

## Erkek İnfertilitesi Medikal Tedavisinde Pseudoephedrine'in Etkisi

İrfan ORHAN<sup>a,1</sup>, Rahmi ONUR<sup>1</sup>, Atilla SEMERCİÖZ<sup>1</sup>, Veysel YÜZGEÇ<sup>1</sup>, Ali ERDİNÇ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı ve

<sup>2</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ELAZIĞ

### ÖZET

**Amaç:** Erkek infertilitesinin medikal tedavisinde, sempatomimetik bir drog olan pseudoephedrine'nin etkinliğini araştırmak.

**Gereç ve yöntem:** Polikliniğimize infertilite nedeniyle başvuran ve yapılan fertilitite değerlendirmelerinde herhangi bir infertilite patolojisi saptanmayan 52 subfertil hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların 34' üne sempatomimetik ajan olarak bir ay süre ile 180 mg. pseudoephedrin uygulandı. Geriye kalan 18 hasta ise herhangi bir tedavi uygulanmadan yardımcı üreme teknikleri için bekletilen hastalar idi. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası ejakülat volümü, total motil sperm sayısı, ve gebelik açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası testis volümleri, hormon parametreleri, total motil sperm sayısı ve gebelik oranları arasında herhangi bir farklılık saptanmayan her iki gruptaki hastalardan, pseudoephedrin uygulanan gruptakilerde ejakülat volümünde anlamlı olarak artış olduğu belirlendi ( $p<0.001$ ). Yine tedavi grubundaki hastalarda total motil sperm sayısında anlamlı bir artış belirlenmemesine rağmen, düzleme oranı izlem grubundan daha anlamlı idi ( $p<0.01$ ). Tedavi ve kontrol grubunda hiçbir olguda spontan gebelik belirlenmedi.

**Sonuç:** Erkek reproduktif sisteminde major inervasyonu sağlayan sempatik sistemin, çeşitli selektif droglarla uyarılması, şu an için tanı koyamadığımız idiyopatik infertil hastalardaki olası nöromyojenik patolojilerin tedavisine imkan sağlayabilir. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
**Anahtar kelimeler:** İnfertilite, pseudoephedrin, semen volümü.

### ABSTRACT

#### The Effect of Pseudoephedrine In the Medical Treatment of Male Infertility

**Objective:** To investigate the activity of a sympathomimetic drug pseudoephedrine in the medical treatment of male infertility.

**Materials and Method:** Fifty- two sub-fertile patients whom were referred to our clinic due to infertility and with out any determined infertility pathologies in fertility assessments were retrospectively investigated. As a sympathomimetic agent 180 mg pseudoephedrine was administered to 34 patients for a period of one month. No other drugs were administered to the remaining 18 patients; these patients were the group waiting for assistive reproduction techniques. Patients were assessed according to pre- and post-therapeutic ejaculate volume, total motile sperm number and pregnancy.

**Results:** A significant increase was determined in the ejaculate volume in the group of patients whom were treated with pseudoephedrine while no significant differences were found among patients included in both of the both groups regarding the pre- and post-therapeutic testis volumes, hormone parameters, total motile sperm number, and ratio of pregnancies ( $p<0,001$ ). No any significant increases were determined in the total motile sperm number in the therapy group; however, the ratio of improvement were more significant when compared with the followed group ( $p<0,01$ ). The didn't obtain spontaneous pregnancy in neither treatment group nor control group.

**Conclusion :** The manipulation of the sympathetic system by miscellaneous selective drugs that provide a major innervation in the males reproductive system may allow us to treat possible neuro-myogenic pathologies in idiopathic infertile patients which are currently undiagnosed. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Key words:** Infertility, pseudoephedrine, semen volume.

Erkek infertilitesinde hastaların yaklaşık %20-5'inde etyolojik faktör olarak herhangi bir patoloji saptanmamakta ve bu hastalar idiyopatik infertil hastalar olarak kabul edilmektedir (1). Yaklaşık son 20 yıla kadar, çocuk sahibi olma şansları oldukça düşük olan bu hasta grubunda, yardımcı üreme tekniklerindeki hızlı ilerlemeler sonucunda, çocuk sahibi olma oranları artmıştır. Özellikle nonobstrüktif azoospermi gibi normal yoldan çocuk sahibi olma ihtimali olmayan hastalar bile, intrasitoplazmik sperm injeksiyonu gibi çeşitli yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olma şansına sahip olmuşlardır. Bundan dolayı yardımcı üreme teknikleri pek çok infertil

hastada ilk tedavi seçeneği haline gelmiştir. Ancak halen daha geç dönem komplikasyonları tam olarak bilinmeyen ve çeşitli oranlarda majör embriyolojik defekte neden olabilecek bu tedavi alternatifleri, normal yoldan gebelik sağlamada etkili olacak tedavilerin yeniden kullanılmasını gündeme getirmiştir. Bu nedenle, özellikle yardımcı üreme tekniklerinin gelişmediği dönemlerde bazı tedavi alternatifleri yeniden kullanıma girmeye başlanmıştır (2, 3).

Çeşitli hormonal manüplasyonlar yanında, erkek genital sisteminin majör inervasyon yolu olan sempatik sistemin

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Dr. İrfan Orhan , Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ  
Tel: 0 424 2333555 Fax: 0 424 2388096 e-mail: iorhan@firat.edu.tr

çeşitli droglarla uyarılması, bu tedavi alternatiflerinden biri olarak gündeme gelmiştir (4-7). Bu çalışmada, retrograd ejakülasyon tedavisinde rutin olarak kullanılan bir sempatomimetik ajan olan pseudoephedrine'nin, idiyopatik infertil hastalardaki etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 1998 ile Temmuz 2002 tarihleri arasında üroloji polikliniğine infertilite nedeniyle başvuran, infertilite etyolojik değerlendirmesinde herhangi bir patoloji saptanmaması nedeniyle idiyopatik infertilite olarak kabul edilen ve kayıtlarına ulaşılabilen 52 olgu çalışmaya alındı.

Tüm hastalar anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Fizik muayenede özellikle testis boyutları ve varikosel açısından değerlendirilen hastalar, ayrıca Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre iki-üç günlük cinsel perhiz sonrası en az iki semen analizi ile değerlendirildi. Semen analizinde ejakülasyon volümü, dansite ve motilite açısından değerlendirilen hastaların, en az bir semen parametresinde patoloji saptanmış olması anormal olarak kabul edildi. Ayrıca hastalar hormon parametreleri açısından da incelendi. Toplam 52 hastadan 34'üne pseudoephedrine 180 mg. tablet preparatı (Sudafed tb 3x1) bir ay süreyle uygulandı. Hastalar sempatomimetik tedavi sonrası 1., 3. ve 6., aylarda semen parametreleri ve gebelik açısından değerlendirildiler. Ayrıca hastalar tedavi sırasında sempatomimetik drog yan etkileri açısından da sorgulandılar.

İzlem grubundaki 18 hasta ise herhangi bir tedavi verilmeden yardımcı üreme teknikleri için takip edilen hastalardan oluşturuldu.

Tüm olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası semen analizlerinde ejakülasyon volümü ve total motil sperm sayısı (TMS = Ejakülasyon volümü x sperm sayısı/ mL x motil sperm yüzdesi) ile değerlendirildi. Tedavi sonrasındaki ejakülasyon volümünde ve TMS değerindeki herhangi bir artış tedaviye pozitif yanıt olarak kabul edildi. Ayrıca hastalar gebelik sağlama açısından da takip edildi.

İstatistiksel analiz için, Pearson korelasyon testi, Mann Whitney U testi, eşleştirilmiş t testi ve ki- kare testi kullanıldı.

## BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı medikal tedavi grubunda 34.6±6.8 (24- 42) yıl ve kontrol grubunda 33.7 ± 4.8 (24- 41) yıl olarak belirlendi (p: 0.840). Tüm hastaların tedavi ve izlem öncesi testis volümleri, serum FSH ve testosteron değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Tedavi öncesi testis volümleri, FSH ve testosteron düzeyleri.

	Kontrol grubu	Tedavi grubu	P
Tetosteron düzeyi ng/mL)	6.1± 2.5	6.9±0.9	0.140
FSH düzeyi (mIU/ mL)	10.7± 8.1	9.6±5.3	0.179
Total testis volümü ( ml)	36.3± 8.5	38.5±8.6	0.245

(FSH: Folikül Stimülasyon Hormonu)

Medikal tedavi başlanan hiçbir olguda tedaviyi sonlandıracak bir yan etki gözlenmedi. Sadece 3 hastada tedavinin ikinci haftasından sonra tolere edilebilecek ölçüde baş ağrısı saptandı.

Tedavi öncesi ejakülasyon volümleri sırasıyla, tedavi uygulanan grupta 2.94±1.04 (2-5) ml, izlem grubunda 3.22± 1.16 (2-6) ml olarak belirlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p: 0.398). Tedavi ve izlem sonrası ortalama ejakülasyon volümleri sırasıyla 4.20± 1.06 (2-6) ml., 3.38±1.19 (2-6) ml olarak saptandı. Tedavi sonrası ejakülasyon volümünde izlem grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi (p< 0.001) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Tedavi öncesi ve sonrası ejakülasyon volümleri

	Tedavi öncesi (ml)	Tedavi sonrası (ml)	P
Tedavi grubu	2.9±1.0	4.2±1.1	< 0.001
Kontrol grubu	3.2±1.1	3/3±1.2	0.78
p	0.398	0.021	

Tedavi grubunda TMS, tedavi öncesi 19±2.3 milyon (0.1- 80 milyon), tedavi sonrası 28±4.2 milyon (0.3-720 milyon), kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla 17.9±11.8 (0.3-56) milyon, 18.4±11.7 (0.4-65) milyon olarak belirlendi. Her iki grup arasındaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası TMS oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi.

Tedavi gören grupta %55, kontrol grubunda ise %19 olguda tedaviye olumlu yanıt alındı. Tedavi grubunda gözlenen olumlu yanıt, kontrol grubunda görülen istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p: 0.016).

Tedavi ve kontrol grubundaki hiçbir olgu spontan gebelik sağlamadı.

## TARTIŞMA

Erkek subfertilitesinin medikal tedavisinde etyolojiye yönelik ve ampirik pek çok ajan kullanılmaktadır. Özellikle çeşitli hormonal tedavi protokollerinin hem semen parametrelerine, hem de gebelik sağlama oranlarına çeşitli mekanizmalarla olumlu yönde etki ettiği önceki çalışmalarda bildirilmektedir (8-10). Bu hormonal tedaviler yanında özellikle erkek reproduktif sisteminde majör inervasyon kaynağı olan sempatik sistemin çeşitli ajanlarla uyarılmasının da fertilitate etkili olabileceği belirtilmiştir (7, 11).

Epididimin baş kısmı seviyesinde sperm hücrelerinin hem motilite özelliği, hem de fertilitate özelliği çok düşüktür. Sperm hücresi normalde epididim kaputunda immotil iken, epididim kaudasına ilerleyerek motil özelliğini kazanır. Bu immotil durumda olan sperm hücrelerinin, epididimde ileri doğru hareketinde her ne kadar epididimal hidrostatik basınçın etkili olduğu bildirilmişse de, sempatomimetik agonistlerin de etkin olabileceği belirlenmiştir. Docherty ve McGrath bir alfa- 1 agonist olan Cirazoline'nin epididimde kontraktil özelliği arttırdığını bildirmişlerdir (6). Yine epididimden sonra sperm transportunda ve matürasyonunda aktif rol oynayan diğer bir lüminal organ vaz deferensdir. Duvarındaki yoğun kas yapısı ve sempatik inervasyonlar nedeniyle vaz deferenslerin, çeşitli drog manüplasyonları ile fertilitate etkin olabileceği bildirilmektedir (7, 12, 13). Çalışmamızdaki tedavi grubunda motilite artışının, kullanılan sempatomimetik drogun epididimal ve vaz deferensdeki etkinliği ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Turek ve arkadaşlarının inferior epigastrik sinirin inervasyonu ile vezikula seminalislerde aktif kontraksiyon oluştuğunu ve bunun işleme sırasındaki mesane

kontraksiyonlarından daha fazla bir basınç artışına neden olduğunu saptamaları, erkek infertilitesinde veziküla seminalislerdeki nöromyojenik patolojilerin etkin olabileceğini gündeme getirmiştir (7). Ejakülat volümünün de yaklaşık %80' ini oluşturan sekresyonları dikkate alındığında, veziküla seminalislerin fonksiyonel bozukluklarının fertilitede rol oynayabileceği ortaya çıkacaktır. Veziküla seminalislerin ejakülasyonundaki ritmik kontraksiyonları, sempatik ve purinerjik inervasyonlarla olmaktadır (14, 15). Özellikle nöradrenalin bu olayda önemli rol oynamaktadır. Çeşitli nedenlerle (antihipertansif vb. ) alfa bloker kullanan hastalarda semen parametrelerinde bozulma saptanabileceğinin bildirilmesi ve bu olayın reversibl olduğunun belirlenmesi, alfa- 1 agonistlerle infertil hastaların tedavisini gündeme

getirmiştir. Yapılacak bu nöromyojenik manüplasyonlar özellikle ejakülat volümünde majör rol oynayan veziküla seminalisler yolu ile fertilitede etkin olabilecektir. Çalışma grubumuzda özellikle retrograd ejakülasyon tedavisinde yaygın ve etkin olarak kullanılan pseudoephedrine, anatomik herhangi bir bozukluk belirlenmeyen düşük ejakülat volümü bulunan hasta grubuna uygulandı. Bu gruptaki ortalama ejakülat volümünde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece de artış belirlenmesi bu mekanizmaların geçerliliğinin bir göstergesi olarak kabul edildi. Yine TMS' deki artışta veziküla seminalislerdeki aktif kontraksiyonların da sperm transportundaki olası stazın önlenmesi ile etkili olabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Sigman M, Howards SS. Male infertility. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al (Editors). Campbell's Urology. 7. Edition, Philadelphia: Saunders, 1997: 1317- 1318.
2. Özdiler E, Aydos K. Erkek infertilitesi. In: Göğüş O, Anafarta K, Bedük Y ve ark (Editors). Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitapevi, 1998, 977-1042.
3. Çayan S, Bozlu M, Akbay E, Acar D, Doruk E, Ulusay E. Erkek subfertilitesinin medikal tedavisinde tamoksifen sitrat ve anastrozolun etkinliği ve tedaviye yanıtta belirleyici faktörler. Üroloji Bülteni 2002; 13: 79- 84.
4. Badia A, Salles J. Effects of St-587 on the alpha- adrenoceptors in the bisected rat vas deferens. J Pharm Pharmacol 1989; 41: 612-616.
5. Boselli C, Govoni S. Effects of in vivo and in vitro ethanol on adrenergic and purinergic responses of the bisected rat vas deferens to low and high frequency pulses. J Auton Pharmacol 2001; 21: 171-179.
6. Docherty JR, McGrath JC. The actions of cirazoline on the rat vas deferens. Br J Pharmacol 1984; 82: 9-14.
7. Turek PJ, Aslam K, Younes AK, Nguyen HT. Observations on seminal vesicle dynamics in an in vivo rat model. J Urol 1998; 159: 1731-1734.
8. Ovesen P, Jorgensen JO, Ingerslev J Hokk, Orskov H, Christiansen JS. Growth hormone treatment of subfertile males. Fertil Steril 1996; 66: 292-298.
9. Vermeulen A, Comhaire F. Hormonal effects an antiestrogen, tamoxifen in normal and oligospermic men. Fertil Steril 1978; 29: 320-327.
10. Adamopoulos DA, Vassilopoulos P, Kapolla N, Kontogeorgos L. The effect of clomiphene citrate on sex hormone binding globulin in normospermic and oligozoospermic men. Int J Androl 1981; 4: 639-645.
11. Kadioğlu A, Orhan İ, Engin G, Tellaloğlu S. Distal ejakülator kanal patolojilerinin tanı ve tedavisi. Türk Üroloji Dergisi 1998; 24: 1-6.
12. Mutafova Yambolieva V, Petkov O, Staneva- Stoytcheva D, Lasova L. Interactions between the effects of endothelin- 1, clonidine and yohimbine on electrically- induced contractions in rat vas deferens. Gen Pharmacol 1992; 23: 529-534.
13. Drew GM. Pharmacological characterisation of presynaptic alpha- adrenoceptor in rat vasdeferens. Eur J Pharmacol 1977; 42: 123-130.
14. Heuer O, Ückert S, Machtens SA, Stief CG, Tsikas D, Frölich JC, Jonas U. Effects of various nitric oxide donating agents on the contractility and cyclic nucleotide turnover of human seminal vesicles in vitro. Urology 2002; 59: 958-962.
15. Kubota Y, Hashitani H, Fukuta H, Sasaki S, Kohri K, Suzuki H. Mechanisms of excitatory transmission in circular smooth muscles of the guinea pig seminal vesicle. J Urol 2003; 169: 390-395.
16. Allen KB, Faber LP, Warren WH, Shaar CJ. Pericardial effusion: subxiphoid pericardiostomy versus percutaneous catheter drainage. Ann Thorac Surg 1999; 67:437-440
17. Galli M, Politi A, Pedretti F, Castiglioni B, Zerboni S. Percutaneous balloon pericardiostomy for malignant pericardial tamponade. Chest 1995; 108:1499-1501
18. Ziskind AA Pearce AC, Lemmon CC, Burstein S, Qimble LW, Herrmann HC, et al. Percutaneous balloon pericardiostomy for the treatment of cardiac tamponade and large pericardial effusion: description of technique and report of the first 50 cases. J Am Coll Cardiol 1993; 21:1-5
19. Iaffaldano RA, Jones P, Lewis BE, Eleftheriades EG, Johnson SA, McKiernan TL. Percutaneous balloon pericardiostomy: a double-balloon technique. Cathet Cardiovasc Diagn 1995; 36:79-81
20. Liu HP, Chang CH, Lin PJ, Hsieh HC, Chang JP, Hsieh MJ. Thoracoscopic management of effusive pericardial disease: indications and technique. Ann Thorac Surg 1994; 58:1695-97
21. Melfi FM, Menconi GF, Chella A, Angeletti CA. The management of malignant pericardial effusions using permanently implanted devices. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21:345-347
22. Giessbühler K, Leiser A, Fuhrer J, Ris HB. Video-assisted thoracoscopic pericardial fenestration for loculated or recurrent effusions. Eur J Cardiothorac Surg 1998; 14:403-408
23. Wang N, Feikes JR, Mogensen T, Vyhmeister EE, Bailey LL. Pericardioperitoneal shunt: an alternative treatment for malignant pericardial effusion. Ann Thorac Surg 1994; 57:289-292.

Kabul Tarihi: 23.02.2004