

KABAKULAK ORŞİTİNDE İNTERFERON TEDAVİSİ: KLASİK TEDAVİ YÖNTEMLERİYLE KARŞILAŞTIRMA

INTERFERON THERAPY IN MUMPS ORCHITIS: COMPARISON WITH CLASSIC THERAPY PROCEDURE

BAYKAL, V.K., ŞAHİN, C., BAŞHEKİM, Ç., ÖZBİLEK, B., İŞERİ, C., ERDEN, D.

ÖZET

Kabakulak orşiti, puberte sonrası kabakulak geçiren erkeklerde en sık karşılaşılan komplikasyondur. Testiküler atrofi riski ve buna bağlı gelişebilecek sterilite, en tehlikeli yönüdür. Kabakulak orşitinde nedene yönelik tedavi henüz yoktur, daha çok semptomatik ve ampirik tedaviler uygulanmaktadır.

1991 - 1994 yılları arasında kliniğimize başvuran 6 kabakulak orşiti olgusuna: skrotal elevasyon, analjezik-antiinflamatuar ilaçlar ve yüksek doz östrojen tedavisi (Diethylstilbesterol 5 mg/gün) uygulandı. 1994 yılından sonra başvuran 4 olguya ise interferon (IFN) α 2B (2x1.5 milyon ünite/gün) tedavisi uyguladık. Olguların tamamı erişkin ve unilateraldi. Her iki grup hasta en az 6 ay (6 ay - 1 yıl) süreyle takip edildi.

Sonuçlar semptomlardaki düzelme hızı ve testiküler atrofi yönünden karşılaştırıldı. Sistemik IFN tedavisi semptom ve bulguların hızla gerilemesinde oldukça etkiliydi. Klasik tedavide iki hastada testiküler atrofi gelişirken, IFN tedavisi alanların hiçbirinde atrofi gelişmedi.

SUMMARY

Orchitis is the most common complication of the mumps infection in adolescent males. The most important consequence is testicular atrophy which results in sterility. Curative treatments being not available for the disease, the actual treatment is usually symptomatic and empiric.

Between 1991 - 1994, six patients with mumps orchitis were treated with scrotal elevation, anti-inflammatory drugs and high dose estrogen (Diethylstilbesterol 5 mg/day). After 1994, four patients with mumps orchitis received systemic treatment with IFN α 2B (2x1.5 million U/day). All patients were adult and had unilateral mumps orchitis. Both groups were followed for at least 6 months (6-12 months).

Outcomes were compared according to the improvements in the symptoms and development of atrophy. Systemic IFN treatment appeared to be highly effective in the improvement of the symptoms and signs, because testicular atrophy developed in two patients having had classic therapy, while no atrophy was noted in patients treated by IFN α 2B.

ANAHTAR KELİMELER: Kabakulak, orşit, testiküler atrofi.

KEY WORDS: Mumps, orchitis, testicular atrophy.

GİRİŞ

Kabakulak, parotis bezinin virütik bir enfeksiyonudur. Etkeni, paramiksovirus grubundan olan bir RNA virüsüdür. Bulaşıcılığı oldukça yüksektir. Puberte öncesi semptomlar parotis bezine sınırlı iken, puberte sonrası gelişebilecek bir orşit komplikasyonu ile de kendisini gösterebilir. Yapılan çalışmalarda puberte sonrası orşit gelişimi %5-37 oranında saptanmıştır. Bunların da %16 ile 65'i bilateraldir (1). Unilateral ve bilateral olgularda testiküler atrofi gelişme oranı %40-70 olarak bildirilmektedir. Yine bu olgularda %37-87 oranlarında sterilite ile karşılaşmaktadır. Klasik yöntemlerle tedavi edilen olgularda testiküler atrofi önlenese bile %12-30 oranında sterilite kaçınılmazdır (2).

IFN'lar antiviral etkileri ile nedene yönelik tedavide rol alabilirler. Bu amaçla 1994 yılından önce klasik tedaviye aldığımız 6 olgunun retrospektif sonuçları, IFN uyguladığımız 4 olgudaki prospektif sonuçlarla karşılaştırıldı. Kriter olarak semptom ve bulgulardaki remisyon hızı ile testiküler atrofi gelişme oranı alındı.

MATERYAL VE METOD

Son 2 yıl içerisinde karşılaşılan ve yaşları 16 ile 23 (ortalama 21) arasında değişen 4 kabakulak orşitli olgu, IFN α 2B'nin klinik semptom ve bulgular üzerine olan etkisi araştırılmak üzere prospektif olarak değerlendirildi. Bu sonuçları, daha iyi yorum yapabilmek için 1994 yılından önce klasik tedavi uygulanan 6 olgunun retrospektif sonuçları ile karşılaştırdık. Her iki grubu oluşturan 10 olguda da tek taraflı kabakulak orşiti söz konusuydu. İlk 6 olguda, kliniğimizde rutin olarak uyguladığımız yatak istirahati, skrotal elevasyon, analjezik-antiinflamatuvar tedavi ile birlikte 7 gün süre ile günde 5 mg dietilstilbestrol (DES) uygulandı. Son 4 olguda ise 7 gün süre ile IFN α 2B, 2x1.5 milyon ünit/gün subkutan olarak kullanıldı. Ek olarak başka bir tedavi verilmedi. Her iki grupta da ilk günden itibaren ağrı, kızarıklık hassasiyet, testisteki şişme gibi klinik semptom ve bulgular günlük olarak kaydedilerek tedaviye yanıt incelendi. IFN uygulanan hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 7. günleri ile altıncı ayda renkli dopler ultrasonografi (RDUS) ile testiküler kanlanma ile birlikte testis

volümleri tesbit edildi. Volümler; elipsoid hacim formülü ($V = A \times B \times C \times 0.532$) ile hesaplandı. Diğer grupta ise tedavi öncesi ve tedavinin bitiminde ultrasonografik bulgular ve volümler kayıt edildi. Olguların hiçbirinde etken virüse yönelik serolojik test yapılmadı. Tedavi öncesi ve sonrasında böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, periferik yayma, idrar analizi ve kültürü yapıldı.

SONUÇLAR

Olguların tamamında, testisin şişmesinden 3 ile 7 gün (ortalama 4.5 gün) önce geçirilmiş kabakulak öyküsü vardı. Tüm olgular; testiküler ağrı, şişme ve hassasiyet yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenede ilgili tarafta skrotal ödem kızarıklık, hassasiyet ve testiste büyüme saptandı. Geleneksel tedavi grubunda ağrı, hassasiyet, kızarıklık ve ateş gibi semptom ve bulgular 3 ile 8 gün (ortalama 6 gün) içinde gerilerken testiküler şişliğin kaybı 8-15. günlerde gerçekleşmiştir.

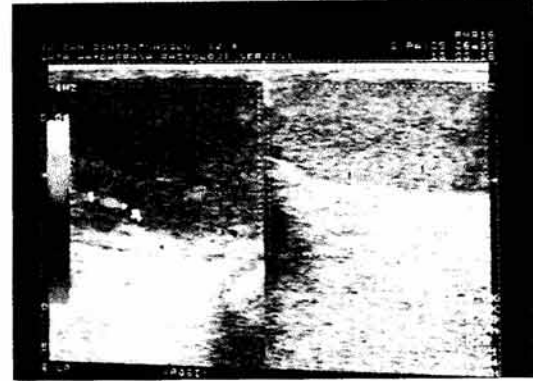
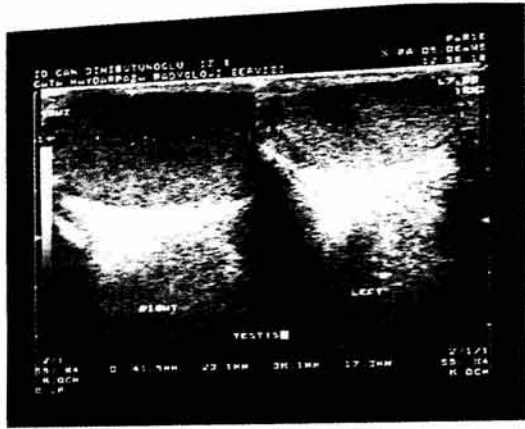
IFN grubunda ise aynı semptomlarda 2 ile 4 gün (ortalama 3 gün) içinde tam bir remisyon sağlandı. Testiküler şişlik bu grupta tedavinin ikinci gününden itibaren belirgin olarak azalarak yedinci günde kayboldu (Resim 2). Altıncı ayda yapılan kontrollerde klasik tedavi uygulanan olgulardan sadece dördünde testis volümleri normal bulunurken 2 olguda ikinci ayda başlayan atrofiye gidiş, 6. ay kontrollerinde tam atrofi olarak belirlendi (Tablo I).

Bu olgularda tedavi öncesi yapılan RDUS'de; testis boyutlarında, cilt kalınlığında, epididim ve testis vaskülezasyonunda belirgin artma, ekoje-

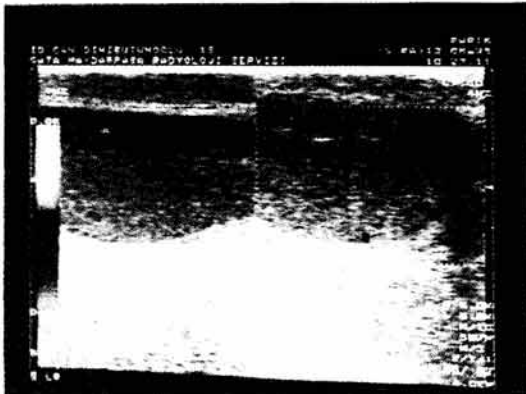
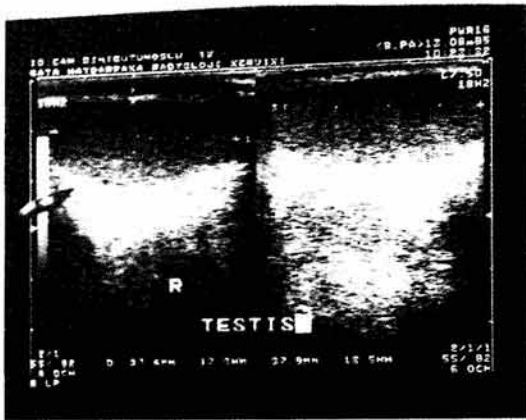
Tablo I: Klasik tedavi alan olgularda tedavi öncesi ve sonrası testis volümleri.

Olgu	Yaş	Testiküler volüm (ml.)	
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
1	21	19	18
2	22	24	19
3	17	22	6*
4	23	25	21
5	20	22	5*
6	21	26	20

(*) Klasik tedavi sonrası testiküler atrofi gelişen olgular.



Resim 1: (IFN tedavisi öncesi) Sağ testis sola göre büyümüş, ekojenitesi azalmış, vaskülezasyonunda belirgin ortma oluşmuş.



Resim 2: (IFN tedavisinin 7. günü) Her iki testisin büyüklük, ekojeniteleri vaskülezasyonları normale dönmüştür.

nitede diffüz azalma, arterlerde düşük rezistans örneği, venlerde spontan venöz dönüş saptandı. Klasik orşitin ultrasonografik bulgularından farklı olarak hiçbir olguda reaktif hidrosel tesbit edilmedi (Resim 1). Tedavinin 3. gününde bu ultrasonik bulgularda belirgin düzelme, 7. gününde ise tam bir düzelme saptandı (Resim 2).

TARTIŞMA

Postpubertal kabakulak orşitine bağlı sterilite, unilateral ve bilateral olgularda %30-87 oranında değişir (2,3). Günümüze kadar testiküler atrofi ve buna bağlı gelişen steriliteyi önlemeye yönelik değişik tedavi şekilleri uygulanmıştır. Tunika vaginalis proprianın ve tunika albugineanın insizyonu ile testiküler atrofisinin %95 oranında korunabildiğinin bildirilmesine karşılık, yine de bu olgularda %12-30 oranında sterilite ile karşılaşıldığı rapor edilmektedir (2). Antiinflamatuvar ilaçlar ve steroidler de bu amaçla kullanılan diğer tedavi şekilleridir. Ancak kabakulak orşitine bağlı testiküler hasarı önlemek mümkün olmamıştır. Kabakulak orşitinde gelişen minimal hücresel hasar, artan intratestiküler basınca bağlı olarak testiküler atrofi ile sonuçlanır. Ötrojenler, ajan spesifik olmasa da testisi basınç atrofisinden koruduğu gerekçesiyle ampirik olarak uygulanmaktadır (3). Biz de ilk 6 olguda antiinflamatuvar ajanlarla yapılan destekleyici tedavinin yanı sıra, 7 gün süre ile günde 5 mg DES'ü parenteral olarak uyguladık. Ağrı ve kızarıklığın azalması en erken üçüncü günde başladı ve ortalama bir hafta içinde kayboldu. Şişlik ise 8-15. günlerde kayboldu. uzun dönem takipte 6 olgunun ikisinde testiküler atrofi gelişti. Bu olgularda 2. aydaki kontrolde belirlenen belirgin volüm azalması, altıncı ay kontrollerinde tam atrofi ile sonuçlandı. Olguların tamamının tek taraflı olması, karşı testisin muayenede normal olması, orşit öncesi spermogramlarının olmaması nedeniyle hiçbir olguda hastalığın ve yapılan tedavinin fertilitate etkisi araştırılmadı.

IFN'lar; vücudun mikrop, tümör ve antijen gibi yabancı maddelere karşı savunmasında görev alırlar. Bu görevlerini antitümör, antiviral, antibakteryal, immünomodülatör etkileri ile yaparlar. Epitel hücreleri, fibroblastlar, lenfositler ve makrofajlar tarafından salınırlar. Klinikte en çok hairy cell lösemi, kondüloma akümülatata, kaposi sar-

Tablo II: İnterferon tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası testis volümleri.

Olgu	Yaş	Testiküler volüm (ml.)	
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
1	21	22	18
2	22	25	20
3	16	20	17
4	23	23	21

komu, AIDS, non-A, non-B hepatit ve kronik granümatöz hastalıklarda kullanılmaktadır (4). IFN'ların kabakulak orşitinde kullanımı ve sonuçlarına ait yayınlar son derece sınırlıdır. Literatürde bilateral kabakulak orşitinde kullanılmıştır (2). Kabakulak orşitinde kullanımı antiviral etkilerinden dolayıdır. Viral replikasyon, hedef hücreye ilk temastan başlayarak matür vironların salınımına kadar devam eden basamaklardan oluşur. IFN'lar, bu basamakların birçoğu üzerinde etkili olabilmektedir. Bununla birlikte asıl antiviral etki, viral genomun virüs spesifik proteinlerine translayonu üzerinde olmaktadır. Kabakulak virüsünün replikasyonu transkriptaz enziminin aracılığı ile olduğundan IFN tedavisinin faydalı olacağı düşünülmektedir (4). Testis dokusunun virüsle direkt teması, parankim içerisinde ciddi inflamatuvar ödeme, interstisyumda perivasküler lenfositik infiltrasyona ve seminifer tüplerde ayrılmaya neden olmaktadır. Tunika albuginea, artmış intratestiküler basıncı karşı direnç oluşturur. Bu basınç sonucu seminifer tüplerde nekroz gelişerek %40-70 olguda testiküler atrofi yerleşir (2,5,6). IFN tedavisi, bilinen bu antiviral etkileri nedeniyle başvuran son 4 olguya uygulandı. Hastaların başvurduğu ilk günden itibaren 7 gün süre ile günde iki kez 1.5 milyon ünite/ml subkutan olarak verildi. Hastaları testiküler volüm, semptom ve bulguların remisyonu açısından izledik. 4 olguda da özellikle ağrı ve şişlik gibi semptom ve bulgular ikinci günde belirgin olarak azalmaya başladı ve sonraki dört günde klinik olarak tam remisyona görüldü. Başlangıçta ödemden dolayı testislerin belirgin olarak artmış hacimleri, tedavi bitiminde normal hacimlerine döndü. En erken 6. ay kontrollerinde 4 olguda da testiküler atrofi saptanmadı (Tablo II).

Bir olguda ilk doz uygulaması sırasında subfebril ateş, üşüme, titreme gibi flu-like semptomları oldu. Bu semptomlar parasetamol ile giderildi. Bunun haricinde bir komplikasyonla karşılaşmadık. Bu hızlı klinik düzelmeyi, tedavi sırasında yapılan RDUS'de desteklenilmediği (Resim 2).

Literatürde bilateral kabakulak orşitli 4 olguda IFN kullanılmış ve takipte hiçbir olguda testiküler atrofi görülmemiş. Hastaların tamamında sperm parametreleri normal bulunmuş (2). Olguların bilateral olması nedeniyle, IFN'ların testiküler atrofiyi önlemesinin yanısıra, sperm para-

metrelerinin normal değerlerinin korunmasında etkili olduğu söylenebilir. Kendi olgularımızda tek taraflı tutulmadan ve karşı testisin normal olmasından dolayı sperm parametrelerine etkisini yorumlamak zor olduğundan hastalar bu yönleriyle irdelenmediler. Bu yetersiz olgu sayımız ile kabakulak orşitinde sistemik IFN tedavisinin testiküler atrofinin önlenmesinde etkili olduğunu söyleyemeyiz, ancak bu tedaviyi uyguladığımız hastaların hiçbirinde atrofi görülmediğini söyleyebiliriz. Diğer testisin normal olduğu tek taraflı orşit vakalarında gerek semptom ve bulguların çok kısa sürede gerilemesi, gerekse atrofiyi önlemesi bakımından klasik tedaviye karşı oldukça başarılı fakat pahalı bir alternatiftir. Ancak bilateral kabakulak orşiti olgularında sterilite riskinin çok yüksek olması nedeniyle IFN tedavisinin öncelikle tercih edilmesi gerektiğini düşünmekle beraber, bu konuda randomize karşılaştırmalı ve çok olgulu çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1) **Adammopoulos, D.A., Lawrence, D.M., Vassilopoulos, P. at all:** Pituitary - testicular interrelationships in mumps orchitis and other viral infections. *Brit. Med. J.*, 1: 1177, 1978.
- 2) **Klaus, H.J., Erpenbach:** Systemic treatment with interferon alpha 2B: An effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. *J. of Urol.* 146: 54-56, 1991.
- 3) **Tanago, E.A., McAninch, J.W.,** Smith's General Urology Appleton and Lange, pp: 230-231, 1992.
- 4) **Baron, S., Tying, S.K., Fleischmann, W.R., Copenhaver, D.W., Klimpel, G.L.:** The Interferons: Mechanisms of action and clinical applications. *JAM.* 266: 1375-1381, 1991.
- 5) **Bartak, V.:** Sperm count, morphology and motility after unilateral mumps orchitis. *J. Repr. Fert.*, 13: 35, 1973.
- 6) **Wyngaarden, J.B., Smith, L.:** Cecil. Textbook of Medicine 18th edition pp: 1778-1780, W.B. Saunders Company, 1988.