

## استفاده از کالیکرئین در درمان مردان نابارور

مجله نظام پزشکی

سال هشتم، شماره ۴، صفحه ۲۲۳، ۱۳۶۱

دکتر مصطفی شاهرخ ایل بیگی \*

### مقدمه:

داخلی هیچگونه علت خاصی برای ناباروری نداشته مورد درمان با کالیکرئین قرار گرفته‌اند. قبل از شروع درمان از تمام بیماران ۲ نمونه اسپرموگرام با فاصله ۳-۵ روز از آمیزش تهیه شد و همسران آنان توسط متخصصان زنان مورد معاینه قرار گرفتند و تماماً بجز ۲ تن بارور تشخیص داده شده‌اند. سن و مدت ازدواج آنان در جدول شماره یک مشاهده میشود:

گروه‌های سنی	کمتر از ۲۵ سال	۲۵-۳۰ سال	۳۰-۴۰ سال	بیش از ۴۰ سال
موارد	۵	۱۴	۱۷	۳
متوسط سن ۳۱/۴ سال				
سالهای پس از ازدواج	کمتر از ۱ سال	۱-۳ سال	۳-۵ سال	بیش از ۱۰ سال
موارد	۰	۱۳	۴	۱۲

جدول شماره ۱

متوسط سالهای پس از ازدواج ۶/۶ سال

بیماران در طول درمان هیچگونه داروی دیگری دریافت نکرده‌اند.

ناباروری در مرد یکی از مسائل غامض و مشکل اورولوژی و اجتماعی است که سالها مورد تحقیق قرار گرفته، کتب و مقالات زیادی راجع به علل و چگونگی درمان آن نوشته شده است. عوامل زیادی از جمله عوامل وراثتی، هورمونی، جراحی، عفونی، ایمنونولوژی و... در این مسئله دخالت دارد، بطوریکه در بسیاری موارد حتی نمیتوان علت آنرا پیدا کرد و این خود باعث پیدایش راههای گوناگون درمانی شده که در بسیاری موارد متأسفانه مأیوس کننده میباشد.

بهترین نتیجه درمانی وقتی حاصل میشود که عمل بیضه و علت ناباروری شناخته شود و درمان مناسب صورت گیرد (۱).

۳۹ مرد نابارور که هیچگونه علت خاصی برای ناباروری آنان شناخته نشده، بمدت سه ماه تحت درمان با کالیکرئین (Kallikrein) قرار گرفته و نتایج درخشانی حاصل شده است بطوریکه در ۲۸ مورد اصلاح وضع مایع منی و در ۱۲ مورد حاملگی بهمراه داشته است.

این افراد قبل از درمان اولیگو اسپرم و یا آستنواسپرم و یا اولیگو آستنواسپرم بوده‌اند. با توجه بنتایج حاصله، درمان با این دارو یکی از راههای جدید درمانی (نه بهترین آنها) بوده که در بیماران بدون علت خاص قابل اجرا است.

### انتخاب بیمار و روش درمان:

۳۹ مرد نابارور که در معاینه و بررسی‌های مربوط به غده مترشحه

\* تهران - بیمارستان مرکزی نیروی هوایی.

وضع اسپرموگرام بیماران قبل از شروع بدرمان بشرح جدول شماره ۲ بوده است .

تعداد اسپرم/cc × ۱۰۶ موارد	حجم بر حسب میلی لیتر موارد	تعداد اسپرم/cc × ۱۰۶ موارد	حجم بر حسب میلی لیتر موارد
۲۲	>۴۰	۱۱	>۴
۵	۳۰-۴۰	۱۱	۳-۴
۳	۲۰-۳۰	۱۲	۲-۳
۱	۱۵-۲۰	۱	۱/۵-۲
۲	۱۰-۱۵	۴	۱-۱/۵
۰	۵-۱۰	۰	۰/۵-۱
۶	۰-۵	۰	۰-۰/۵
اسپرم متحرك/cc × ۱۰۶ موارد		درصد تحرك ۲ ساعت پس از انزال موارد	
۱۲	>۴۰	۱۵	>۶۰
۳	۳۰-۴۰	۱۰	۴۰-۶۰
۷	۲۰-۳۰	۲	۳۰-۶۰
۲	۱۵-۲۰	۵	۳۰-۴۰
۱	۱۰-۱۵	۴	۱۰-۲۰
۴	۵-۱۰	۱	۰-۱۰
۱۰	۰-۵	۲	۰

جدول شماره ۳ وضع مایع منی بیماران پس از يك دوره درمان

تعداد اسپرم/م × ۱۰۶ موارد	حجم بر حسب میلی لیتر موارد	تعداد اسپرم/م × ۱۰۶ موارد	حجم بر حسب میلی لیتر موارد
۱۰	کاهش تعداد	۱۳	کاهش حجم
۱	بدون تغییر	۱۲	بدون تغییر
۷	افزایش > ۱۰	۷	افزایش > ۱ میلی لیتر
۱۱	افزایش ۱۰-۳۰	۲	افزایش ۱-۲ میلی لیتر
۱۰	افزایش < ۳۰	۵	افزایش < ۲ میلی لیتر
اسپرم متحرك × ۱۰۶ موارد		درصد تحرك ۲ ساعت پس از انزال موارد	
۸	کاهش	۸	کاهش
۴	بدون تغییر	۴	بدون تغییر
۱۳	افزایش > ۲۰	۱۱	افزایش > ۲۰
۷	افزایش ۲۰-۴۰	۷	افزایش ۲۰-۴۰
۷	افزایش < ۴۰	۹	افزایش < ۴۰

جدول شماره ۴- تغییرات اسپرموگرام پس از درمان

تعداد اسپرم(cc × ۱۰۶) موارد	حجم بر حسب میلی لیتر موارد	تعداد اسپرم(cc × ۱۰۶) موارد	حجم بر حسب میلی لیتر موارد
۱۱	>۴۰	۱۱	>۴
۱۰	۴۰-۳۰	۱۰	۳-۴
۱	۲۰-۳۰	۹	۲-۳
۳	۱۵-۲۰	۵	۱/۵-۲
۱	۱۰-۱۵	۱	۱-۱/۵
۱	۵-۱۰	۳	۰/۵-۱
۱۲	۰-۵	۰	۰-۰/۵
اسپرم فعال و متحرك × ۱۰۶ موارد		درصد تحرك ۲ ساعت پس از انزال موارد	
۲	>۴۰	۶	>۶۰
۱	۳۰-۴۰	۸	۴۰-۶۰
۶	۲۰-۳۰	۵	۳۰-۴۰
۴	۱۵-۲۰	۶	۲۰-۳۰
۴	۱۰-۱۵	۶	۱۰-۲۰
۲	۵-۱۰	۴	۰-۱۰
۱۹	۰-۵	۴	۰

جدول شماره ۲- وضع مایع منی بیماران قبل از درمان

بیماران هفته‌ای سه تزریق ۴۰ واحدی روتارد کالیکرئین برای ۷ هفته دریافت کرده‌اند . از بیماران در طی درمان سه بار اسپرموگرام در هفته‌های سوم ، هفتم و دوازدهم گرفته شده است . اسپرموگرام بیماران سه ماه پس از شروع درمان بشرح جدول شماره ۳ میباشد .

**نتایج :**

همانطور که در جداول شماره ۲ و ۳ مشاهده میشود، بیماران در ۷ گروه قرار گرفته و حجم ، تعداد اسپرم در يك میلی لیتر و درصد اسپرم‌های متحرك و کل اسپرم متحرك در میلی لیتر مورد نظر قرار گرفته است . پس از يك دوره درمان با کالیکرئین کاهش حجم مایع منی در ۱۳ مورد و در ۱۲ مورد بدون تغییر حجم و در ۱۴ مورد افزایش حجم تا بیش از ۲ میلی لیتر دیده شد . تعداد اسپرم در ۱۰ مورد کاهش و در يك مورد بدون تغییر و در ۲۸ مورد افزایش یافته که در ۱۰ مورد بیش از ۳۰ میلیون اسپرم در میلی لیتر بود .



۲۰٪، تحرك ۵۰٪، لکوسیت ۱۲-۱۰ همسر بیمار در پایان سه ماه از شروع درمان حامله شده است.

۳- م. ب. مردیست ۳۰ ساله که در اسفند ماه سال ۱۳۵۸ پس از ۲ سال زندگی زناشویی بدون بچه مراجعه کرده که در معاینه عمومی طبیعی و از نظر هورمونی متعادل و اسپرموگرام او قبل از شروع درمان بشرح زیر بوده است:

حجم ۵ میلی لیتر، رنگ طبیعی، زمان مایع شدن ۳۰ دقیقه،  $PH = 7/6$ ، تعداد اسپرم در میلی لیتر ۸۰ میلیون، اشکال غیرعادی ۲۰٪، تحرك صفر درصد، لکوسیت ۱۲-۱۰. یکماه پس از شروع درمان با کالیکرئین اسپرموگرام بیمار بشرح زیر تغییر کرده بود: حجم  $1/4$  میلی لیتر، رنگ طبیعی، زمان مایع شدن ۲۰ دقیقه،  $PH = 7/6$ ، تعداد اسپرم در میلی لیتر ۵۷ میلیون، اشکال غیرعادی ۱۵٪، تحرك اسپرم ۴۰٪ و سه ماه پس از شروع درمان: حجم  $3/8$  میلی لیتر، رنگ طبیعی، زمان مایع شدن ۳۰ دقیقه،  $PH = 8$ ، تعداد اسپرم در میلی لیتر ۳۶ میلیون، اشکال غیرعادی ۱۵٪، تحرك ۶۰٪، لکوسیت ۱۵-۱۲ بوده و همسر بیمار ۴ ماه پس از شروع درمان حامله شده است.

#### بحث:

همانطور که از نتایج درمان دیده میشود کالیکرئین اثرات جالبی در بعضی موارد اختلالهای اسپرماتوزن داشته و در باره‌اش موارد نیز این اثرات مایوس کننده است.

اثرات دارویی کالیکرئین بر انبساط عروق محیطی و بهبود وضع تغذیه سلولی از پیش مورد بررسی قرار گرفته و شناخته شده، ولی نحوه و کیفیت اثر آن در اسپرماتوزن تا کنون معلوم نشده است. Rixon & Whitfield نشان داده‌اند که کالیکرئین سبب تحريك فعاليت میتوتیکی در سلولهای مغز استخوان، تیموس و دستگاه گوارش موش میشود و نیز (Stutgen ۱۹۷۳) افزایش تعداد اسپرم را در بیماران اولیگو اسپرم پس از مصرف کالیکرئین نشان داده است که این خود میتواند دلیل بر اثر این دارو روی اسپرماتوزن باشد.

از طرف دیگر Schill, H.B.E. Rland (۱۹۷۴) افزایش تحرك اسپرم را پس از تجویز کالیکرئین گزارش داده‌اند (۱). از طرفی محققان مذکور نشان داده‌اند که افزایش یک واحد کالیکرئین به یک میلی لیتر مایع منی در خارج بدن (in vitro) سبب افزایش تحرك اسپرم شده و افزودن واحدهای بیشتر از کالیکرئین تاثیر بیشتری در افزایش تحرك اسپرم ندارد.

Rixon (۲) معتقد است که کالیکرئین از راه آزاد کردن کیتین واز راه سنتز DNA سبب تکثیر (پرولیفراسیون) بیشتر سلولی میشود ولی احتمالات دیگری نیز وجود دارند که عبارتند از:

باید توجه داشت که در الیگو اسپرمی‌های شدید افزایش ناچیز است.

درصد تحرك اسپرم در ۸ مورد کاهش و در ۴ مورد بدون تغییر و در ۲۷ مورد افزایش داشته که در ۹ مورد این افزایش بیش از ۴۰٪ بوده است. جالب است که در آستنوا اسپرمی شدید (حتی در یک مورد که قبل از درمان اسپرم متحرك دیده نشده بود پس از یک دوره درمان تحرك اسپرم بمیزان ۶۰٪ رسیده است) این افزایش بیشتر است و تعداد اسپرم متحرك در میلی لیتر در ۸ مورد کاهش و در ۴ مورد بدون تغییر و در ۲۷ مورد افزایش نشان داده است (جدول شماره ۴). از ۳۹ بیمار مورد درمان، ۵ تن پس از یک دوره و ۷ تن پس از یک یا دو دوره درمان اضافی دارای فرزند شده‌اند.

#### شرح حال بیماران:

۱- الف. الف. مردیست ۳۲ ساله که در اسفند ماه سال ۱۳۵۸ بعلمت عدم باروری پس از ۹ سال ازدواج مراجعه کرده و سابقه درمانهای مختلف از جمله درمانهای هورمونی را بمدت طولانی داشته است.

در معاینه عمومی، بیمار عارضه‌ای نداشته و سطح سرمی هورمونهای  $FSH = 3/5$  Iu/L,  $LH = 11$  Iu/L,  $T = 722$  ng/100ml در حد طبیعی بوده است. از بیمار دو نمونه اسپرموگرام قبل از اقدام درمانی تهیه شده که بهترین آنها بشرح زیر است:

حجم  $1/9$  میلی لیتر، رنگ شیری، زمان مایع شدن ۱۶ دقیقه،  $PH = 3/7$ ، تعداد اسپرم در میلی لیتر ۳۹ میلیون، اشکال غیر طبیعی ۷٪، تحرك ۳٪، لکوسیت ۸-۷.

بیمار سپس تحت درمان با کالیکرئین قرار گرفت و اسپرموگرام ۳ و ۱ ماه از شروع درمان بشرح زیر بوده است:

حجم ۲ میلی لیتر، رنگ شیری، زمان مایع شدن ۱۸ دقیقه،  $PH = 8$ ، تعداد اسپرم در میلی لیتر ۶۱ میلیون، اشکال غیر طبیعی ۶٪، تحرك ۶۰٪، لکوسیت ۸-۷ ولی همسر بیمار تا کنون حامله نشده است.

۲- د. الف. مردیست ۲۷ ساله که در فروردین ماه سال ۱۳۵۹ پس از گذشت سه سال ازدواج بدون بچه مراجعه کرده است. در معاینه عمومی اشکالی دیده نشد و از نظر هورمونی متعادل بود و اسپرموگرام بیمار قبل از شروع درمان بشرح زیر بوده است:

حجم ۴ میلی لیتر، رنگ طبیعی، زمان مایع شدن ۲۰ دقیقه،  $PH = 8$ ، تعداد اسپرم ۱۲ میلیون در میلی لیتر. اشکال غیر طبیعی ۵۰٪، تحرك ۲۰٪، لکوسیت ۱۵-۱۲. بیمار تحت یک دوره درمان با کالیکرئین قرار گرفت و سه ماه پس از شروع درمان، اسپرموگرام او بشرح زیر بوده است:

حجم ۳ میلی لیتر، رنگ طبیعی، زمان مایع شدن ۲۰ دقیقه،  $PH = 7$ ، تعداد اسپرم در میلی لیتر ۱۲ میلیون، اشکال غیرعادی



دیدیم و واز در حدود ۱۷-۸ روز است اما در نتیجه زمان لازم برای تبدیل اسپرما توگونی A به اسپرما توژوئید از اکوله در حدود ۹۰-۸۰ روز است (۱۲). بنابراین افزایش تعداد اسپرم پس از سه ماه از درمان شروع خواهد شد.

مسئله دیگر ادامه درمان تا حاملگی همسر بیمار است، که سه نوع روش درمانی پیشنهاد میشود:

۱- ادامه درمان بصورت تزریق روزانه کالیکرئین بمقدار ۴۰ واحد دیراثر (روتارد) که نتیجه خوب در بر دارد.

۲- کاهش دفعات تجویز دارو. بطوریکه پس از ۳۰ تزریق روزانه ۱۲-۱۵ تزریق ماهیانه انجام میگردد. (نتیجه آن کاهش مختصری در کیفیت اسپرموگرام نسبت به روش فوق دارد).

۳- پس از سه ماه درمان تجویز دارو بصورت ۱۰ تزریق روزانه از روز چهارم تا چهاردهم قاعدگی همسر بیمار انجام گرفته و نتیجه آن بستگی به واکنش بیمار تحت درمان داشته و حاملگی معمولاً پس از ۱۰ ماه پیش می آید (۱).

**خلاصه:**

از نظر عملی درمان با کالیکرئین سبب افزایش تعداد اسپرم و اصلاح تحرک و کاهش درصد اشکال غیر طبیعی آن در مردان نابارور شده و نشان میدهد که از این دارو میتوان در درمان مردان نابارور استفاده کرد. از ۳۹ بیمار درمان شده با کالیکرئین در ظرف سه سال، ۱۲ مورد حاملگی بوجود آمده که خود درصد بسیار باارزشی در درمان طبی این گروه از بیماران بوده و از طرفی اصلاح پارامترهای مورد نظر در مایع منی آنان در ۲۸ مورد دیده شده است، هیچگونه اثر سمی از دارو مشاهده نشده و حتی در بعضی بیماران میل جنسی نیز افزایش یافته است.

در خاتمه باید خاطر نشان کرد که این درمان باید در مورد بیماران که هیچگونه علت خاصی برای ناباروریشان وجود ندارد و مبتلا به اولیگو اسپرمی و یا استنواسپرمی و یا توأمأ میباشند صورت گیرد.

جلوگیری از دژنراسانس سلولی (۱)، افزایش خون رسانی (Blood Supply) سیستم عروقی بیضه و تغذیه بهتر لوله های مولد منی (توبولهای سمینفر) و تحریک اسپرما توژنز. از اثرات دیگر کالیکرئین تحریک انقباضات اپی دیدیم و افزایش تعداد اسپرم در بعضی موارد در ماه اول درمان بعلت تخلیه ذخیره اپیدیدیمال اسپرم میباشد.

افزایش تحرک اسپرم که در اضافه کردن کالیکرئین در خارج از بدن (۳، ۴، ۵، ۶) دیده میشود، بعلت اثر کینین آزاد شده است. در بدن بدنبال تجویز کالیکرئین، Kininogen ظاهر شده (۱) که سبب آزاد شدن کینین در ترشحات غدد جنسی مرد شده و یا بعبارت دیگر این دارو با استفاده از Kallikrein-Kinin-system اثر میکند.

افزایش مصرف اکسیژن و فروکتوز و تولید بیشتر CO<sub>2</sub> توسط اسپرم پس از اضافه کردن کالیکرئین نشان دهنده افزایش متابولیسم اسپرم که با کینین تحریک شده، میباشد (۷ و ۸). ولی راه ورود کینین بدیواره اسپرم تا کنون شناخته نشده است.

از طرفی بنظر میرسد که کینین بطور غیر مستقیم در سیکل AMP (آمینومونوفسفات) داخل سلولی اسپرم (۸ و ۹) و با احتمالاً از راه سنتز پروستاگلاندین (۹) و یا سنتز DNA اثر میکند.

Cushman & Chrung با اندازه گیری Angiotensin Converting Enzyme نشان داده اند که مقدار این آنزیم در بیضه موش بالا و در مایع وزیکول سمینال و ترشحات پروستات و همینطور در اعضاء جنسی زن پائین است. در موقع ازال مایع اپی دیدیمال که حاوی مقدار زیادی آنزیم Angiotensin - Converting بوده با ترشحات دیگر غدد جنسی مخلوط و در نتیجه باعث افزایش فعالیت کینیناز شده که احتمالاً از راه آزاد کردن کینین سبب افزایش متابولیسم اسپرم و در نتیجه افزایش تحرک آن میگردد. بنابراین Kallikrein - kinin - system را در تنظیم تحرک اسپرم و اسپر-ما توژنز مؤثر میدانند (۱۰).

بر طبق نظریه Heller and Clermont (۱۱) زمان اسپر-ما توژنز در انسان حدود ۴ ± ۷۴ روز ومدت عبور آن از اپی-

**REFERENCES :**

- 1- Schirren, C., Schill W. B. and Hofmann, N.: Kininogenases Kallikrein 2. 1975, Haberland. G. L. Rohen, J.W. Schirren, C. and Huber, P. Stuttgart 17-111.
- 2- Rixon, R. H., Whitfield, J. F, Bayliss, J.: The Stimulation of mitotic activity in the thymus and Bone marrow of Rats by Kallikrein. Horm. Metab. Res 3: 279 - 284, 1972.
- 3- Schill, W. B, Haberland. Kinin - induced. enhancement of sperm motility. Hopp - Seylers Z. Physiol. Chem. 355: 229 - 231, 1974.

- 4- Schill, W. B., Haberland. G. L.: Wirkungen Von Verschiedenen Komponenten des Kallikrein-Kinin System auf die spermatozoen - Motilitat in vitro. Klin. Wschr. 53: 73 - 79, 1975.
- 5- Schill, W. B., Braun - Falco, O. Haberland. G. L. : The possible Role of kinins in sperm motility, Int. J. Fertil. 19; 163.167, 1964.
6. Schill, W. B. Wallner, O., Palm, S., Fritz, H.: Stimulation of sperm motility and sperm migration in cervical mucus by kinins In: E. S. E. Hafez (ed): The Human Semen and fertility regulation in the male. C. V. Mosby Comp. ST. Louis, Miss, 1976.
- 7- Schill, W.B.: Increased Fructolysis of Kallikrein stimulated human spermatozoa. Andrologia 7: 105-107, 1975.
- 8- Landsteitner, B., Geldmacher, J., Feustel, H., Ittner, F.: Einflub Von Kallikrein auf die Bindege Websproliferation in Tieruersuch. Med, Welt 25: 1752 - 1755, 1974.
- 9- Palm, S. Schill. W., B, Wallner, O., Fritz, H: Occurance of the Kallikrein-Kinin - System in human genital Tract Sections and its possible function in stimulation of Sperm Motility and sperm migration. Int. Symposium on the Kallikrein - Kinin - System, Fiesole, Florance. Italy. 15 - 17., 1975.
- 10- Cushman, D. W., Cheung, H. S.: Concentrations of Angiotensin - Converting Enzyme in Tissues of the rats. BioPhys. Act (Amst.) 250: 261 - 265, 1971.
- 11- Heller, C. G., Clermont Y.: Kinetics of the germinal epithelium in man. Recent Prog. Hormone Res. 20: 545-575, 1964.
- 12- Rowley, M. J., Heller, C. G.: Embryology Anatomy and Histology of the male sexual organs. In: Ch. A. Joel.: Fertility disturbances in man and women P. 48-64 Karger, Basel, 1971.