

İDİOPATİK OLİGOASTENOSPERMİLİ HASTALARDA İNDOMETASİN, ARGİNİN VE KALLİKREİN TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

THE COMPARISON OF INDOMETHACIN , ARGININE AND KALLIKREIN IN THE TREATMENT OF IDIOPATIC OLIGOASTHENOSPERMIA

İNÇİ, O., AYDIN, S., HÜSEYİN, İ., ALAGÖL, B.

T.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

İdiopatik oligoastenospemili erkek infertilitesi tedavisinde etkilerini gözlemek amacı ile üç farklı drog kullanıldı. Hastalar üç gruba ayrılarak birinci grubua antiinflamatuvar ajan olan indometasin diğer gruba bir amino asit olan L-arginin hidroklorit ve üçüncü gruba bir enzim preparatı olan kallikrein verildi.

Üç aylık tedaviden sonra sperm sayı ve motilitesindeki değişiklikler gözlemlendi. En iyi sonuç, 2 gebelik elde ettiğimiz arginin tedavisiyle sağlandı. Ancak bu droglarla yapılan tedavinin çok fazla tatmin edici olmadığı görüşüne vardık.

SUMMARY

We have tried to examine the effect of three different drugs in the treatment of oligoasthenospermic male infertility. Dividing the patients into three groups, we have administered the antiinflammatory agent, indomethacin to one group, the amino acid, L-arginine hydrochloride to the other and the enzyme, kallikrein to the third group.

We have observed the changes in the count and the motility of the spermatozoa after the duration of three months therapy. Although best result - with two pregnancies- are obtained by arginine, the overall therapy with these drugs are not found very satisfactory.

GİRİŞ

Erkek infertilitesine etken olan faktörlerin medikal ve cerrahi yolla düzeltilebilmesi oldukça sınırlıdır. Hormon replasmanı ile tedavi

edilen, hormon eksikliğine bağlı infertilite, idiopatik spermatogenez defekti ile kıyaslandığında çok az yer tutmaktadır.

Erkek infertilitesinde büyük bir sorun olan idiopatik oligoastenospemili tedavisinde vitaminler, steroidler ve gonadotropinler umulan etkiyi göstermemiştir. Son yıllarda prostoglandin inhibitörü olan nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, kininojenler ve amino asit preparatları denenmektedir (1,7). Bu konuda daha kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır. Bu çalışmamızda nedeni açıklanamayan oligoastenospemili infertil olgularımızda uyguladığımız indometasin, arginin ve kallikrein tedavisi sonuçlarını ön rapor olarak sunmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Sperm sayısı 1 milyon - 40 milyon /ml. ve sperm hareket oranı % 65 den az olan 18 infertil olgu çalışmaya alındı. Spermiogram esnasında bir büyük sahada 8'den fazla lökosit görülmesi enfeksiyon lehine değerlendirildi ve uygun antibiyoterapi yapıldı. Serum FSH, LH testesteron ve prolaktin değerleri rutin tayin edilerek hormonal infertilite ekarte edildi. Serumda antisperm antikor titresi yüksek olanlarda çalışma dışı bırakıldı. Varikoselin olmaması veya varikoselektominin üzerinden en az 2 yıl geçmesi ölçü kabul edildi.

Hastalarımız 3 gruba bölünerek, 12 kişilik birinci gruba tek doz 75 mg/gün indometasin, 10 kişilik ikinci gruba arginin günde 2 kez 5 gr., 6 kişilik son gruba 100 KÜ/gün kallikrein verildi. Tedavi öncesi her olguya 3 defa spermiogram yapılarak ortalama değerler esas alındı. Sperm hareketi ışık mikroskopunda Lam-lamel arası preparatla tayin edildi. Sharlip'in (6) tanımladığı 3,3+ ve 4

derece, yani bir hat üzerinde ileri doğru hareket edebilen spermeler iyi hareketli (A) ve 1,2,2+, yani pandüler hareketle çok yavaş ilerleyebilen veya ileri hareketi tam başaramayan spermeler kötü hareketli (B) olarak kabul edildi.

Tedaviye başlandıktan 3 ay ve 6 ay sonra ikişer kez spermiogram yapılarak uygulanan tedavinin sperm niteliği üzerine etkisi araştırıldı. Ancak hastalarımızın tümünün 6. ayda kontrol edilememesi nedeniyle sadece 3. aydaki sonuçlarımızı değerlendirmeye alındı. Beklenen iyileşme elde edilemeyen vakalarda tedaviye son verildi veya ilaç değiştirildi.

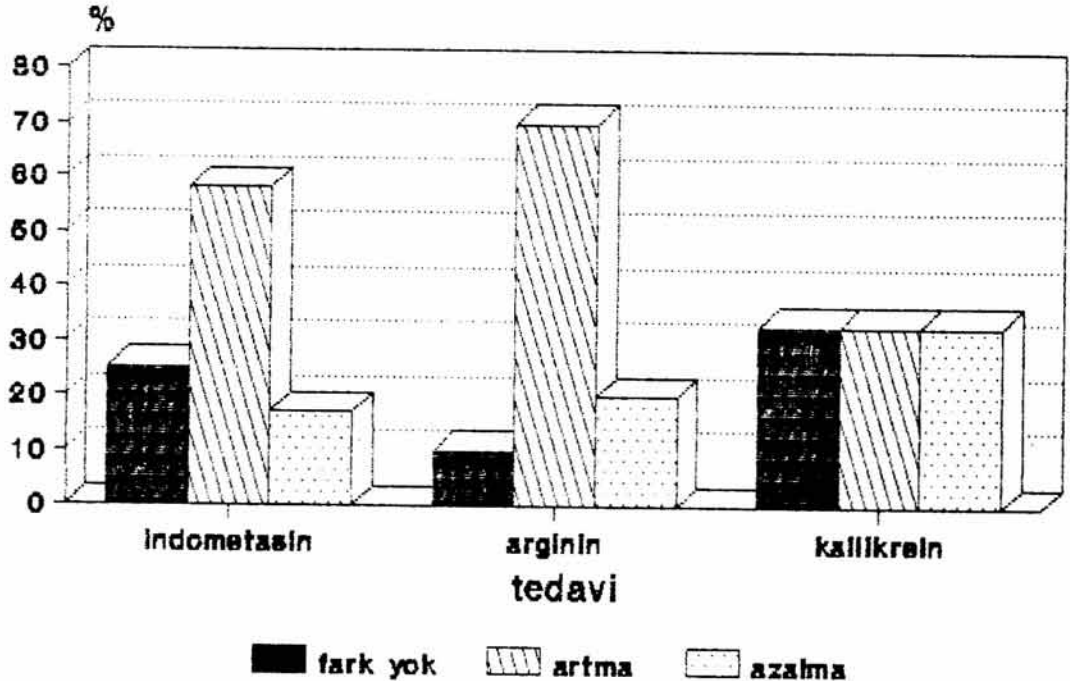
BULGULAR

Hastalarımızın yaşları 26-37 arasında değişiyordu. Evlilik süreleri 1.5-11 yıl arasındaydı (ortalama 6.1 yıl). Özellikle indometasin kullanan hastaların ilacı tok iken almaları öğütüldü. İndometasin kullanan 1 hastadaki hafif mide şikayetlerinin dışında yan etki ile karşılaşılmadı. Hastalar uygulanan tedavileri iyi tolere etti.

Tablo 1: Uygulanan tedaviler ve hastaların ortalama yaş ve evlilik süreleri

uygulanan tedavi	vaka sayısı	yaş ortalaması	ortalama evlilik süresi
indometasin	12	32.1	6.45
Arginin	10	31.6	6.8
Kallikrein	6	30.6	5.1
Toplam	18	31.4	6.1

Şekil 1: Uygulanan tedavi sonucunda sabit kalan, azalan ve artan hareket oranları



Argininle tedavi edilen bir olguda sperm kalitesinde hiç değişme gözlenmezken, 2 olguda hareket oranında azalma gözlemlendi. İndometasinle tedavi edilenlerden 3'ünde hiç etki görülmedi; 2'sinde ise harekette düşme oldu.

Diğerlerinde artış vardı. Kallikrein kullanan 6 olguda ise değişme olmayan, hareket düşüşü ve artışı olan olgular birbirine eşitti. Tedavi sonucu sperm hareketinde meydana gelen değişiklik oranları şekil 1'de örlmektedir

Tablo 2: Tedaviden önce ve sonra sperm sayı ve hareketlerinde meydana gelen değişiklikler ve gebelik durumları (sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir)

uygulanan tedavi	Arginin 10 gr/g	İndometasin 75mg/g	Kallikrein 100 KÜ/g
tedaviden önce			
sayı mil./ml.	18.3+13.2	18.6+11.1	12.0+ 7.2
ortalama % A	19.1+14.8	30.0+ 9.7	22.5+15.2
hareket % B	22.0+13.6	23.1+11.3	22.0+10.9
tedaviden sonra			
sayı mil./ml.	17.9+11.6	20.0+10.1	13.3+ 9.1
ortalama % A	21.0+14.2	33.0+ 9.9	23.1+14.8
hareket % B	26.0+14.1	26.1+11.5	24.0+11.2
gebelik	2	0	0

Tedaviden önce ve sonra yapılan spermiogram sonuçlarının ortalaması tablo 2'de verilmiştir. Sperm sayılarında anlamlı bir değişme gözlenmemiştir. İndometasin ve kallikrein kullanan grupta ortalama sperm sayısında minimal bir artış olurken, arginin kullanan grupta aksine minimal bir düşüş olmuştur. Sperm hareketlerinde genelde bir artış görülmüştür. Ancak en fazla artış % 20'yi ancak bulmaktadır. Arginin tedavisinde hem A grubu hem B grubu hareket aynı derecede artmaktadır. İndometasin tedavisinde de aynı şekilde her iki hareket ortalamasında artış görülmektedir. Kallikreinle tedavi edilen hastalarda A grubu hareket hemen hemen sabit kalırken, B grubu hareket artmıştır. Ancak bu artış daha düşük orandadır.

Argininle tedavi edilen grupta biri 2., diğeri 4. ayda olmak üzere 2 olguda gebelik elde edilirken indometasin ve kallikrein alan hastalarda gebelik bildirilmedi.

TARTIŞMA

Prostoglandin inhibitörlerinin infertilite tedavisinde kullanılışı henüz deneysel düzeydedir (7). Barkay ve arkadaşları (1) çeşitli dozlarda indometasinle yaptıkları çalışmalarında

günde 75 mg. doz uygulaması ile, bundan daha düşük ve daha yüksek dozlara göre çok daha iyi sonuçlar bildirdiler ve teröpetik bir etki aralığının varlığını savundular. Buna karşın biz indometasin ile sperm sayısında bir artış elde edemedik. Hareket artışı ise nitelikten çok hareketli sperm sayısında oldu. Bu durum, direk olarak sperm hareketini inhibe eden prostoglandin etkisinin kalkması ve dolaylı olarak ta indometasinin siklik adenozin monofosfatta meydana getirdiği artışla açıklanabilir.

İndometasin tedavisi ile gebelik elde edemedik. Barkay ve ark. (1), gebeliklerin 10 ile 16. haftalarda oluştuğunu bildirmişlerdir. Bizim İndometasinle gebelik elde edemeyişimiz, hastalarımızın hepsini 3 aydan fazla takip edemeyişimize bağlanabilir.

Argininle yapılan infertilite tedavisinde çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Genellikle başarısız tedavilerde 1-2 gr/gün kullanılmıştır. 10-20 gr/gün argininle yapılan tedavilerde % 30 başarı bildirilmektedir (4). Biz çalışmamızda 10 gr/gün kullandık. Bir amino asit olan L-arginin hidroklorit, metabolizmayı ve spermatogenez artırırken, arginin fosforik asit olarak, normal sperm hareketinde enerji kaynağı olan adenozin trifosfat sentezine yardımcı olur. Çalışmamızda arginin, hem total hareketli sperm yüzdesini,

hem de hareket niteliğini artırmıştır. Schachter ve arkadaşları (4), olgularının % 23.6'sında sperm sayısı ve %38.7'sinde hareket artışı bildirmişlerdir. Bizim arginin uyguladığımız hastaların 7'sinde (% 70) sperm hareket artışı gözlenmiştir. Ancak gerek bu artış, gerek sperm sayısı değişiklikleri, hastaların çoğunu oligo ve astenospermi düzeyinin üzerine çıkaracak kadar olmamıştır. Gerçi toplam harekette artış % 7, hareket niteliğindeki artış % 4 gibi küçük rakamlarla ifade edilmekte ise de, sınırlı sürede 2 gebelik elde edilmiştir (% 20). Uzun süreli tedavi ve takipte gebelik sayısının artması beklenilebilir. Semen sıvısında arginin tayını yapılarak, arginin düzeyi düşük vakalarda bu tedavi ile daha iyi sonuçlar elde edilebilir.

Kallikrein, kininlerin salınmasını sağlayan bir enzimdir. Biyolojik aktif polipeptit olan kininler damar permeabilitesini artırır, düz kas kontraksiyonu sağlar ve membran glikoz transportunu düzenler. Ayrıca sperm motilitesini artırdığı da gösterilmiştir (5). Genellikle 100-600 ünite/gün dozda kullanılır. Ancak bazı araştırmacılar sperm motilitesini artırdığını savunurken, bir grup ise sadece sayı üzerine etki ettiği görüşündedir (5,7). Müftüoğlu ve arkadaşları (3) kallikrein+arginin ve kallikrein+mestrolon kombinasyonlarıyla oldukça iyi sonuçlar elde etmişlerdir. Göğüş ve arkadaşları (2) ise kallikreinle tedavi ettikleri hastaların sadece % 7.44'ünün spermogramında düzelme gördüklerini bildirmişler ve kaynaklardaki % 50'nin üzerinde bildirilen artışla kıyaslandığında bu düşük oranı kallikrein dozunun düşük (100 KÜ) oluşuna bağlamışlardır.

Kallikrein tedavisi uygulanan gruptaki vaka sayısının düşük olması çok sağlıklı bilgiler elde etmemizi engelliyorsa da, 6 hastanın 2'sinde sperm hareket artışı gözlenmiştir. Ortalama sperm sayısında ise 1.3 milyonluk bir artış görüldü. Ne yazık ki pahalı bir preparat olması nedeniyle biz de hastalarımızı 100 KÜ/gün dozla tedavi ettik. Kaynaklarda bildirilen yüksek dozlara çıkılması ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceğini sanıyoruz. Ancak indometasin ve arginine bir üstünlüğü olmadığı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Barkay, J., Kerpel, S.H., Ben-ezra, S., Gordon, S., Zucherman, H.: The prosoglandin inhibitor effect of antiinflammatory drugs in the therapy of male infertility. *Fertility and Sterility* 42: 406-411, 1984.
- 2- Müftüoğlu, Z., Bedük, Y.: İdiopatik oligonekrospermili hastalarda uygulanan medikal tedavilerin karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 15: 149-161, 1989.
- 3- Göğüş, O., Müftüoğlu, Y.Z., Bedük, Y., Aydar, A.R., Şafak, M.: Sperm sayısı ve motilitesi üzerine kallikrein tedavisinin etkisi. *Ankara Tıp Bülteni* 10: 185-192, 1988.
- 4- Schachter, J., Goldman, A., Zukerman, Z.: Treatment of oligospermia with the amino acid arginine. *J. Urol.* 110: 311-317, 1973.
- 5- Schill, W.B.: Caffein- and kallikrein - induced stimulation of human sperm motility: A comparative study. *Andrologia* 7: 229-236, 1975.
- 6- Sharlip, I.D.: Clinical andrology. In: *General Urology* edited by Smith R.D. 11th ed. Lange Med. Publications, California pp: 609-630, 1984.
- 7- Sigman, M., Vance, M.L.: Medical treatment of idiopathic infertility *Urologic Clinics of North Amer.* 14: 459-464, 1987.