

بررسی اثر ان - استیل - سیستئین در کاهش ویسکوزیته مایع منی

کرامت ا... دهقانی^۱، فریده فروغیان^۲، علی تاجیک^۳، پریسا تقوی^۴^۱ استادیار، متخصص اورولوژی، گروه اورولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران^۲ پژوهشگر، جراح و متخصص زنان، زایمان و نازایی، درمانگاه صدا و سیما^۳ دستیار پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران^۴ پزشک عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: ویسکوزیته بالای مایع منی از جمله علل منجر به ناباروری ناشی از عوامل مردانه محسوب می‌گردد که با فعالیت سیستم‌های اکسیداتیو سلولی در ارتباط است و لذا استفاده از درمان‌هایی با خاصیت آنتی اکسیدان ممکن است در بهبود آن موثر باشد. در این مطالعه اثربخشی ان - استیل - سیستئین در کاهش ویسکوزیته مایع منی بررسی شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی مداخله‌ای، از بین مردان مراجعه کننده به درمانگاه اورولوژی بیمارستان امیرالمومنین بین سالهای ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۷، ۲۰۰ بیمار دچار ویسکوزیته بالای منی تحت درمان با ان - استیل - سیستئین خوراکی با دوز ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت یک ماه قرار گرفتند. بلافاصله بعد از درمان و ۱۰ روز بعد از اتمام آن آنالیز اسپرم تکرار گردید.

یافته‌ها: بعد از درمان، ویسکوزیته ۱۲۴ بیمار (۶۲ درصد) طبیعی گزارش شد، در ۶۰ نفر (۳۰ درصد) همچنان بالا بود و در ۱۶ نفر (۸ درصد) نیز پایین بود. تعداد اسپرم‌ها، تحرک اسپرم و مورفولوژی اسپرم نیز بعد از درمان بهبودی قابل توجهی پیدا نمودند ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به اثربخشی ۷۰ درصدی ان - استیل - سیستئین و عدم وجود عارضه در افراد مورد مطالعه، این درمان می‌تواند با توجه به شرایط بیمار و نظر پزشک درمان کننده مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: ویسکوزیته، منی، ان - استیل - سیستئین.

مقدمه

جمله علل قابل درمان و برگشت پذیر ناباروری می‌باشد و شناسایی شیوه‌های درمانی آن خالی از فایده نخواهد بود (۳). از جمله فرضیه‌های مطرح در زمینه علت افزایش ویسکوزیته مایع منی می‌توان به نقش مواد اکسیدان و رادیکال‌های آزاد اشاره نمود (۴). این مواد با ایجاد استرس اکسیداتیو سبب ایجاد تغییرات متعددی در غشای اسپرم‌ها شده و کیفیت و پارامترهای مختلف مایع منی را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۵). این فرضیه سنگ بنای درمان‌های نوینی گردیده است که جهت بهبود ویسکوزیته در مردان نابارور پیشنهاد می‌شوند. از جمله این درمان‌ها می‌توان به ان - استیل - سیستئین اشاره نمود که البته این دارو علاوه بر اثرات آنتی اکسیدانی می‌تواند با استفاده از خاصیت موکولیتیک خود نیز کمک شایانی به

ویسکوزیته بالای مایع منی از جمله علل منجر به ناباروری ناشی از عوامل مردانه محسوب می‌گردد (۱). این مشکل علاوه بر آن که باروری فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد، سبب آن می‌گردد که کیفیت زندگی بیمار نیز کاهش قابل ملاحظه‌ای پیدا کند. لذا درمان این اختلال بطور هم‌زمان موجب بازگشت قدرت باروری فرد و بهبود شرایط زندگی وی خواهد شد (۲). این مسأله زمانی اهمیت بیشتری می‌یابد که توجه داشته باشیم که ناباروری ناشی از افزایش ویسکوزیته مایع منی از

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، دکتر کرامت ا... دهقانی
(email: k_dehghani@iautmu.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۸/۱۹

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۵/۲۷

پس از اتمام درمان جهت کاهش میزان خطا صورت گرفت. نمونه‌ها بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت (WHO) از نظر سیال شدن، pH، تعداد اسپرم‌ها، تحرک اسپرم، مورفولوژی اسپرم و ویسکوزیته منی مورد ارزیابی قرار گرفتند و میانگین میزان آنها در دو نمونه به فاصله ۱۰ روز محاسبه شد. ویسکوزیته منی توسط تکنسین‌های آموزش دیده آزمایشگاه و با روشی یکسان انجام شد و به صورت کم، زیاد و طبیعی گزارش گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۴ تحلیل شد که شامل دو قسمت آمار توصیفی و استنباطی بود. در بخش استنباطی، از آزمون‌های t زوجی، ویلکاکسون و کای دو استفاده شد و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۲۰۰ بیمار با میانگین سنی ($\pm$ انحراف معیار) میانگین سنی $30/5 \pm 8/23$ سال مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۳۰ نفر (۶۵ درصد) متأهل و ۷۰ بیمار (۳۵ درصد) مجرد بودند. از میان افراد متأهل، ۱۲۴ نفر (۹۵/۴ درصد) به علت ناباروری و ۶ نفر (۴/۶ درصد) به علت سوزش مختصر بعد از انزال مراجعه نموده بودند. از ۱۲۴ مرد نابارور، ۱۰۲ مورد (۸۲/۲ درصد) ناباروری اولیه داشتند. همه مردان مجرد مورد مطالعه در سونوگرافی بیضه واریکوسل داشتند. در کل ۱۶۴ نفر از مجموع ۲۰۰ بیمار مورد مطالعه (۸۲ درصد) دچار واریکوسل بودند.

پیش از درمان، ۱۶ بیمار (۸ درصد) تعداد اسپرم ۵ تا ۱۵ میلیون در میلی‌لیتر، ۱۰۰ بیمار (۵۰ درصد) ۱۵ تا ۴۰ میلیون و ۸۴ نفر (۴۲ درصد) بیش از ۴۰ میلیون اسپرم در میلی‌لیتر داشتند. تحرک اسپرم‌ها در ۸۶ نفر (۴۳ درصد) بالای ۷۰ درصد، در ۵۶ نفر (۲۸ درصد) ۴۰ تا ۷۰ درصد و در ۵۸ نفر (۲۹ درصد) زیر ۴۰ درصد بود. مورفولوژی طبیعی اسپرم در ۱۵۰ نفر (۷۵ درصد) زیر ۷۰ درصد و در ۵۰ نفر (۲۵ درصد) بالای ۷۰ درصد بود.

بعد از درمان، ویسکوزیته‌ای که قبل از درمان در کلیه افراد مورد مطالعه بالا بود، در ۱۲۴ نفر (۶۲ درصد) طبیعی گزارش شد، در ۶۰ نفر (۳۰ درصد) همچنان بالا بود و در ۱۶ نفر (۸ درصد) نیز پایین بود. به علاوه پس از درمان، شمارش اسپرم در ۹۶ بیمار (۴۸ درصد) بالای ۴۰ میلیون در میلی‌لیتر، در ۹۲ بیمار (۴۶ درصد) ۱۵ تا ۴۰ میلیون و در ۲۴ بیمار (۱۲ درصد) بین ۵ تا ۱۵ میلیون در میلی‌لیتر بود که نسبت به حالت قبل از درمان تفاوت آماری معنی‌داری داشت.

بهبود کیفیت مایع منی نماید (۶، ۷). لذا به نظر می‌رسد بتوان با بهره گرفتن از این دارو ویسکوزیته مایع منی و حتی سایر پارامترهای آن را بهبود بخشید و کمک شایانی به درمان ناباروری ناشی از عوامل مردانه نمود. البته طولانی شدن زمان مایع شدن، افزایش تعداد اسپرم‌ها و دهیدراتاسیون را هم در افزایش ویسکوزیته مایع منی بی تأثیر نمی‌دانند، ولی نقش مواد اکسیدان بیشتر مطرح است. بر همین اساس در این مطالعه به بررسی اثربخشی ان-استیل-سیستین به عنوان یک داروی آنتی‌اکسیدان در کاهش ویسکوزیته مایع منی پرداخته شد.

مواد و روشها

در این مطالعه که به صورت مطالعه تجربی انجام شد، ۲۰۰ مرد مراجعه کننده به درمانگاه اورولوژی بیمارستان امیرالمومنین تهران بین سال‌های ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۷ به صورت تصادفی ساده و با استفاده از جدول اعداد تصادفی انتخاب گردیدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل وجود منی با ویسکوزیته بالا در دو نمونه متوالی بدست آمده به فاصله ۱۵ تا ۳۰ روز به روش خودارضایی و در دوره پرهیز از تماس جنسی و بدون استفاده از هر گونه ماده لوبریکانت بود. در صورت وجود عفونت تناسلی، استعمال سیگار، اختلالات منجر به ناباروری غیر از واریکوسل، حساسیت دارویی، عوارض دارویی، هر نوع بیماری همراه و عدم رضایت برای شرکت در طرح، بیماران در مطالعه شرکت داده نمی‌شدند.

طرح در کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران تصویب شد و برای کلیه بیمارانی که در این طرح شرکت نمودند، عوارض احتمالی و فواید درمانی ان-استیل-سیستین تشریح شد و سپس در صورت تمایل افراد به شرکت در مطالعه، رضایت‌نامه مکتوب از آنها اخذ گردید. مفاد بیانیه هلسینکی در حمایت از حقوق بیماران در کلیه مراحل مطالعه رعایت گردید. جمع‌آوری نمونه‌ها با استفاده از پرسش‌نامه‌ای شامل سن، وضعیت تأهل، علت مراجعه، وجود یا عدم وجود ناباروری، وجود یا عدم وجود واریکوسل، ویسکوزیته قبل از درمان، ویسکوزیته بعد از درمان، شمارش و حرکت و مورفولوژی اسپرم‌ها در دو فاز قبل و بعد از درمان انجام شد.

دو آنالیز اسپرم یکی پس از اتمام دوره یک ماهه درمان با ان-استیل-سیستین خوراکی (ساخت شرکت Zambon سوئیس) با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز و یکی ۱۰ روز

بی-تأثیر دانسته‌اند (۱۰). بر اساس مطالعه Erkkila و همکارانش، استفاده از ان-استیل - سیستئین می‌تواند منجر به کاهش آپویتوز در سلول‌های زایای مردانه و در نهایت افزایش بقای آنها گردد (۷). مطالعه ای که ادا و همکارانش بر روی اثربخشی ان-استیل - سیستئین بر روی پارامترهای مایع منی انجام دادند، نشان داد که کلیه این پارامترها بهبودی قابل توجهی دارند و ویسکوزیته نیز در بیش از ۵۰ درصد از بیماران بهبود می‌یابد که این امر را مرتبط با کاهش در گونه‌های فعال اکسیژن (NOS) دانستند (۶). البته میزان اثربخشی ان-استیل - سیستئین در مطالعه ما اندکی بالاتر بود.

نکته قوت تحقیق حاضر در آنجا است که با توجه به تأثیر بسیاری از عوامل بطور هم‌زمان بر روی ویسکوزیته مانند تعداد اسپرم‌ها و قابلیت تحرک آنها (۵)، ما تا حد امکان سعی نمودیم این عوامل در بیماران مورد بررسی در محدوده طبیعی یا نزدیک به آن باشد، تا بدین وسیله بتوان اثر دارو را بر روی ویسکوزیته بطور اختصاصی‌تر و دقیق‌تری بررسی نمود. البته از آنجایی که بیماری‌های درگیر کننده ساختارهای آناتومیک مانند واریکوسل را بر روی ویسکوزیته منی موثر ندانسته‌اند (۱۱)، ما نیز بیماران دچار اختلال مذکور را از مطالعه حذف نکردیم. هرچند که درمان جراحی آنها در صورت لزوم و با کسب رضایت آنها پس از اتمام این مطالعه انجام می‌شد.

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و مقایسه آن با سایر تحقیقات انجام شده در این زمینه چنین استنباط می‌گردد که داروی ان-استیل - سیستئین درمانی موثر جهت بهبود ویسکوزیته مایع منی در مردان می‌باشد. به علاوه با توجه به تأثیر هم‌زمان این دارو بر روی سایر پارامترهای موجود در آنالیز اسپرم می‌توان یک دوره استفاده از این دارو را در مورد کلیه بیمارانی که با شکایات مرتبط با ویسکوزیته بالای منی بویژه ناباروری مراجعه می‌نمایند، توصیه نمود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند، از سرکار خانم معصومه آمووند و همچنین سرکار خانم مهناز حدادی به خاطر همکاری در زمینه تجزیه و تحلیل داده‌ها نهایت تشکر و امتنان را داشته باشند. به علاوه از کلیه بیمارانی که در این طرح تحقیقاتی شرکت نمودند، تشکر ویژه می‌گردد.

($p=0/047$). همچنین میانگین تعداد اسپرم‌ها که قبل از درمان ۳۵ میلیون در میلی‌لیتر بود، بعد از درمان به ۳۷/۶ میلیون در میلی‌لیتر رسید که اختلاف آماری معنی‌داری را نشان می‌داد ($P=0/045$). تحرک اسپرم‌ها در ۹۰ نفر (۴۵ درصد) بالای ۷۰ درصد، در ۵۸ نفر (۲۹ درصد) ۴۰ تا ۷۰ درصد و در ۵۲ نفر (۲۶ درصد) زیر ۴۰ درصد بود که نسبت به حالت قبل از درمان تفاوت آماری معنی‌داری داشت ($P=0/035$). مورفولوژی طبیعی اسپرم در ۱۳۸ نفر (۶۹ درصد) زیر ۷۰ درصد و در ۶۲ نفر (۳۱ درصد) بالای ۷۰ درصد بود که نسبت به حالت قبل از درمان تفاوت آماری معنی‌داری داشت ($P=0/043$). هیچ موردی از عوارض درمانی در این مطالعه مشاهده نگردید (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی پارامترهای موجود در آنالیز اسپرم در دو فاز قبل و بعد از درمان با ان-استیل - سیستئین.

p-value	بعد درمان	قبل درمان	
$<0/0001$	۳۷/۶ میلیون	۳۵ میلیون	میانگین تعداد اسپرم
$0/045$	۴۵ درصد	۴۳ درصد	تحرک اسپرم (بالای ۷۰٪)
$0/035$	۳۱ درصد	۲۵ درصد	مورفولوژی طبیعی اسپرم (بالای ۷۰٪)
$0/033$	۳۰ درصد	۱۰۰ درصد	بالا بودن ویسکوزیته

بحث

در این مطالعه، ویسکوزیته منی ۷۰ درصد بیماران پس از مصرف ان-استیل - سیستئین کاهش یافت. از سوی دیگر سایر عوامل شامل شمارش، حرکت و مورفولوژی اسپرم‌ها نیز پس از درمان بهبودی قابل ملاحظه‌ای را نشان دادند. این مسأله از آنجایی ارزشمند است که متوجه می‌شویم اثر آن بیشتر به دلیل تأثیر آنتی‌اکسیدانی ان-استیل - سیستئین بر روی اسپرم‌ها است که می‌تواند روی اسپرم‌های بالغ و در زمانی کمتر از ۷۴ روز که دوره تولید اسپرم است اثر نماید و خاصیت موکولیتیک آن چندان نمی‌تواند توجیه کننده این مورد باشد، ولی در مورد کاهش ویسکوزیته، دارو می‌تواند با خاصیت موکولیتیک در زمان کوتاهی اثر کند. اکثر مطالعات انجام شده در زمینه اثربخشی ان-استیل - سیستئین معطوف به حیوانات یا محیط‌های آزمایشگاهی (in vitro) است. در بیشتر موارد بر اثربخشی این دارو تأکید شده است (۷-۹)، هرچند که برخی از مطالعات نیز این ماده را

REFERENCES

1. Andrade-Rocha FT. Physical analysis of ejaculate to evaluate the secretory activity of the seminal vesicles and prostate. Clin Chem Lab Med 2005; 43:1203-10.

2. Depa-Martynów M, Walczyk-Matyja K, Szyfter J, Przewoźna J, Pawelczyk L, Jedrzejczak P, et al. Quality of life versus semen parameters. *Ginekol Pol* 2008; 79: 115-19.
3. Mendeluk GR, Munuce MJ, Carizza C, Sardi M, Bregni C. Sperm motility and ATP content in seminal hyperviscosity. *Arch Androl* 1997; 39: 223-27.
4. Mendeluk G, González Flecha FL, Castello PR, Bregni C. Factors involved in the biochemical etiology of human seminal plasma hyperviscosity. *J Androl* 2000; 21: 262-67.
5. Siciliano L, Tarantino P, Longobardi F, Rago V, De Stefano C, Carpino A. Impaired seminal antioxidant capacity in human semen with hyperviscosity or oligoasthenozoospermia. *J Androl* 2001; 22: 798-803.
6. Oeda T, Henkel R, Ohmori H, Schill WB. Scavenging effect of N-acetyl-L-cysteine against reactive oxygen species in human semen: a possible therapeutic modality for male factor infertility? *Andrologia* 1997; 29:125-31.
7. Erkkilä K, Hirvonen V, Wuokko E, Parvinen M, Dunkel L. N-acetyl-L-cysteine inhibits apoptosis in human male germ cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2523-31.
8. Michael A, Alexopoulos C, Pontiki E, Hadjipavlou-Litina D, Saratsis P, Boscios C. Effect of antioxidant supplementation on semen quality and reactive oxygen species of frozen-thawed canine spermatozoa. *Theriogenology* 2007; 68: 204-12.
9. Bilodeau JF, Blanchette S, Gagnon C, Sirard MA. Thiols prevent H₂O₂-mediated loss of sperm motility in cryopreserved bull semen. *Theriogenology* 2001; 56:275-86.
10. Pagl R, Aurich JE, Müller-Schlösser F, Kankofer M, Aurich C. Comparison of an extender containing defined milk protein fractions with a skim milk-based extender for storage of equine semen at 5 degrees C. *Theriogenology* 2006; 66: 1115-22.
11. Carpino A, Siciliano L. Unaltered protein pattern/genital tract secretion marker levels in seminal plasma of highly viscous human ejaculates. *Arch Androl* 1998; 41: 31-35.