

ERKEK İNFERTİLİTESİ TEDAVİSİNDE SON GÖRÜŞLER

Erol Özdliler*

Atıl Aktaş**

Orhan Göğüş***

Turhan Paşamehmetoğlu****

Her 100 aileden 10 u çocuksuz olup, bunların takriben % 40-50 si erkek sekse ait kusurlardan ileri gelmektedir (17). Erkek infertilitesine neden olan; Aspermi, azoospermi, şiddetli oligospermi (5 milyon/cc ye kadar), mutedil oligospermi (5-20 milyon/cc), nekrospermi (motilite oranının % 60 dan az olması) ve diğer motilite ve maturasyon bozukluğu gibi vakalarda etyolojik faktörler çok çeşitlidir (17). Bunların yarısında nedeni saptamak mümkünse de, geriye kalan yarısında spermatogenez ve motilite bozukluğunu izah edecek bir bulgu tesbiti bugünkü koşullarda olanak dışıdır. «İdiopatik erkek infertilitesi» olarak adlandırılan bu gruptaki hastaların tedavisinde, etyolojik faktör belli olmadığı için daima ampirik tedavi yöntemleri denenmekte ve değişik sonuçlar bildirilmektedir.

İmmünolojideki ilerlemeler, varikoselin önemi, Prolaktin'in spermatogenez üzerindeki etkisi ve çeşitli infeksiyonların rolü anlaşıldıkça, tedavi yönünden büyük bir problem olarak karşımızda duran idiyopatik grubun yüzde oranı da sevindirici bir şekilde % 50 den daha aşağı seviyelere düşmektedir.

Bu grupta, başarılı sonuçlarından bahsedilen her yeni tedavi yöntemine bütün dünya ilgi ile sarılmakta fakat zamanla geniş serilerde alınan neticeler ümit kırıcı olduğundan terkedilmektedir. Burada hastanın yeterli şekli'nde incelenmeden rastgele ve bilgisizce tedaviye alınması ise, konuyu tamamen içinden çıkılmaz bir duruma sokmaktadır.

Biz bu nedenle, endokrinopatisi olmayan ve bir etyolojik faktör tesbit edilemeyen idiyopatik grupta kullanılan tedavi yöntemlerini (cerrahi tedavi ve suni inseminasyon haricinde) literatürden yararlanarak der'lemeyi uygun bulduk. Bu arada kullanılan hormonların ve diğer ilaçların yapı, memleketimizdeki preparat isimlerini ve tatbik şekillerini belirtmeye gayret ettik.

* Ankara Tıp Fakültesi Üroloji Doçenti

** Hacettepe Tıp Fakültesi Üroloji Doçenti

*** Ankara Tıp Fakültesi Üroloji Profesörü

**** Ankara Tıp Fakültesi Üroloji Uzman Asistanı

Bu kısa girişten sonra konuyu üç bölüme ayırmak suretiyle takdim etmeyi uygun bulduk. Bunlar sırası ile erkek infertilitesinde :

- 1 — Hormonel tedavi
 - 3 — Varikoselin etkisi ve tedavi yöntemleri
 - 3 — Halen denenmekte ve geliştirilmekte olan diğer tıbbi tedavi yöntemleri,
- şeklinde olacaktır. Burada daha ziyade son görüşler tanıtılacak, klasik bilgilere yer verilmeyecek ve varikozel dışındaki cerrahi tedavi yöntemlerinden bahsedilmeyecektir.

HORMON TEDAVİLERİ

İnfertilite tedavisinde hormon preparatlarının kullanılması oldukça yaygın, fakat buna karşılık endikasyonları henüz kesin sınırlarda belirtilmemiş bir uygulama durumundadır. Fakat infertilitesindeki hormonal tedaviyi iki gruba ayırmak gerekir.

- 1 — İnfertilite ile müşterek spesifik endokrin bozuklukların tedavisi,
- 2 — Endokrin bir bozukluğu olmayan (idiopatik spermatogenez bozuklukları) hastalarda uygulanan hormonal tedavi.

Burada bizi ilgilendiren ikinci grup üzerinde durulacaktır.

Bu gruptaki hormonal tedavi dört bölüme ayrılır : 1 — Androjen tedavisi, 2 — Gonadotropik hormon tedavisi 3 — Tiroid hormonu ile tedavi, 4 — Pro-laktin inhibitörleri ile tedavi.

ANDROJEN TEDAVİSİ

Androjenlerin esasını testosteron teşkil eder. Ancak nisbeten güç erimesi ve kısa süreli bir etkiye sahip olması nedeniyle testosteron kendi başına tedavide kullanılmaya pek uygun değildir.

Testosteronun yağ asitleri ile esterleştirilmesi sonucu yağda yüksek konsantrasyonda eriyen, i.m. tatbik edilen ve bir depo etkisi gösteren bileşimleri ortaya çıkar. Depo etkisinin süresi yağ asidinin zincir uzunluğu oranında artış gösterir. Mevcut testosteron preparatları birkaç kimyasal bileşik halinde, yani yapıları az çok birbirinden farklı şekillerde bulunmaktadır. Bunlar :

- 1 — Testosteron propionate, 2 — Testosteron phenyl acetate, 3 — Testosteron propionate ile kombine edilmiş (Trilanden) şeklinde; propionate'ın süsteron Eumanthate'dır. Testosteron valerianate ve Testosteron undecylanate'ın Testratli etkisinden, undecylanate'ın depo etkisinden yararlanmak prensip olarak alınmıştır.

a — **Yüksek doz androjen tedavisi** : Rebound fenomeninden yararlanarak yapılan bir yöntemdir. Bu olaydan bazı oligospermi şekillerinin tedavisinde faydalanılmıştır (11,17).

Bu tip tedavi pek çok otör tarafından kullanılmış ve değişik sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle oligosperminin ağır şekillerinde böyle bir artış görülmediğinden, hatta başlangıca nazaran daha düşük değerler ya da azosperminin devamlı olarak kaldığı görüldüğünden, genel olarak bu tedavi metodunun muayyen bazı vakalara inhisar ettirilmesi kabul edilmiştir (17). Bu tedavi ancak; testis biopsilerinde fibrozis veya sklerozis göstermeyen ve her türlü tedavi metodu denenmiş olmasına rağmen cevap almamayan vakalarda son çare olarak başvurulması tavsiye edilen bir yöntemdir (17).

b — Düşük doz androjen tedavisi : (Oral androjen tedavisi)

Son yıllarda oral şekilleri daha çok kullanılmaktadır. Bunlar baş'ıca Methyltestosterone, Fluoxymesterone (Halotestin) ve Mesterolone (Proviron) dur. Methyltestosterone, sarılık ve karaciğer kanser yapması nedeniyle pek kullanılmamaktadır. Fluoxymesterone daha çok Amerika'da kullanılmaktadır. Bu preparatın 5 mg./günde 3-6 ay sonra rebound fenomeni yaptığı Urry ve Cockett tarafından bildirilmiştir (16). Bunlara karşılık Mesterolone hakkındaki yazılar bu preparatın yan etkilerinin çok az olduğunu göstermektedir. Mesterolone'un santral gonadotropinleri inhibe edici etkisi çok azdır. Günde 30-60 mg. lık dozda ve gayet uzun süreli uygulamada gonadotropin altında hiçbir azalma tesbit edilmemiştir (7). Önceleri günde 150 mg. kadar verildiğinde spermatogenezi inhibe etmediği bildirilmişse de (7), son çalışmalar günde 100 mg. lık dozlarda verildiğinde gonadotropik hormon sekresyonlarında supresyon meydana getirdiğini göstermiştir (7). Mesterolone oral yolla tam olarak emilir, karaciğerde gayet iyi tolare edilir. Günde 100 mg. a. kadar mesterolone uygulamasının sürrenal korteks fonksiyonu üzerine de bir etkisi olmamıştır (7).

Son zamanlarda oral androjenler özellikle motilite bozukluklarında kullanılmaktadır (17).

Brawn, sperm sayısı ve morfolojisi, iyi fakat motilitesi zayıf olan 58 subfertil erkek ile, ejakulat kalitesinde bozukluklar olan 35 vakalık iki grubu incelemiştir. Her iki gruba günde 20 mg. fluoxymesterone 6 hafta süre ile verilmiştir. Motilite 58 infertil hastadan 30 unda normal değere ulaşmıştır. Bu 30 vakanın 12 sinde tedaviden sonra motilite üç ay daha normal seviyede devam etmiştir. Diğer 35 vakalık seride tedaviden bir fayda görülmemiştir (1).

Urry ve Cockett. 40 hastaya düşük doz androjen tedavisi uygulamışlardır. Bu hastalarda 4-6 haftada motilite endeksi yükselmiştir. Buna ek olarak sperm sayı ve hacminde artma olmuştur. Bu otörlere göre fluoxymesterone'un Avrupa'daki muadili olan Mesterolone'da motiliteyi % 30 oranında arttırmaktadır (16).

Özet olarak fluoxymesterone ve Mesterolone düşük dozlarda motilite bozukluklarında etkili olmaktadır. Ancak fluoxymesterone 5 mg./günde 3-6 ay sonunda rebound fenomeni yapmaktadır. Buna karşılık Proviron (Mesterolone) yakın zama-

na kadar rebound yapmaz denilmişse de, son çalışmalar günde 100 mg. lık dozun rebound yaptığını göstermiştir. Bununla beraber proviron düşük dozlarda fluoxymesterone'a nazaran daha çok emniyetli ve başarılıdır (7).

GONADOTROPİN'LER

Hipofiz ön lobundaki bazofil hücrelerden salgılanan FSH, erkekte spermatogenezi, ICSH (LH) ise Leydig hücrelerinin gelişmesini ve testosteronun salgılanmasını düzenler.

1958 den beri gonadotropinlerin bilhassa kadınlarda ovulasyon üzerindeki etkileri araştırılmakta ve kadınlarda anovulasyonun gonadotropinlerle tedavisi başarılı olmaktadır. Buna karşılık erkeklerde azospermi ve oligospermide bu hormonlarla yapılan tedavi'ler kesin neticeler vermemektedir. Bu tedavi neticelerinin kesin olmamasının bir nedeni de, tedavi doz ve sürelerinin yeterli olmamasıdır. Anovulatuvar bir kadında bu hormonların dozu biyolojik ve kimyasal metodlarla ölçülebilmese mukabil erkeklerde henüz böye bir yöntem mevcut değildir. Buna ek olarak steroid biyosentezi ile sperm hücresi maturasyonu arasında da bir ilişki yoktur. Daha da fazlası idyopatik oligospermi etyolojisi de tam olarak belirsizdir.

Gonadotropik hormon uygulanabilmesi için :

- 1 — Fizik muayenede patolojik bulgu olmamalı. (Atrofik testis, epididimit, v.s.)
- 2 — Seks kromatini normal olmalı.
- 3 — Sistemik ve lokal enfeksiyon olmamalı.
- 4 — Testiste ağır histolojik defekt olmamalı (14).

İnfertil erkeklerde gonadotropin seviyelerinin durumun araştırmak maksadıyla (Urry, Dougherty ve Cockett) hastalarda FSH, LH, testosteron ve 17-ketosteroid tayinleri yapılarak bunların sperm konsantrasyonları ile arasındaki ilgi incelenmiştir (16). Spermatozoit konsantrasyonları 1 ml. de 10 milyondan daha az hastalarda FSH, LH artımı ve testosteron seviyesi düşük olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, bu hastalarda yalnızca spermatogenezin değil, leydig hücrelerinin de fonksiyonunun azaldığını gösterir. 17-ketosteroid seviyesi ile sperm sayısı arasında bir ilgi yoktur. Aynı işlemler oligospermililerde yapılmış ve yüksek değerler bulunmuştur (16).

Hunter ve Edmond 20 si azospermik 285 infertil şahsa, plazma FSH ve LH tayinleri yapmışlardır. 20 azospermik şahısta plazma FSH değerleri iki ayrı dağılım göstermiştir. FSH seviyesi 103 hastada sınırdan 7 vakada düşük bulunmuştur. Azospermililerde LH seviyeleri hafifçe yüksektir. 265 oligo ve normospermik şahısta plazma LH ve sperm sayısı ile FSH ve sperm sayısı arasında bir korrelasyon oldukça belirgin olarak tesbit edilmiştir. Testis biopsi örneklerinde şiddetli

histolojik defekt gösterenlerde ya sperm sayısı düşük ya da FSH yüksek bulunmuştur (4).

Görülyüorki azoo veya oligospermililerin çoğunda plazma FSH ve LH değerleri ekseriya normal veya normalden yüksek seviyelerdedir. Bunlarda yapılacak gonadotropin tedavisinden teorik olarak fayda beklenmemelidir.

Bunlar : Klinik olarak kullanı'an gonadotropinler

HPG - Human Pituitary Gn. (İnsan hipofiz ekstresinden)

HMG - Human Menopause Gn. (Menopoze kadın idrarından)

HCG - Human Chorionic Gn. (Gebe kadın idrarından)

PMS - Pregnant Mare Serum (Gebe kısırak serumundan)

şeklindedir.

HPG hem FSH hem de LH aktivitesine sahiptir. İnsan hipofizinden elde edildiği için böyle numunenin azlığından dolayı ticari olarak kullanılması zordur (10).

İdrar tarafından gonadotropinlerin atılması 1949 da Donini ve Montezemolo tarafından ortaya konulmuş, bu noktadan hareket edilerek aynı yöntem bu hormonların idrardan elde edilmesi için kullanılmıştır. Humegon ve Pergonal bunlara örnektir. Humegon (Organon) 75 IU FSH ve 75 IU LH aktivitesindedir. 1973 de Cutter laboratuvarı tarafından piyasaya sürülen Pergonal da aynı aktiviteyi kapsar.

Gebe kadın idrarından elde edilen korionik gonadotropinlerden Pregnyl, Pysex, Follutein ve predalon vardır. Bunlar tamamen LH aktivitesi gösterirler.

Gebe kısırakların serumundan da son yıl'arda gonadotropin elde edilmiştir. Bunlar arasında, Anteron, Antex, Gestyl ve Predalon-S vardır. Daha çok LH ve daha az FSH aktivitesi gösterirler. Serumdan elde edildikleri için antikor yapma özelliği vardır. Bu nedenle üç aydan fazla kullanılmamaları tavsiye edilmektedir (10).

Gonadotropik hormon preparatlarının hepsi sadece FSH ve LH aktivitesine sahip değildir. Bazıları daha fazla FSH ve bazıları daha fazla LH ktivitesi gösterirler. Zira saf preparatları henüz elde edilmemiştir.

GONADOTROPİN'LERİN KLİNİKTE KULLANILIŞI

A— HUMAN MENOPOUSE GONADOTROPİN

Schirren'e göre HMG endikasyonu çok geniş değildir. Zira aşağıdaki hususların yerine getirilmesi gerekir :

1 — Tüp çapı daralmış olmalı, tüplerin lümeninde sertoli, spermatogonia ve spermatositler bulunmalı, yani spermatogenetik arrest olmalıdır.

2 — İdrarda gonadotropin itrahi azalmış olmalıdır.

Bu faktörlerden biri eksik olursa başarı şansı çok düşüktür (14).

Bu grup hormonlardan Humegon ve Pergonal vardır. Bunlardaha çok oligospermilerde kullanılmıştır. Bütün gonadotropinler içinde en çok kullanılan Humegon'dur. Bu preparat daha çok tübüler yetmezlikte verilmelidir (10).

Staland, 5 vakada 75 IU FSH aktiviteli Humegon'dan haftada iki defa olmak üzere üç ay süre ile kullanmıştır. Bir vakada başarılı olmuş, sperm sayısı tedaviden sonra tekrar düşme göstermiştir (15).

Diğer yandan, 1 cc. de 10 milyondan az spermatozoit ihtiva eden oligospermilerde ortalama 1-5 ay süre ile HMG tedavisi yapan çeşitli otörlerin bulguları toplanıp değerlendirildiğinde, 63 vakadan 12 sinde bu değerler 11-20 milyona, 11 inde 30 milyondan yüksek değerlere erişmiş olmakla beraber, gebelik ancak dört vakada (% 3,1) görülmüştür.

Orta derecede (10-20 milyon/cc.) ki oligospermili 78 vakada çeşit'i otörler tarafından 3-4 ay süre ile yapılan HMG tatbikatından sonra ise; % 50,3 ünde 30 milyon/cc. gibi bariz düzelme ve % 2 3ünde gebelik saptanmıştır (10).

Verilen rakamlar daha çok Avrupalı otörlere aittir.

Amerika'da daha çok tercih edilen Pergonal. gayet az vakada uygulandığından fazla bir fikir vermemektedir. Pergonal oldukça pahalıdır ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Bakanlığı piyasada kullanılmasına henüz izin vermemiştir.

Orta derecedeki oligospermiler hariç tutulursa, ağır oligospermilerde ve azospermilerde HMG nin netice'eri pek başarılı değildir.

B— KORYONİK GONADOTROPİNLER :

Gebe kadınların idrarlarından elde edilirler. Kuvvetli LH aktivitesi gösterir, idrarla atılırlar. Antikor yapma özelliği yoktur.

Normal insanda yüksek doz HCG vermekle, eksojen androjen verildiğinde ejakulat ve testiste elde edi'en bulgulara benzer neticeler alınmıştır (9).

Donner ve arkadaşları 10 oligospermik hastada, haftada 4000 IU HCG 1,5-2 ay süre ile uygulamışlar ve 9 vakada iyi netice almışlardır. Bazı otörler ise aksine haftada 15000 IU olmak üzere toplam 60-180 bin IU gibi yüksek dozlar kullanmışlar ve 20 oligospermiliden 12 sinde çok iyi netice'ler almışlardır (9).

Son zamanlarda Futterweit ve Sabrero 27 oligospermi vakasında haftada 10-15000 IU HCG'i 9 hafta süre ile uygulamışlar, 15 hastada sperm kalite ve sayısında belrigin gelişme olmuş, 7 hastada motilitede iyileşme tesbit edilmiştir (9).

HMG + HCG KOMBİNE TEDAVİSİ

İnfertilitenin hormonla tedavisinde HMG ile HCG kombinasyonu birçok otör taraftndan değişik doz ve süre'lerde uygulanmıştır.

Lunenfeld'e göre, HMG'e ek olarak HCG leri, ejakulatı 1 ml. den az olan ve Leydig hücre proliferasyonu geri kalmış vakalarda verilmelidir (8).

HMG ve HCG'nin AZOOSPERMİK ERKEKLERDEKİ ETKİLERİ

Pasetto 1965 de ve Joel 1966 da azoospermili hastalarda (ki bu hastaların tedaviden önceki testis biopsilerinde spermatogonial hücreler götülmüştür) HMG ve HCG tedavisinden sonra tam olarak gonadal olgunlaşma sağladıklarını bildirmişlerdir (10).

Lunenfeld ve arkadaşları 1967 de HMG + HCG'yi 6 azoospermik hastada kullanmış, tedavi 80-144 gün sürmüş ve bütün hastaların ejakulatında canlı spermatozoit tesbit edilmiştir. 3 hastada fertilizasyon olmuştur (8).

1965-1975 yılları arasında 10 otör tarafından HMG + HCG kombinasyonu toplam 113 azoospermilide kullanılmış, 57 (% 50,8) vakada tam gonadal matürasyon elde edilmiştir.

HMG + HCG KOMBİNASYONUNUN OLİGOSPERMİK ERKEKLERDEKİ ETKİSİ

Rosenberg 98 ağır oligospermi vakasından (10 milyondan az) 22 sini bu tedavi ile orta derecede oligospermi haline getirmiştir. 17 vakada ise 30 milyon ml. sayıya ulaşmıştır. 87 orta derecede oligospermisi olandan 44'ü 30 milyondan daha fazla bir sayıya ulaşmıştır (10).

Değişik otörler tarafından toplam 35 ağır oligospermilide HMG + HCG kombine tedavisi ortalama 3-4 ay uygulanmış, 11 vakada (% 48,5) sperm sayısı 20 milyon/cc.ye, 6 vakada 30 milyon/cc. ye çıkmış, 5 vakada gebelik meydana gelmiştir.

Yine değişik otörler tarafından 14 vakada HMG + HCG kombinasyonu ortalama 3-4 ay süre ile kullanılmış ve 7 vakada (% 50) sperm sayısı 30 milyonun üzerine çıkmıştır (10).

Schellen, normal veya düşük gonadotropin itrahi olan 25 oligospermili hastaya Humegon + Pregnyl kombinasyonu uygulanmıştır. Haftada 3 defa 75 IU FSH ve 200 IU LH 6 hafta süre ile verilmiştir. 25 hastanın 13 ünde (+) netice alınmıştır (% 52). 5 vakada gebelik meydana gelmiştir (12)

Görüldüğü gibi HMG + HCG kombine tedavisi, diğer tedavi yöntemlerinde olduğu gibi oligospermililerde daha başarılı neticeler vermektedir.

III — TIROİD HORMONU İLE TEDAVİ :

Tiroid hormonu oligospermide ve özellikle astenospermide kullanılmıştır. Ancak tiroid fonksiyonları normal şahıslarda sperm kalite ve sayısını düzeltmek

bir yana daha çok bozduğu tesbit edildiğinden, infertilite tedavisinde artık hiç kullanılmamaktadır (17).

VARİKOSEL VE İNFERTİLİTE

Genel popülasyonda varikosele insidansı orta'ama % 15-20 olarak kabul edilir. İnfertilite kliniklerine müracaat eden infertil erkeklerin ise ortalama % 25-30 unda varikosele saptanmıştır (17).

Varikosele nasıl ve ne şekilde infertiliteye neden olduğu kesin olarak belirlenmiş değil ise de, spermatogenez bozduğu bir gerçektir. Bu durumdaki erkek infertilitesinde problemin çözümü için sol V. spermatica'nın, sağ testis venleri ile olan çapraz anastomozlarının üzerindeki bir seviyeden bağlanması gerekmektedir. Bu nokta; cerrahi olarak asgari iç kasık halkası hizası veya daha üzerindeki bir düzeye isabet eder. Bu seviyeden bağlandıktan sonra, testisin venöz akımı eksternal spermatic ve Ductus deferens venleri ile olur. Tedavi tamamlanmış demektir.

Cerrahi tedavide ana problem; V. renalisten skrotal dolaşıma retrograd kan akımının önlenmesi olup, bu nedenle hiçbir dal bırakmadan bütün V. spermatica'nın tek damar haline dönüştüğü inguinal kanalın yukarısından bağlamak olmalıdır. Bu esasa dayalı iki cerrahi metod belirtilmiştir. Bunlar : 1-Ivanishevich,

2 — Palamo yöntemleridir.

Belirgin varikosele olan kişilerde yukarı bağlama metodlarından birisinin kullanılması halinde spermatozoid sayısında ve motilitede ortalama olarak % 42-53 oranında bir düzelme görülmektedir (17).

V. spermatica interna'nın ligasyonundan sonra sürrenal metabolitleri testislerdeki gaz diffüzyonu ve ejakulat analizinden elde edilen bulgular, postoperatif sonuçlara daha açıklık getirecektir.

Postoperatif devrede iyileşme; önce motilitede, daha sonra morfoloji ve en sonra total sayıda olur. Yüksek V. spermatica ligasyonu % 71 vakada ejakulat karakterlerini düzeltir ve % 55 vakada gebelik ile sonuçlanır (17). V. spermatica ligasyonu yapılan erkeklerin % 50 si iki sene içinde baba olmuşlardır. Çeşitli bildirilerde ligasyondan sonra % 50-85 inin ejakulat parametrelerinde düzelme, % 24-55 inde gebelik tesbit edilmiştir (17).

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE HALEN DENENMEKTE VE GELİŞTİRİLMEKTE OLAN DİĞER TIBBİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ :

1 — PROTAGLANDİN'ler : Prostaglandinler, erkek genital sisteminin hemen hemen her yerinden salgılanıp, en çok vezikula seminalis ve prostatda bulunur. Fertilite ile ilgisi henüz tam olarak aydınlanmamış ise de, vezikula seminalis sekresyonundaki prostaglandin seviyesinin düşük olduğu vakalarda konsepsiyonun yeterli olmadığı belirtilmiştir (3). Epididimis ve Ductus deferenslerden salgılanan prostaglandin en etkili olup, motilitede büyük rol oynar (3). Bunlardan salgıla-

nan ve etkili olan prostaglandinler El ve F türlerinden ibaret olup, halen deneme safhasındadır.

2 — ENFEKSİYONLAR : PPLO (Pleuro-Pneumo-like organism) grubundaki mikoplazmaların bilhassa T suşlarının spermatozoidler üzerine yapışması sonucunda motilite, hatta sayı bozukluklarına yol açarak infertiliteden sorumlu olduğu çeşitli otörler tarafından tespit edilmiştir (6). Bunların tedavilerinden sonra ortalama olarak % 30 unda gebeliğin husule geldiği belirtilmiş ise de fertil erkeklerde dahi hemen hemen infertil gruptakine yakın bir oranda aynı mikoplazmaların tesbit edilmesi, yukarıdaki bulguları şüpheli kılmıştır. Buna rağmen motilite bozukluğu olan infertil erkeklerde mikoplazma kültürleri yapılmalı, bu imkânın olmadığı halde ise ampirik olarak Erytrocin, Doxycycline ve Tetracycline'lerden bir veya birkaçı kombine edilerek iki haftalık bir tedavi uygulanmalıdır. Buna mukabil bazı otörler ise ampirik olmayı tercih etmeyip, ancak mikoplazma tesbit edilenlerde bu antibiyotiklerin tatbikini savunmaktadırlar (6).

Non-spesifik bakteriyel prostat ve vezikula seminalis enfeksiyonlarına gelince . Bunların en önemlisi E. coli ile husule gelenlerdir. Zira bu bakteri sperm aglutinasyonu ve bu nedenle de motilite bozukluklarına yol açarak infertilite nedeni olabilir (6-17).

Diğer taraftan yağlı maddeler ihtiva eden prostat bezi ve asinileri içerisine halen elimizde mevcut lipotrofik bir bakteriyel ajan bulunmaması nedeniyle antimikrobik ilaçların bölgeye diffüzyonu mümkün olmamakta ve bu nedenle tedavi sonuçları yetersiz kalmaktadır. Ancak az diffüzyonu olan nitrofurantoin türevlerinin ise sperm sayı ve motilitesinde bozukluğa sebep olduğu görülmektedir. Trimethoprim ve sulfametaksazol kombinasyonu olan sülfamidler nisbeten prostat ve asinilerine diffüze olabilmekte, bundan dolayı da bakteriyel prostatitlerde bazan bir etki gösterebilmektedir (6). Son zamanlarda bulunan lipotrofik karakterdeki Minocycline türevleri (Minocine veya Minocycline capsule 100 mg.) den günde 200-300 mg. vermek suretiyle 10 günlük tedavi ile kronik prostatitlerde başarılı sonuçlar alındığı belirtilmektedir.

3 — KALLİKREİN - KİNİN SİSTEMİ : Kininler farmakolojik olarak ileri derecede aktif olan ve arginin gibi aminoasitler ihtiva eden polipeptidler olup, spermatogenezin stimülasyonu ve spermatozoid motilitesinde önemli bir rol oynamaktadır (13). Fizyolojik şartlarda : Kallikrein aktivasyon ve inaktivasyonu kinin liberasyon ve parçalanması arasında bir denge mevcuttur. Kallikrein kininogenaz olarak bilinen ve genital glandlarda kinin meydana getiren proteolitik bir enzimdir. Teorik olarak kallikrein sperm motilitesini düzeltir. Sistemik tatbiki veya ejakulat numunesine ilave edildiği zaman sperm motilitesini artırır (13). Nekropermili 30 hastaya yedi hafta süre ile haftada bir 40 x 3 KU paranteral tatbikinden sonra hastaların üç ay süre ile sperm motilitesi düzelmiş ve sayıları artmıştır.

Oligozoospermi vakalarında da sperm sayısını arttırıcı yeterli bir tedavi yöntemi olarak tavsiye edenler vardır (13). Bilhassa homolog artifisiyel inseminasyonlarda şayet motilite bozukluğu varsa ejakulata 300-600 KU kallikrein ilave edilerek motilite arttırılmalıdır (13). Bayer firması tarafından Almanya'da imal edilen Padutin bir kallikrein preparatı olup draje ve ampul şeklindedir.

4 — İMMÜNOLOJİK PROBLEMLERİN TEDAVİSİ : Vaginada oluşan sperm antikor mevcudiyetinde ağızdan C vitamini, çok düşük dozlarda steroid tatbiki yanında, vaginaya motiliteyi arttıran ve glikoz ve çeşitli elektrolitleri ihtiva eden Baker's ve Joel's solüsyonu tavsiye edilir (17).

Kendi spermatozoidlerine karşı, erkek plazmasında husule gelen sperm antikorlarının tedavisinde ise önemli bir ilerleme olmayıp, bunlar sperm transportunu temin eden kanalların obstrüksiyonunda görüldüğünden, en iyi tedavilerinin de obstrüktif prosesin kaldırılması olsa gerektir (17).

Kadın plazmasında oluşan sperm antikor teşekkülünde ise, C vitamini tatbikleri yanında, üç ay kondom ile koit, bilahare de ancak ovulasyon günlerinde serbest bırakılan koit tavsiye edilmelidir. Bu tip sperm antikor teşekkülünün mevcudiyeti kadın serumunda Kibrick metodu ile araştırılmalıdır (17).

5 — KORTİZON : İmmünolojik etkenlerin sorumlu olduğu hallerde çok düşük dozlarda tatbik edilerek bazı iyi neticeler alındığı bildirilmiş ise de klasik bir tedavi yöntemi değildir (17). Zira biraz yüksek dozları tam zıt etki göstererek, spermatozoid sayı ve motilitesini bozar.

6 — KLOMİFEN : FSH ve Lh sekresyonunu azaltmak suretiyle etki gösteren bu ilaç, 1969 da Heller tarafından günde 50 mg. olmak üzere tatbik edilmiş ve spermatozoid sayısını arttırdığı tesbit edilmiştir. Aynı şekilde Care ve diğerleri de olumlu neticeler bildirmiş ise de, son literatür kaynakları yeterli bir tedavi yöntemi olmadığına değinmektedir. Diğer taraftan kadın ovulasyonunu temin için kullanılan bu ilacın infertilite tedavisinde kullanılması Birleşik Amerika Sağlık Bakanlığı tarafından serbest bırakılmamıştır (17).

7 — L - ARGİNİN MONOHİDROKLORİD : Oligo ve nekrospermili 178 hastanın günlük oral 4 gr. Arginin almasından sonra % 62,5 unda motilite ve sayısında artma, % 28 inde gebelik görülmüştür. Ancak % 24,5 unda hiçbir değişiklik tesbit edilmemiştir (5). Aynı ilacın günde 8-12 gr. tatbikleri ve 3-6 devamı ile çok daha iyi neticeler alındığı bildirilmiş ise de, yine son kaynaklar bu ilacın da çok başarılı olmadığı yönündedir.

8 — PROLAKTİN İNHİBİTÖRLERİ (Bromocriptine) : Hipofiz ön lob hormonu olan pro'laktinin spermatogenez üzerindeki etkisi tamamen aydınlık kazanmış ise de inhibe ettiğine dair bazı deneysel çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle pro'laktin inhibitörü olan bromokriptinin (CB 154 Sandoz) bu yönde araştırılması faydalı olabilir (10,17).

KAYNAKLAR

- 1 - Brow JS : Oral verilen androjenlerin sperm motilitesine tesirleri, Fertil Steril 26 : 305, 1975
- 2 - Check JM : Kломifen sitrat ile tedavi olan oligospermik erkeklerde fertilitenin düzelmesi, Fertil Steril 28 : 746, 1977
- 3 - Fuchs AR : Prostaglandins and male fertility. Human semen and fertility regulation in men, Hafez ESE, 136, 1977
- 4 - Hunter WM, Edmond P ve ark : Subfertil şahıslarda plazma FSH ve LH değerleri, J Clin Endo Met 39 : 740, 1974
- 5 - Jungling ML, Bunge RG : Spermatogenetik duraklamanın Arginin ile tedavisi, Fertil Steril 27 : 282, 1976
- 6 - Keogh EJ, Bunge HG ve ark : Nonsurgical management of male infertility Human semen and Fertility Regulation in men, Hafez ESE : 457, 1977
- 7 - Laschet U, Laschet L, Paarman H F: Die Gonadotropin und steroidhormon Ausscheidung Während der Behandlung mit Mestrelon, Arzneimittel Forsch 16 : 469, 1966
- 8 - Lunenfeld B, Mor A, Mani M : Erkeklerde infertilite tedavisi, Fertil Steril 18 : 581, 1967
- 9 - Macleod J : Human male infertility, Obst and Gyn Survey 26 : 335, 1971
- 10 - Rosenberg E : Human Semen and Fertility Regulation in men, 464, 1977
- 11 - Rowley A : Erkek infertilitesinde Testosteronla Rebound fenomeni, Fertil Steril 23 : 498, 1972 : Yearbook 1973
- 12 - Schellen TM : Erkek infertilitesinin kombine olarak HMG ve HCG ile tedavisi, Int J of Fertil 14 : 222, 1969
- 13 - Schill WB, Wallner O ve ark : Kinin stimulation of spermatozoa motility and migration in cervical mucus, Human semen and fertility regulation in men, Hafez ESE : 442, 1977
- 14 - Schirren C : Gonadotropin, Praktische Andrologie, 52, 1970
- 15 - Staland B : Erkek sterilitesinde Humegon tedavisinin ana hatları, Int J of Fertil 13 : 1, 1968
- 16 - Urry RL, Cockett AT : Düşük doz androjen tedavisinden sonra semendeki gelişmeler, J of Urology 116 : 54, 1976
- 17 - Walsh PC, Amelar RD : Medical Management of male infertility, Male Infertility, Amelar RD, 189, 1977