

Fosfodiesteraz inhibitör aktivitesi olduğu bildirilen bileşiklerin kullanılması ile insan sperm motilitesinin klinik olarak anlamlı olarak artması

Tardif S, Madamidola OA, Brown SG et al.
Human Reproduction, 2014; 29 (10): 2123-35)

Sperm disfonksiyonu, infertilitenin en sık sebeplerinden olmasına rağmen erkek fertilitasını anlamlı bir şekilde düzeltecek bir ilaç bulunmamaktadır. Tek çözüm olan yardımcı üreme yöntemlerinin başarısı üzerine kötü motilite negatif etkilidir. ICSI öncesi dönemde, IVF başarısını düzeltmek için fosfodiesterazların (PDE) non-spesifik inhibitörleri ile spermatozoanın kimyasal olarak stimülasyonu gibi değişik stratejiler kullanılmış (örn. pentoksifilin). ICSI sonrası dönemde IVF ve IUI için spermin stimülasyonu düşüncesini kabul görmemiş. Spermatozoa bir kaç farklı PDE içermekte ve insan sperminde spesifik PDE'lerin inhibisyonunu (PDE 1 ve 4) araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Spesifik PDE'leri kullanarak akrozom reaksiyonunun erken stimülasyonu gibi farklı fonksiyonları etkilemeden sperm hareketinin farklı modülasyonunu sağlamaya yönelik denemeler amaçlanmıştır. Bu çalışmada, invitro koşullarda insan spermatozolarına eklendiğinde diğer sperm fonksiyonlarını bozmadan sperm hareketlerini arttırabilen PDEi aktiviteli bileşiklerin bulunması amaçlanmıştır. Semen analizi, IVF ve ICSI için başvuran normozoospermik donörler ve subfertil hastalarda gerçekleştirilmiştir. Faz 1'de, sperm motilitesini uyarıcı bileşikler belirlemek için PDEi aktivitesi olan 43 bileşik taranmıştır. Hareketliliği azalmış olan hücreler kullanılmıştır. Örnekler, bileşiklerin üç konsantrasyonuna (1, 10 ve 100 mikrom) maruz bırakılmış ve seçilmiş adaylar (s=6) Faz 2'ye ilerlemiştir. Bu fazda, invitro sperm fonksiyon testlerinden oluşan bir batarya kullanarak daha kapsamlı bir değerlendirme yapılmıştır. Değişkenliği azaltmak ve birden çok bileşenin eş zamanlı incelenmesi için eldeki hücre sayısını arttırmak için 3-4 farklı donörün havuz yapılmış örnekleri kullanılmıştır. Faz 2 testi sırasında

rutin tanınal androloji değerlendirmesi ya da IVF/ICSI için başvuran 23 hastanın semen örnekleri seçilmiş bileşiklere maruz bırakılmıştır. İlave olarak, seçilmiş bileşiklerin klinik tedavi durumlarındaki etkilerini daha ileri belirlemek için 32 IVF ve 16 ICSI hastasından alınan 48 örnek incelenmiştir. Bileşiklerin sperm hareketliliği üzerine etkileri bilgisayar yardımıyla sperm analizi ile incelenmiştir. Faz 1'de altı PDEi'nin düşük motiliteye sahip örneklerde güçlü bir etkisi saptanmıştır (toplam motilite artışı $\geq 60\%$). Kapasitasyon olan ve olmayan koşullarda bu bileşiklerin toplam ve progresif motilite yüzdesini anlamlı olarak arttırdığı ve servikal bir mukus örneğine penetrasyonu artırdığı da saptanmıştır ($p \leq 0.05$). Ayrıca, akrozom reaksiyonunun prematür uyarımı da gözlenmemiştir. PDEi'lerinin 180 dakika boyunca motiliteyi uyardığı saptanmıştır. Başlangıçta daha düşük motiliteye sahip örneklerde sperm motilitesinin daha anlamlı uyarıldığı ileri sürülmüştür. PDE inhibitör etkiye sahip 43 bileşikten 3'ü (İbudilast, papaverin ve tofisopam) daha ileri çalışma için ümit verici bulunmuştur. Sonuç olarak, sperm hareketini etkili bir şekilde uyarıcı, hücrelere zararlı olmayan, fonksiyonel bir iyileşme başlatan ve klinik tedavi koşulları altında hasta örneklerinin önemli bir kısmında pozitif bir yanıt oluşturan bu üç bileşiğin çok ümit verici olduğu ancak IVF ve IUI çalışmaları gibi çalışmalarla daha ileri araştırmalara gereksinim olduğu belirtilmiştir.

Çeviri

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Özgür Yücel¹, Prof. Dr. Sefa Resim²

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD