درمان ناباروری، پنتوکسی فیلین در مرحله اول جهت افزایش جریان خون بیضه مصرف می شد. در چند سال اخیر، این دارو مورد محققین آندرولوژی قرار گرفته است. پنتوکسی فیلین به عنوان مهار کننده آنزیم فسفودی استراز عمل کرده و افزایش سطح AMP سلولی را به دنبال خواهد داشت (۵).

این افزایش متعاقباً باعث از دیاد گلیکولیز سلولی و تولید ATP می شود. لذا افزایش در سطح تولید ATP می تواند افزایش تحرک اسپرم را ایجاد کند (۵).

مطالعات متعددی تا به حال در خارج کشور در ارتباط با تاثیر پنتوکسی فیلین در درمان ناباروری به خصوص تعداد و حرکت اسپرم انجام گرفته است. بعضی از این مطالعات نشانگر تاثیر مثبت پنتوکسی فیلین در درمان ناباروری و به خصوص هایپوموتیلیتی اسپرم بوده اند.

همانطور که قبلاً "ذکو شد علیرغم پیشرفت های جامعه در ART شاهد پیشرفت اندکی در درمان هایی بوده ایم که بر کیفیت اسپرماتوزن تاثیر بگذارد ، به همین علت تصمیم گرفتیم تا در یک مطالعه آینده نگر به تاثیر پنتوکسی فیلین بر تحرک اسپرم در بیماران ناباروری که مبتلا به آستنواسپرمیا (Asthenospermia) در شهرستان شاهرود بوده اند ، بپردازیم .

۲-۱ اهداف و فرضیات :

۱-۲-۱ هدف کلی :

تعیین اثر داروی پنتوکسی فیلین بر روی حرکت اسپرم در مردان نابارور با اختلال حرکت اسپرم

۲-۲-۱ اهداف اختصاصی :

ارزیابی تحرک اسپرم قبل از درمان با پنتوکسی فیلین در مردان نابارور با اختلال حرکت اسپرم.

ارزیابی تحرک اسپرم بعد از درمان با پنتوکسی فیلین در مردان نابارور با اختلال حرکت اسپرم.

مقایسه تغییر ایجاد شده در تحرک اسپرم قبل و بعد از درمان با داروی پنتوکسی فیلین .

۳-۱ سوال پژوهش :

آیا داروی پنتوکسی فیلین بر روی حرکت اسپرم در مردان نابارور با اختلال حرکت اسپرم موثر است ؟

فصل دوم

بررسی متون

۱-۲ مروری بر منابع :

_ دکتر محمد علی خلیلی و دکتر سراج الدین وحیدی و همکاران یک مطالعه جهت بررسی اثر پنتوکسی فیلین بر روی حرکت و مرفولوژی اسپرمهای استخراج شده از اپی دیدیم و بیضه افراد آستنوازوسپرمی در مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری یزد انجام دادند .

نمونه های اسپرم از طریق Percutaneous epididymal sperm (PESA) aspirations

یا Testicular sperm extraction (TESE) از مردان دچار آستنواسپرمی انسدادی حاصل گردید. مجموعاً ۴۰ نمونه PESA و ۴۰ نمونه TESE به این مطالعه آینده نگر اختصاص داده شد .

پس از بررسی اولیه ، روی هر نمونه روش swin-up انجام گرفت و نمونه اصل به دو بخش کنترل (بدون پنتوکسی فیلین) و بخش تحت اثر پنتوکسی فیلین تقسیم گردید . پس از ۴۵ دقیقه نگهداری در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد ، درصد اسپرم های متحرک و مرفولوژی اسپرم ها به ترتیب با استفاده از Mackler chamber و رنگ آمیزی با پانیکولا مورد ارزیابی قرار گرفت .

نتیجه این مطالعه اثر پنتوکسی فیلین در افزایش تحرک اسپرم بویژه در گروه PESA بوده و اثر سو قابل تشخیصی بر روی مرفولوژی اسپرم نداشته است. با توجه به عملکرد دوگانه آن به عنوان افزایشده تحرک و م تشخیص کننده حیات اسپرم ، با اطمینان می توان از آن برای درمان (Intracytoplasmic Sperm Injection) ICSI در موارد آستنواسپرمی شدید استفاده نمود(۶).

_ طی تحقیقاتی که D.Jayaprakash و همکارانش روی همسترها انجام دادند حاکی از این است که میزان ۰/۴۵ mm پنتوکسی فیلین باعث افزایش توانایی اسپرماتوز و باروری اوسیت های همسترها در محیط کشت ویترو شده است . به طور کلی به منظور ارزیابی تغییر میزان

حرکت و جنبش اسپرماتوز همستر بعد از مصرف پنتوکسی فیلین تحقیق انجام شده است. تغییر اعمال شده در اثر مصرف پنتوکسی فیلین به وسیله آنالیز اسپرم (CASA) ارزیابی شده است و زمان آغاز افزایش فعالیت و همچنین زمان بروز واکنش جنبشی جنس نر بعد از تاثیر پنتوکسی فیلین بر روی اسپرماتوز بدقت بررسی شده است.

حرکت و جنبش اسپرماتوز به مدت ۸ ساعت قبل و بعد از مصرف ۰/۴۵ mm پنتوکسی فیلین همراه با مکمل های لاکتیت، پیرووات و پلی ونیل الکل (TLP-PVA) به همراه مکمل آلومین سرم گاوی (TALP-PVA) بدقت آنالیز شده است. ارزیابی اساساً با بررسی درصد حرکت و جنبش اسپرماتوز توأم است.

مقادیر به عنوان شاخص حرکت اسپرم (SMI) بیان شده اند. در TALP-PVA و TLP-PVA پنتوکسی فیلین تا حد قابل توجهی باعث افزایش SMI می شود. همچنین شواهد حاکی از آن است که در طی ۲-۳ ساعت مقدار و کیفیت حرکت اسپرم ($P < 0.02$) افزایش می یابد و حتی تا مدت زمان ۶ ساعت نیز مقدار حرکت اسپرم افزایش می یابد (۷).

مطالعه دکتر SURESH and SIKKA و همکارانش در دانشگاه پزشکی تولان، توانایی پنتوکسی فیلین برای تحریک و ویژگی های حرکتی اسپرم جمع آوری شده در زمان الکتروایجکشن با بررسی رکتال در ۶ مردی که از نظر ارولوژی دچار ضعف بودند را نشان می دهد.

قبل از الکتروایجکشن، مثانه شستشو داده شد و ۲۰ تا ۳۰ میلی لیتر Ham's F-10 تزریق شده است. اسپرم شسته شده با دوزهای متفاوت (۰ - ۰/۱ - ۱ - ۳ میلی مول بر لیتر) پنتوکسی فیلین پرورش داده شده است.

نتایج ویدیوئی در فواصل ۰ تا ۴.۵ ساعت ثبت شده اند و پارامترهای مربوط به حرکت اسپرم با کاربرد سیستم آنالیز کامپیوتری و دستی semen، آنالیز شده اند. نتایج با آزمایش غلظت مولکولی مساوی کافئین مقایسه شده اند. پنتوکسی فیلین و کافئین صرف نظر از میزان دوز مصرفی باعث افزایش حرکت اسپرم و همچنین تحریک دیگر پارامترهای حرکتی اسپرم می شوند. حداکثر تحریک در حدود ۲ تا ۳ برابر برای حرکت و سرعت خطی- منحنی (خمیده) و ۳۰% تا ۶۰% برای سرعت خطی مستقیم بعد از قرار گرفتن اسپرم ها در این شرایط (مصرف پنتوکسی فیلین) مشاهده شده است.

تحقیقات حاکی از آن است که تحریک پنتوکسی فیلین باعث افزایش و بهبودی ویژگی های حرکتی اسپرم ضعیف در مردان مبتلا به مشکلات ارولوژیک می گردد (۸).

فصل سوم
مواد و روش ها

۱-۳ متغیرها :

جدول متغیرها به صورت زیر است :

ردیف	نام متغیر	نقش متغیر				مقیاس		واحد	ابزار سنجش	نوع رفتار با متغیر مداخله ای			
		مستقل	وابسته	زمینه ای	مداخله گر	کمی	کیفی			گرفتن ناپایده	ثبت کردن	کاهش	سایه
۱	سن			*		*		سال	پرسش	*			
۲	شغل			*		*			پرسش		*		
۳	وزن			*		*		کیلوگرم	پرسش		*		
۴	تعداد همسر			*		*		نفر	پرسش		*		
۵	مدت زمان ازدواج			*		*		سال / ماه	پرسش		*		
آنالیز منی در نوبت دوم													
۶	غلظت		*			*		تعداد اسپرم در میلی لیتر	آنالیز		*		
۷	تحرك		*			*		درصد	آنالیز	*			
۸	مرفولوژی		*			*		درصد	آنالیز	*			
۹	حجم مایع منی		*			*		میلی لیتر	آنالیز	*			
۱۰	کیفیت تحرك اسپرم		*			*			آنالیز	*			