

HİPOPROLAKTİNEMİK OLİGOZOOSPERMİKLERİN HALOPERİDOL İLE TEDAVİSİ*

Dr. Murat SADE**

Son zamanlarda erkek infertilitesinde önem kazanan prolaktinin, oligozoospermik şahıslarda kandaki düzeyleri tayin edilerek hipoprolaktinemik olanlara prolaktin sekresyonunu stimüle eden haloperidol verilip tedavi öncesi ve sonrası prolaktin düzeyleri ve spermogramlar karşılaştırıldı. Haloperidol ile prolaktin düzeylerinde genel olarak bir artma görüldüğü gibi gerek toplam sperm, gerek hareketli sperm sayısında az veya çok bir artış gözlemlendi. Tedavi edilen 12 hastadan 1'inin eşinde hamilelik hasil oldu.

G İ R İ Ş

Erkek infertilitesinde prolaktin son zamanlarda oldukça dikkati çekmiştir. Erkek üreme fizyolojisindeki rolü kesinlikle bilinmemektedir. Tek başına yardımcı seks organlarına etkisinin olmadığı gösterilmiştir. (5) LH ile sinerjistik olarak etki gösterdiği ve testosteron yapımı ile ilgili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. (2,3,7,12) Bartke, prolaktinin leydig hücrelerinin LH'a olan duyarlılığını arttırdığını rapor etmiştir. Bu araştırmacı prolaktinin kolesterol esterlerinin testiste birikimini sağladığını ve LH tesiri ile leydig hücrelerinden daha fazla testosteron salgılandığı sonucuna varmıştır (2,3)

* Bu çalışma İngiltere'nin Liverpool Kenti'nde Sefton General Hospital'da Mayıs 1977 — Mayıs 1978 arasında yapılmıştır.

** K.Ü. Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Üroloji Bilim Dalı Öğretim görevlisi.

Prolaktin sekresyonu başlıca hipotalamus PIF (Prolaktin inhibe edici faktör) ile kontrol edilmektedir. (8,10,14,17) PIF aktivitesinden katekolaminlerin özellikle dopaminin sorumlu olduğu bildirilmişse de (4,8,15,17) en azından bir polipeptidin PIF aktivitesine haiz olduğu fakat dopamin reseptörlerini aktive etmediği de rapor edilmiştir. (4) PIF aktivitesinin prolaktin sekresyonunu inhibe ettiği ve dopamin depolarını boşaltan herhangi bir mekanizmanın prolaktin sekresyonunu artıracığı öne sürülmektedir. (6)

İkinci ve daha önemsiz mekanizma ise prolaktin sekresyonunun stimülasyonudur. TRH (Tiroid relasing hormone) prolaktin stimüle edici aktivitesi olmakla beraber PRH (Prolaktin relasing hormone) TRH den farklı ve daha aktif olduğu bildirilmiştir. (8,9,10,14,17)

Yüksek prolaktin seviyeleri en azından gonadotropin sekresyonunu kısmi olarak bloke etmekte ve neticede gonadal steroid salgılanması azalmaktadır. Gonadal steroidlerin daha yüksek merkezlerdeki feedback tesidi azalmakla beraber blokajın tam olmaması nedeniyle kandaki seks steroidi düzeyleri sadece normalin alt sınırında olma temayülünde olmaktadır. Aynı sebepten (blokajın tam olmaması) gonadotropin seviyeleri de yüksek bulunmamaktadır. (16)

Pratikte, hem yüksek hem de düşük prolaktin seviyeleri erkek fertilitasını etkilemektedir. Prolaktin seviyesini normale getirmekle sperm kalitesinin düzeldiği bildirilmiştir. (1)

MATERYAL VE METOD

Sefton General Hosptal'da Mayıs 1977 — Mayıs 1978 arasında müracaat eden yaşları 22-37 arasında değişen, kan prolaktin düzeyleri düşük olan 12 infertil oligozoospermik vak'a ya prolaktin sekresyonunu stimüle eden haloperidol (1) tedavisi uygulanmıştır. (0,5 mg/gün). Tedaviden önce ve sonra en az iki kez kan prolaktin düzeyi saptanmış ve spermogram yapılmıştır. Tedaviye 3 ay devam edil-

miş ve bu sürenin sonunda önceki ve sonraki sonuçlar birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Tedaviye 3 ay devam edilmesinin nedeni, yapılan tedavinin etkisinin bu süre sonunda spermogramda yansiyabileceğindedir. (11)

Prolaktin tayinleri radioimmünassay ile yapılmış olup normal kan prolaktin düzeyi 0.19 ± 0.11 mu/ml olup 0.19 mu/ml altındaki değerler düşük kabul edilmiştir.

İstatistik yöntemi olarak eşler arası farkın önemlilik testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Prolaktin stimülanı ile tedaviden önceki ve sonraki spermogram ve prolaktin sonuçları tablo da gösterilmiştir. Tedaviden sonra prolaktin düzeylerinde 12 vak'anın 1 inde artma, 1 vak'ada ise azalma görülmüştür. Artışlar $0.04 - 0.33$ mu/ml arasında değişmiştir. Sperm sayısında 12 vak'anın 8 inde artma, 3 ünde azalma görülmüş; 1 inde ise değişiklik olmamıştır. Buradaki artış ise $1.6 - 13.5$ milyon arasında değişmiştir. Azalma ise $0.4 - 7.4$ milyon arasında olmuştur.

TABLO - 1

VAK'ALAR	Prolaktin* (mu/ml)			Sperm Sayısı* (milyon/cc)			HAREKETLİ SPERM SAYISI* (Milyon / cc)				
	Önce	Sonra	Fark	Önce	Sonra	Fark	Önce	%	Sonra	%	Fark
1 — R.E.S.	0.14	0.11	—0.03	12.1	8.6	+ 3.5	2.2	% 25	2.4	% 20	+0.2
2 — S.F.	0.04	0.17	+0.13	6.6	9.2	+ 2.6	3.3	% 50	3.1	% 33	—0.2
3 — H.M.	0.01	0.20	+0.19	6.3	8.7	+ 2.4	0.3	% 5	0.9	% 10	+0.6
4 — G.W.M.	0.06	0.34	+0.28	15.9	13.7	— 2.2	4	% 25	6.9	% 50	+2.9
5 — R.F.	0.04	0.18	+0.14	0.9	7.9	+ 7.0	0.2	% 25	3.2	% 40	+ 3
6 — J.M.	0.04	0.08	+0.04	7.5	0.1	— 7.4	0.4	% 5	—	—	—0.4
7 — J.G.	0.04	0.28	+0.24	23.2	16.7	+13.5	5.8	% 25	9.2	% 25	+3.4
8 — J.B.	0.01	0.04	+0.03	1.8	1.4	— 0.4	—	—	0.4	% 25	+0.4
9 — B.L.	0.05	0.38	+0.33	5.5	9.4	+ 3.9	1.7	% 30	4.3	% 45	+ 2
10 — T.B.	0.12	0.22	+0.10	9.6	11.2	+ 1.6	2.9	% 30	6.7	% 60	+3.8
11 — S.S.	0.09	0.17	+0.08	3.4	3.5	+ 0.1	0.9	% 25	0.5	% 15	—0.4
12 — T.J.	0.04	0.28	+0.24	19.3	31.8	+12.5	7.7	% 40	14.3	% 45	+6.1
ORTALAMA	0.07	0.21		9.6	13.8		2.6	% 22	4.7	% 30	
	P<0.001			P<0.01			P<0.05				

Hareketli sperm sayısında ise 9 kişide artma olmuş, 3 ünde azalma gözlenmiştir. Artışlar 0.2 — 6.6 milyon arasında değişmiştir.

Ortalama olarak prolaktin düzeyinde 0.14 mu/ml.lik, sperm sayısında 4.2 milyon, hareketli sperm sayısında ise 2.1 milyonluk bir artış gözlenmiştir. Her üç parametrenin tedaviden önceki ve sonraki düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. (Tablo-1).

Bir vak'ada (6 No. lu), sperm sayısında azalma, hareketli sperm sayısında azalma ile beraber gitmiştir. Bu hastada prolaktin artışı çok az olmuştur. 6 vak'ada prolaktin düzeyi, sperm sayısı ve hareketli sperm sayısı birlikte yükselme göstermiştir. 4 No.lu hastanın eşinde hamilelik husule gelmiştir. Bu hastada sperm sayısı azalmış olmakla beraber hareketli sperm sayısında 2.9 milyonluk bir artma olmuştur. (Hareketlilik % 25 den % 50 ye çıkmıştır.)

TARTIŞMA

Yüksek prolaktin düzeylerinin bromocriptine ile normale düşürülmesi (13) ve düşük prolaktinin normale yükseltilmesi ile sperm kalitesinde düzelleme meydana gelmesi, prolaktinin erkek infertilitesindeki rolünü vurgulamaktadır. Ancak prolaktinin, testosteron salgılanmasını etkileyerek mi tesir gösterdiğini açıklamak mümkün olmamıştır. Bu konuda daha geniş serileri kapsayan ve 7H, FSH, prolaktin, testosteron, düzeyleri ile testis histolojisini içeren çalışmalar daha faydalı olacaktır.

Ö Z E T

12 hipoprolaktinematik oligozoospermik hasta prolaktin stimülantı olan haloperidol (0.5 mg.) ile 3 ay süre ile tedavi edilmiş ve 11 vak'ada prolaktin düzeyi, 8 vak'ada sperm sayısı, 9 vak'ada da hareketli sperm sayısında yükselme görülmüştür. 1 hastanın eşinde hamilelik husule gelmiştir. İnfertil erkeklerde de prolaktin düzeylerinin saptanmasının gerekli olduğu; hipoprolaktinematik ve hiperprolakti-

nemik durumların tıbbi tedavi ile hem prolaktin düzeylerinde hemde sperm kalitesinde düzelmeye yol açacağını, bu nedenle infertil erkeklerde LH, FSH, testosteron ile birlikte tayin edilmesinin lüzumlu olduğu kanısına vardık.

SUMMARY

12 hypoprolactinemic oligozoospermic men have been treated with a prolactin stimulant, haloperidol in a course of 3 months. In 11 of 12 prolactin levels were found to be raised after treatment. An increase in sperm count and motile sperms were noted as well, (In 8 sperm count, in 9 motile sperms were increased). Wife of one patient be come pregnant. (Patient No. 4). It is concluded that blood prolactin should be estimated in every infertile patient. As both hypo and hyperprolactinemic states are treatable and improved sperm quality could be achieved in many patients prolactin estimations should not be neglected besides LH, FSH and testosterone.

KAYNAKLAR

1. Anchor, A.F.: Current Concepts of Prolactin Physiology in Normal and Abnormal Conditions. *Fertil. Steril.* 28, 1977.
2. Bartke, A.: Effects of prolactin on spermatogenesis in hypophysectomized mice. *J. Endocrinol.* 49 : 311, 1971.
3. Bartke, A. : Effects of prolactin and luteinizing hormone on the cholesterol stores in the mouse testis. *J. Endocrinol.* 49 : 317, 1971.
4. Besser, G.M., Thorner, M.O.: Bromocriptine in the treatment of the treatment of the hyperprolactinemic hypogonadotropism syndromes. *Post. Grad. Med. Jour.* 52 (suppl. 1) : 64, 1976.
5. Dattatreymutry, V.P., et. al. : Synergistic action of prolactin with HCG on rat ventrol prostate. *J. Reprod. Fertil.* 44 : 555, 1975.
6. Gavel, M.J. : Mechanisms for control of prolactin. *The lancet*, 1 : 1059, 1977.
7. Hafiez, A.A., Bartke, A., Lloyd, C.W. : The role of prolactin in the regulation

- of testis function : The synergistic effects of prolactin and luteinizing hormone on the incorporation of (I - 14 C) acetate into testosterone and cholesterol by testes from hypophysectomized rats in vitro. *J. Endocrinol.* 53 : 223, 1972.
8. Healy, D.L., Burger : Review : Human prolactin-recent advances in physiology and therapy.
The Aus. N.Z.J. Obstet. Gynaec. 17 : 61, 1977.
 9. Kragt, C.L., Meites, J. : Stimulation of pigeon pituitary prolactin release by pigeon hypothalamic extracts, in vitro. *Endocrinol.* 76 : 1169, 1965.
 10. Mc Cann, S.M., Porter, J.C. : Hypothalamic pituitary stimulating and inhibiting hormones. *Phys. Rev.* 49 : 240, 1969.
 11. Rasenberg, E. : Gonadotropin therapy of male infertility. In human semen and fertility regulation in men. Hafez, E.S., (Ed.) Saint Louis, The C.V. Mosby Company. 1976, ch : 46. p. 466.
 12. Rubin, R.L., et. al.: Prolactin related testosterone secretion in normal adult men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42 : 112, 1976.
 13. Saidi, K., Weun, R.V., Sharif, F. : Bromocriptine for male infertility, *The Lancet.* 1 : 250, 1977.
 14. Schelly, A.V., et. al.: Hypothalamic neurohormones regulating anterior pituitary function. *Recent. Prog. Horm. Res.*, 24 : 497, 1968.
 15. Takahara, J., Arimura, A., Schelly, A.V. : Suppression of prolactin release by purified porcine PIF preparation and catecholamines infused into a rat hypophysial portal vessel. *Endocrinol.* 95 : 462, 1974.
 16. Thorner, M.O. : Relation between prolactin and gonadal function. *J. Endocrinol.* 63 : 43, 1974.
 17. Ward, K. : Prolactin: A Review.
Jour. Irish Coll. Phys. Surg. 6 : 147, 1977.