

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE HİPERPROLAKTİNEMİNİN SEMEN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ*

**Bülent ALICI, Arman ÇİTÇİ, Hamdi ÖZKARA, Emre AKKUŞ,
Halim HATTAT**

Background and Design.- The effect of prolactin (PRL) on spermatogenesis and semen parameters is not known well. To determine the relation between hyperprolactinemia and spermatogenesis we evaluated 85 infertile patients with hyperprolactinemia. We analysed the serum PRL, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, total testosterone levels and obtained at least two semen analyses in all cases.

Results.- In patients using bromocryptine mesylate for hyperprolactinemia, serum PRL levels returned to normal levels within 4 months, but semen analyse parameters did not differ from baseline values.

Conclusion.- Hyperprolactinemia has a small effect on sperm density, motility and morphology. Bromocryptine mesylate offers no additive therapeutic effect for the hyperprolactinemia in male infertility.

Alıcı B, Çitçi A, Özkara H, Akkuş E, Hattat H. The effect of the hyperprolactinemia on semen parameters in male infertility. Cerrahpaşa J Med 1998; 29 (2): 95-98.

GİRİŞ ▲

Prolaktin (PRL), testiste leydig hücrelerinde luteinizan hormon (LH) reseptörlerine olan afinitesi nedeniyle önemlidir ve testosteron yapımını dolaylı olarak etkilemektedir.¹ Ancak PRL'nin spermatogenez ve sperm fonksiyonlarına etkisi halen tam belirlenememiştir. Bir çok çalışma PRL ve semen özellikleri arasında pozitif ilişki olduğunu gösterirken, bazı çalışmalar böyle bir ilişkiyi gösterememiştir.^{2,3}

Biz de 1992-1996 yılları arasında infertilite nedeni ile merkezimize başvuran 1465 hastada, hiperprolaktinemi ve spermatogenez arasındaki ilişkiyi inceledik.

YÖNTEM VE GEREÇLER ▲

Dört yıllık süre içerisinde (1992-1996) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Aile Planlaması ve Cinsel Fonksiyon Bozuklukları Merkezine 1465 hasta infertilite nedeni ile başvurmuştur. Her hastaya en az iki semen analizi yapılmış ve iki analiz arasında belirgin fark varsa spermioqram tekrarlanmıştır. Her hasta en az 3 günlük cinsel perhiz sonrası spermioqram yaptırmıştır. Spermioqramların en az bir tanesi

merkezimiz androloji laboratuvarında aynı laborant tarafından değerlendirilmiştir. Semen analizi WHO, 1992 kriterlerine göre yapılmıştır.⁴ Morfolojik analiz için Papanicolaou boyaması yapıp aynı laborant tarafından değerlendirilmiştir.

Semen özellikleri ortalamalar alınarak saptanmıştır (sperm sayısı, morfoloji ve motilitesi). Azoospermik hastalarda etyoloji hipergonadotropik hipogonadizm (primer testiküler yetmezlik), obstrüksiyon veya hipogonadotropik hipogonadizm olabileceğinden ve hipogonadotropik hastalarda da PRL'in birinci derecede önem arz etmeyeceği de düşünülerek azoospermik, hipogonadotropik ve diabet gibi sistemik hastalığı olan hastalar bu çalışmanın dışında tutulmuşlardır. Oligozoo-astenozoo-veya teratozoospermisi olan ve hiperprolaktinemi tespit edilen 85 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama infertilite süresi 3.6 yıl (1-14 yıl arası), hasta yaş ortalaması 34.2'dir (24-42 arası). Hiperprolaktinemi tespit edilen 85 infertil hastadan 14'ü simetidin veya anksiyolitik ilaçlar kullanmaktaydı. Diğer hastalarda ise sistematik veya lokal patoloji tespit edilmedi.

Hormon analizleri için tüm kanlar hastalarda sabah aç karnına alınmıştır. Follikül stimulan hormon (FSH), LH, PRL ve total testosteron tayinleri yapılmıştır. PRL tayini Chiron/Diagnostics kiti ile yapılmış, kimyasal ışınma metodu kullanılmıştır. Normal PRL düzeyi bu kit ile 0-10.0 ng/ml arasındadır. Hiperprolaktinemi sınırı 10.0 ng/ml'nin üstü kabul edilmiştir. PRL düzeyi yüksek bulunan hastalarda aynı tetkik birkaç gün sonra tekrarlanmıştır, iki analizde de 10.0 ng/ml'den yüksek PRL düzeyi saptanan hastalarda etyolojiye yönelik ileri tetkikler yaptırılmıştır. Kullandığı ilaçlar, travma sorgulanmış, T3-4 ve tiroid stimulan hormon (TSH) tayini yapılmış, kraniyografi ve gerektiğinde bilgisayarlı beyin tomografisi çekilmiştir. Rutin klinik uygulamada hiperprolaktinemi tesbit edilen ve kraniyografide patoloji saptanmayan hastalara önce medikal tedavi uygulanmış ve prolaktin seviyesi normale dönmemişse, makroadenom açısından bilgisayarlı beyin tomografisi çekilmiştir.

Hiperprolaktinemi tanışı konulan ve hipofizer mikroadenomu olan hastalara bromokriptin mesilat Parlodel R Sandoz Ltd, Basel, Switz) 2.5 mg/gün verilmiştir. Doz gerektiğinde 7.5 mg'a kadar çıkarılmıştır. PRL düzeyi ve semen analizi her ay tekrarlanmıştır.

İstatistiksel anlamda hiperprolaktinemi ve spermiogramdaki anormallikler arasındaki ilişki Odds ratio hesapları kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR ▲

1465 hastada PRL değerleri ile semen analiz sonuçları arasında, hiperprolaktinemi ile sperm sayısı, morfoloji ve motilitesi arasında bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo I, II ve III). Sayı. morfoloji ve motilite için p değerleri istatistiksel açıdan anlamlılık göstermeyecek şekilde sırasıyla 0.242, 0.242 ve 0.301 olarak bulunmuştur.

Tablo I. Prolaktin Düzeyi ve Sperm Sayısına Göre İnfertilite Olgularımızın Dağılımı.

Serum PRL Düzeyi (ng/ml)	Sperm Sayısı	
	0-20 milyon	>20 milyon
0-10,0	1165	215
>10.0	67	18

Tablo II. Prolaktin Düzeyi ve Normal Sperm Morfolojisi Yüzdelerine Göre İnfertilite Olgularımızın Dağılımı.

Serum PRL Düzeyi	Normal Sperm Morfolojisi (%)	
	<%50	>%50
0-10.0	972	408
>10.0	51	34

En az iki serum düzeyi tayini sonucu 85 (%5.8) hastada hiperprolaktinemi saptanmıştır. Hastaların ortalama serum prolaktin düzeyi 18.2 (SD \pm 7.6) ng/ml bulunmuştur. Hastaların hiçbirinin özgeçmişinde diabet, serebral bir hastalık veya kafa travması anamnezine rastlanmadı. PRL haricinde diğer hormonlar (FSH, LH, TSH, total testosteron) normal değerler arasındaydılar. 14 hasta simetidin veya fenotiazin türevi ilaçları kullanmaktaydı. Bu ilaçlar bırakıldığında PRL düzeyleri 2 ay içinde normal sınırlara dönmüştür. Ancak PRL düzeylerinin normale dönmesine rağmen 6 ay sonrasında yapılan spermogramlarında anlamlı değişiklikler olmamıştır. Bu olgularımızın ilaç kullanımı sırasında ve kesildikten 6 ay sonraki spermogram parametreleri ortalamaları Tablo IV'de verilmiştir.

Tablo III. Prolaktin Düzeyi ve Hızlı Sperm Motilitesi Yüzdelerine Göre İnfertilite Olgularımızın Dağılımı

Serum PRL Düzeyi (ng/ml)	Hızlı Sperm Motilitesi (%)	
	<%50	>%50
0-10.0	1093	287
>10.0	62	23

Tablo IV. Simetidin veya Fenotiazin Türevi İlaç Kullanan Hiperprolaktinemi ve İnfertil 14 Olgumuzun İlaç Kullanımı Sırasında ve İlaç Kesildikten 6 ay Sonrasındaki Spermogram Parametreleri Ortalamaları.

Sperm Parametreleri Ortalama Değerler	İlaç Kullanımı Sırasında	İlaç Kesildikten 6 Ay Sonra
Sayı (milyon/cc)	18.0±1.3	19.6±1.1
Normal Morfoloji (%)	29.0±1.5	27.0±2.0
Hızlı Motilite (%)	35.0±3.0	39.0±1.7

Tablo V. Hiperprolaktinemi Tespit Edilen İnfertil Hastalarımızın Bromokriptin Mesilat Tedavisi Öncesi, Sonrası 2. ay ve 6. ay Spermogram Parametrelerinin Ortalamaları.

Sperm Parametreleri Ortalama Değerler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası 2. Ay	Tedavi Sonrası 6. Ay
Sayı (milyon/cc)	13.2±2.2	14.1±1.9	16.3±2.5
Normal Morfoloji (%)	34.0±3.1	35.0±2.3	35.0±3.1
Hızlı Motilite (%)	24.0±5.1	28.0±3.2	27.0±2.5

Hiperprolaktinemi tespit edilen 85 hastanın 21'inde iki ay sonunda PRL değerleri normal düzeylerine dönmediğinden, bu olgularda bilgisayarlı beyin tomografisi çekilmiştir. Bilgisayarlı beyin tomografisinde 21 hastada hipofizer mikroadenom tespit edilmiştir. Bromokriptin mesilat dozu 5 mg'a yükseltilerek tedaviye devam edilen 21 hastanın 16'sında serum PRL değerli sonraki 2 ay içinde normale dönmüştür. Beş hastada ise PRL yüksek kalmış, doz 7.5 mg'a çıkıldığında 2 ay içinde normale dönmüştür. Tedavi sırasında 6 aylık takip süresince yaptırılan aylık spermogramlarda sperm sayısı, morfoloji ve motilitesi yönünden anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Hiperprolaktinemi saptanan infertil, simetidin veya fenotiazin türevi kullanmayan 71 olgumuzun bromokriptin mesilat öncesi, sonrası 2. ay ve 6. ay spermogram parametrelerinin ortalamaları Tablo V'de verilmiştir.

TARTIŞMA ▲

Kadında galaktore, amenore yaratabilen hiperprolaktinemi tedavi

edildiğinde infertilite yönünden yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Erkeklerde ise PRL'in spermatogeneze etkisi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Hayvan deneylerinde Leydig hücreleri üzerinde PRL reseptörlerinin bulunması, PRL'in testiküler steroid üretimine direkt etkisi olabileceği düşünülmektedir.¹⁻⁵ Segal ve ark ile Smith ve ark'larının bulguları PRL ile semen parametreleri arasındaki ilişki olabileceği gösterirken, Eggert-Krusse ve ark böyle bir ilişkinin varlığını kanıtlayamamışlardır.^{3,6,7} Bizim çalışmamızda da hiperprolaktinemi ile sperm sayısı, morfoloji ve motilitesi arasında bir korelasyon gösterilememiştir.

PRL tayininde standart ölçüm esastır. Ölçüm yöntem farklılıkları nedeni ile diğer çalışmaların sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçlarını karşılaştırmak doğru olmayacaktır. Biz WHO'nun 1992 standartlarını kullandık ve üreticinin önerdiği doğrultusunda PRL serum normal değeri 0-10.0 ng/ml alınmıştır. Hiperprolaktinemi tespit edilen 85 hastanın hiçbirinde erektil fonksiyon bozukluğu, libido azlığı tespit edilmemiştir. Çalışmalarda erektil disfonksiyon tespit edilen hastalarda genellikle PRL düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Spark ve ark 1982'de 26 hiperprolaktinemi empotans olgusunda ortalama PRL düzeylerini 138.5 ng/ml bulmuşlardır.⁸ Literatürde hiperprolaktinemi galaktore yakınmasından bahsedilmesine rağmen, biz olgularımızda galaktore saptamadık.

Hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozuklukları, hipogonadizm, göğüste iritativ lezyonlar, diabetes mellitus ve renal yetmezlik gibi bir grup patolojiyle birlikte olabilir. Hastalarımızdan hiçbirinde bu tip sorunlara rastlanmadı. Hiperprolaktinemi, simetidin ve anksiyolitikler gibi bazı ilaçların kullanımı ile de ortaya çıkabilir. 85 hastadan 14'ü bu tür ilaçları kullanmaktaydı ve bu ilaçlar bırakıldığında PRL düzeyleri 2 ay içinde normale dönmüştür.

Tüm hastaların %5.8'i olan 85 hastada hiperprolaktinemi vardı. Bu hastaların yirmibirinde hipofiz mikroadenomu tespit edildi. Mikroadenomlar büyüdüğü takdirde bası ya-ratarak görme bozukluğu veya erektil fonksiyon bozukluğu yaratabilmektedir. Hastalarımızın hiçbirinde bu tip yakınmalar izlenmemiştir.

Bromokriptin mesilat, hiperprolaktinemi tedavisinde genellikle yeterli olmaktadır. Bizim hastalarımızda 2-4 ay süre içinde serum PRL normal değerlere dönmüştür. Bromokriptin mesilatın özellikle galaktore ve erektil disfonksiyon mevcut olan infertilite olgularında yararlı olduğu belirtilmektedir.⁶⁻⁹ Bizim çalışmamızda bromokriptin mesilat tedavisinin spermogram değerlerine etkisi olmamıştır. Bu durum, literatür göz önüne alındığında hastalarımızda galaktore veya erektil disfonksiyon yaratacak düzeyde hiperprolaktinemi olmamasına bağlanabilir.

Sonuç olarak hiperprolaktineminin sperm sayısı, morfolojisi ve

motilitesine etkisinin az olduğu ve tedavisinin erkek infertilitesinin tedavisine katkısının anlamlı olamadığı düşünceindeyiz.

ÖZET ▲

Prolaktinin (PRL) spermatogenez ve sperm parametreleri üzerine olan etkisi henüz kesinleşmemiştir. İnfertilite olgularında hiperprolaktinemi ve spermatogenez arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile 85 infertil ve hiperprolaktinemili hastayı araştırdık.

Olgularımızın hepsinde serum PRL, folikül stimulan hormon, luteinizan hormon, total testosteron düzeyi tayinleri ve en az iki semen analizi yapılmıştır. Hiperprolaktinemi saptanan olgularda bromokriptin mesilat tedavisine başlanmış ve 2-4 aylık bir süre sonunda PRL düzeyleri normale dönmüş, ancak bu durum semen analizi parametrelerine yansımamıştır.

Sonuç olarak hiperprolaktinemisinin sperm sayısı, morfolojisi ve motilitesine etkisinin az olduğunu ve tedavisinin erkek infertilitesi tedavisinde katkısının anlamlı olmadığını saptadık.

KAYNAKLAR ▲

1. Zipf WB, Payne AF, Kelch RP. Prolactin, growth hormone, and luteinizing hormone in the maintenance of testicular luteinizing hormone receptors. *Endocrinology* 1978;103: 595-600.
2. Gonzales GF, Garcia-Hjarles M, Velasquez G. Hyperprolactinemia and hyperserotoninaemia: Their relationship to seminal quality. *Andrologia* 1992; 24: 95-100.
3. Eggert-Kruse W, Schwalbach B, Gerhard I, Tilgen W, Runnebaum B. Influence of serum prolactin on semen characteristics and sperm function. *Int J Fertil* 1991; 36: 234-251.
4. WHO laboratory manual for the examination of human and sperm-cervical mucus interaction. 3rd edition, Cambridge University Press, 1992.
5. Hafiez AA, Lloyd CW, Bartke A. The role of prolactin in the regulation of testis function: The effects of prolactin and luteinizing hormone on the plasma levels of testosterone and androstenedione in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1974; 52: 327-332.
6. Segal S, Polishuk WZ, Ben-David M. Hyperprolactinemia male infertility. *Fertil Steril* 1976; 27: 1425-1427.
7. Smith ML, Luqman WA, Rakoff JS. Correlations between seminal radioimmunoreactive prolactin, sperm count and sperm motility in prevasectomy and infertility clinic patients. *Fertil Steril* 1979; 32: 312-315.
8. Spark RF, Wills CA, O'Reilly G, Ransil BJ, Bergland R. Hyperprolactinemia in males with and without pituitary macroadenomas. *Lancet* 1982; 17: 129-132.
9. Sadi K, Wenn RV, Sharif F. Bromocriptine for male infertility. *Lancet* 1977; 1: 250-251.

-
- *Anahtar Kelimeler:* Hiperprolaktinemi, İnfertilite, Bromokriptin mesilat;
Key Words: Hyperprolactinemia, Infertility, Bromocryptin mesylate;
Alındığı Tarih: 21 Nisan 1998; Uzm. Dr. Bülent Alıcı, Dr. Arman Çitçi,

Uzm. Dr. Hamdi Özkara, Doç. Dr. Emre Akkuş, Prof. Dr. Halim Hattat: İÜ
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı. *Yazışma Adresi (Address):*
Dr. B. Alıcı, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Aile Planlaması ve Cinsel
Fonksiyon Bozuklukları Merkezi 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.