

Selektif serotonin gerialım inhibitörleri kullanımının erkek fertilitesi üzerine etkileri

Dr. Mehmet Gökhan Çulha¹, Doç. Dr. Ege Can Şerefoğlu²

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Özet

Depresyon tedavisinde sıklıkla başvuru alan selektif serotonin gerialım inhibitörlerinin (SSRI) yorgunluk, bulantı, kusma, ağız kuruluğu ve diyare gibi yan etkileri görülebilmektedir. Bunların yanı sıra SSRI tedavisi çeşitli cinsel işlev bozukluklarına yol açabilir ve bu nedenle hastaların tedaviyi bırakma oranları yüksektir. Ayrıca SSRI tedavisinin sperm parametrelerini etkileyerek, üreme hormonlarının seviyelerini değiştirerek ve/veya sperm DNA bütünlüğünü bozarak infertiliteye yol açabileceği bildirilmiştir. Bu derlemede SSRI grubu ilaçların erkek fertilitesi üzerindeki etkileri güncel literatür ışığında incelenmiştir.

Giriş

Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI) depresyon, anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde sıklıkla başvuru alan ilaçlardır (1,2). Bu rahatsızlıkların yanı sıra SSRI grubu ilaçlar üroloji pratiğinde prematür ejakülasyon (PE) ve stres tipi idrar kaçırma tedavisinde de kullanılmaktadır (3,4). SSRI grubundaki ilaçların yorgunluk, bulantı, kusma, ağız kuruluğu ve diyare gibi çeşitli yan etkileri görülebilir (5). Bu yan etkiler genellikle hafif şiddette olmakta ve ilaç kullanımından sonraki 2–3 hafta içerisinde kademeli olarak azalmaktadır (5). Libido azalması, anorgazmi, anejakülasyon ve erektil disfonksiyon (ED) gibi cinsel işlev bozuklukları da SSRI kullanımı sırasında görülebilecek yan etkiler arasındadır ve bu bozukluklar nedeniyle hastalar tedaviyi bırakabilir (6).

İnfertilite evli çiftlerin %15 kadarını etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (7) ve çocuk sahibi olamayan çiftlerin %50'sini de oligospermi, astenospermi ve/veya teratospermi gibi sperm parametreleri bozuklukları görülür (8). Bununla birlikte ilaç kullanımı infertilite problemi yaşayan erkeklerin yaklaşık %3 kadarında görülen bir etiyolojik fak-

tördür ve uzun dönem antidepresan kullanan erkeklerin infertilite problemi yaşayabilecekleri bildirilmiştir (Tablo 1). Bu derlemenin amacı SSRI kullanımının erkek fertilitesi üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Deneysel çalışmalar

Spermin olgunlaşması (spermatogenez) birçok aşamadan oluşan uzun bir süreçtir (8). Testiste üretilen sperm hücreleri epididime geçer ve burada hareket yeteneğini kazanır (9). Bu aşamada sperm plazma membranında oluşan disülfid bağları, kuyruk hareketlerinin daha güçlü olmasını sağlar (9). Sperm hücresi içindeki çinkonun %60'ının dışarı atılmasıyla disülfid bağlarının miktarında artış ve sülfidril gruplarında azalma gerçekleşir. Artan disülfid bağları spermatozoanın kuyruk kısmındaki aksonemini saran liflerin sertleşmesini ve stabilizasyonunu sağlamaktadır (10). Ejakülasyonu takiben kadın genital sistemine giren spermatozoa, hareket yeteneğine sahiptir ancak spermin oositi fertilize edebilmesi için kapasitasyon sürecini tamamlaması gerekir (11). Kapasitasyon sürecinde sperm membranında ve hücre içinde birtakım değişimler meydana gelir ve bu aşamada da sülfidril-disülfid bağları rol oynar (12).

SSRI grubu ilaçlar da serotonin geri alım inhibisyonunu sülfidril-disülfid grupları ile etkileşime girerek gerçekleştirir (13). Bu sülfidril grupları sperm kapasitasyonunda ve motilitesinde düzenleyici bir rol oynadığı için SSRI tedavisi spermin fertilizasyon yeteneğini etkileyebilir, motilitesini azaltabilir ve sperm membranına bağlanarak spermidal bir etki gösterebilir (14,15). SSRI grubu ilaçlarla hazırlanmış çözeltilerin insan semen örnekleri üzerindeki etkisinin in vitro olarak değerlendirildiği bir çalışmada yazarlar incele- nen her üç SSRI grubu ilacın da (paroksetin, sertralin ve sitalopram) sperm motilitesi ve canlılığını azalttığını kaydetmişlerdir (16). Yazarlar SSRI grubu ilaçların spermatozoa ve iç mitokondri membranlarında bulunan disülfid bağları

Tablo 1. Selektif Serotonin gerialım inhibitörleri'nin(SSRI) erkek fertlitesine etkilerinin incelendiği çalışmalar

Yıl	Yazarlar	Çalışma dizaynı	Sonuçlar
2006	Kumar ve ark.	In vitro çalışma	Motilite tüm SSRI'da nonoxynola benzer değerde düşük olarak saptanmıştır.
2012	Alzahrani ve ark.	Hayvan çalışması	Doza bağımlı olarak sperm sayısı ve motilitesi azalmış ve anormal başlı sperm oranı artmıştır.
2007	Tanrikut ve ark.	Olgu sunumu	İki olgu da infertilite gelişmekte ve ilaç bırakıldıktan sonra semen parametrelerinde iyileşme gözlenmektedir.
2011	Koyuncu ve ark.	Prospektif takip çalışması	Sitalopram tedavisi sperm sayısı ve motilitesini azaltmakta ve anormal morfoloji oranını arttırmaktadır.
2014	Akashah ve ark.	Tek kör çalışma	Sertralin ile tedavi edilen grupta sperm sayısı azalmakta, anormal morfoloji ve DNA fragmentasyon oranları artmaktadır. Sperm motilitesinde bir değişiklik yoktur.
2010	Tanrikut ve ark.	Prospektif takip çalışması	Paroksetin ile tedavi edilen grupta düşük testosteron ve östrojen seviyeleri ve artmış DNA fragmentasyon oranı görülmektedir. Sperm parametrelerinde (sayı, motilite, morfoloji) değişim gözlenmemektedir.
2008	Safarinejad ve ark.	Kesitsel çalışma	SSRI ile tedavi edilen hastalarda sperm sayısı ve motilitesi azalmakta, denatüre tek sarmal DNA ve anormal morfoloji oranları artmaktadır.

ile etkileşime girerek akrozom hareketlerini bozduğunu ve bu ilaçların spermidal etkiye yol açtığını savunmuşlardır (16). Alzahrani ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 30 adet rat 4 gruba ayrılmış ve 35 gün boyunca oral yoldan 3 farklı dozda fluoksetin (2.6 mg/kg, 7.8 mg/kg ve 13 mg/kg) tedavisi uygulanmıştır (17). Sperm sayısında ve sperm motilitesinde doza bağlı bir azalmanın olduğunu kaydeden yazarlar, fluoksetin tedavisinin infertiliteye yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Klinik çalışmalar

Tanrikut ve Schlegel (18) depresyon nedeni ile 6 aydan uzun süre SSRI kullanan (sitalopram ve sertralin) 2 hastada oligoastenospermi geliştiğini bildirmişlerdir. Semen parametrelerindeki bu bozukluğun SSRI tedavisinin birkaç hafta kesilmesinden sonra hızlı bir şekilde düzeldiğini kaydeden yazarlar, SSRI tedavisinin sperm üretiminden ziyade sperm transportunu etkileyerek oligoastenospermiye neden olabileceğini savunmuşlardır (18).

Sperm transportu sırasında sperm hücrelerinde oluşabilecek membran ve DNA hasarı sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisini etkileyebilmektedir (19–21). Depresyon nedeni ile 6 aydan uzun süre SSRI kullanan hastaların sperm parametrelerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada araştırmacılar hastaların tüm sperm değerlerinde (sayı, motilite ve morfoloji) bozulma ve sperm DNA hasarı gözlemlemişlerdir (22). Otuz beş sağlıklı erkeğin sperm

parametrelerinin ve sperm DNA bütünlüğünün 5 haftalık paroksetin tedavisi öncesi ve sonrasında incelendiği bir başka çalışmada ise paroksetin tedavisinin DNA fragmentasyon oranlarında artışa yol açtığı gözlenmiştir (23). İlginç olarak sperm sayısı, morfoloji ve motilitesinde tedavi sonrasında herhangi bir değişiklik saptanmayan bu çalışmada yazarlar sperm transportundaki bozukluğun sperm parametrelerini değiştirmeden sperm DNA bütünlüğünü etkilediği hipotezini ortaya koymuştur. Spermatogenezin gerçekleşmesi için 72 gün gerektiği göz önüne alındığında (24,25), yazarların uyguladıkları tedavi süresinin (35 gün) sperm parametrelerindeki değişikliği tam olarak ortaya koymak için yetersiz olduğu dikkate alınmalıdır. Çalışmaya katılan denek sayısının azlığı da sperm parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir bozulmanın saptanmamasına yol açmış olabilir.

Bir başka prospektif çalışmada ise PE yakınması olan 60 erkek iki gruba randomize edilmiş; bir gruba 3 ay boyunca sertralin 50 mg/gün ve davranış tedavisi, diğer gruba ise sadece davranış tedavisi verilmiştir (26). Sadece davranış tedavisi alan grup ile kıyaslandığında sertralin ile tedavi edilen grubun sperm sayılarında (119 milyon/ml—147 milyon/ml; $p<0,001$) ve normal morfoloji oranlarında (%25–%44; $p=0,001$) azalma izlenirken DNA fragmentasyon oranında artış (%31–%16; $p=0,002$) saptanmıştır. Ancak sperm motiliteleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. SSRI kullanımının PE hastalarının sperm para-

metreleri üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise 12 haftalık essitalopram tedavisi öncesi ve sonrası hastaların sperm parametreleri karşılaştırılmıştır (27). Tedavi öncesi sperm analizinde herhangi bir anormallik saptanmayan 25 hastanın dahil olduğu çalışmada, essitolopram tedavisi sonrasında hastaların sperm konsantrasyonu ve motilitesinde düşüş izlenmiş ancak sperm morfolojisinin değişmediği kaydedilmiştir. Bu prospektif çalışma SSRI tedavisinin uzamasının sperm parametrelerinde (sayı ve motilite) daha fazla bozulmayı indüklediğini göstermektedir.

Folikül stimulan hormon (FSH) ve/veya luteinizan hormon (LH) yetersizliği de erkek infertilitesine yol açabilir. SSRI tedavisi sonrasında santral sinir sisteminde ortaya çıkan serotonin aktivitesindeki artış, dopamin inhibisyonu ve prolaktin serbestleyici faktörlerin stimülasyonu ile prolaktin seviyesini arttırmaktadır (28). Serum prolaktin seviyesindeki artış ise hipotalamusta gonadotropin serbestleyici hormonu baskılayan dopamin seviyelerinin artışına neden olmakta, hipofiz bezinden FSH ve LH salgılanmasının baskılanarak testosteron yapımının azalmasına yol açar (29). Tedavi almamış depresyon hastalarında da

hipotalamo-pitüiter-gonadal hormon aksında bozulmalar oluşabilir (30). Bu nedenle SSRI tedavisinin hormonal homeostaz ve dolayısıyla üreme fizyolojisi üzerindeki etkisinin tam olarak ortaya konulabilmesi için sağlıklı bireylerde yapılacak ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

DeneySEL ve klinik çalışmalar ile SSRI grubu ilaçların spermatogenezi bozduğu, sperm hücre membranına zarar verdiği, hormonal dengeyi etkilediği, sperm transportunu inhibe ettiği ve sperm DNA hasarına yol açtığı görülmüştür. Bu ilaçların fertilitte üzerindeki olumsuz etkileri yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımlarda daha belirgindir. Bunun yanı sıra SSRI tedavisinin kesilmesi ile bu olumsuz etkilerin hızla düzeldiği saptanmıştır. SSRI tedavisinin yol açabileceği fertilitte problemleri konusunda hastalar uyarılmalı, başta psikiyatristler olmak üzere bu tedavilere başvuran hekimlerin bu yan etkiler konusundaki farkındalık düzeyinin artırılması gerekmektedir. SSRI tedavisinin sebep olduğu sperm hasarının altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*. 2003;289(23):3095-105.
2. Lockhart P, Guthrie B. Trends in primary care antidepressant prescribing 1995-2007: a longitudinal population database analysis. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2011;61(590):e565-72.
3. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, et al. An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sexual medicine*. 2014;2(2):60-90.
4. Mariappan P, Alhasso A, Ballantyne Z, Grant A, N'Dow J. Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: a systematic review. *European urology*. 2007;51(1):67-74.
5. Goethe JW, Woolley SB, Cardoni AA, Woznicki BA, Piez DA. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2007;27(5):451-8.
6. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21.
7. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertility and sterility*. 2013;99(5):1324-31.e1.
8. Patrick J, Rowe FHC, Timothy B, Hargreave, Heather J, Mellows. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
9. Huang TT, Kosower NS, Yanagimachi R. Localization of thiol and disulfide groups in guinea pig spermatozoa during maturation and capacitation using bimane fluorescent labels. *Biology of reproduction*. 1984;31(4):797-809.
10. Wroblewski N, Schill WB, Henkel R. Metal chelators change the human sperm motility pattern. *Fertility and sterility*. 2003;79 Suppl 3:1584-9.
11. Austin CR. The capacitation of the mammalian sperm. *Nature*. 1952;170(4321):326.
12. Gervasi MG, Visconti PE. Chang's meaning of capacitation: A molecular perspective. *Molecular reproduction and development*. 2016.
13. Wolf WA, Kuhn DM. Role of essential sulfhydryl groups in drug interactions at the neuronal 5-HT transporter. Differences between amphetamines and 5-HT uptake inhibitors. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267(29):20820-5.
14. de Lamirande E, Gagnon C. Paradoxical effect of reagents for sulfhydryl and disulfide groups on human sperm capacitation and superoxide production. *Free radical biology & medicine*. 1998;25(7):803-17.
15. de Lamirande E, Gagnon C. Redox control of changes in protein sulfhydryl levels during human sperm capacitation. *Free radical biology & medicine*. 2003;35(10):1271-85.
16. Kumar VS, Sharma VL, Tiwari P, Singh D, Maikhuri JP, Gupta G, et al. The spermicidal and antitrichomonas activities of SSRI antidepressants. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2006;16(9):2509-12.
17. Alzahrani HA. Sister chromatid exchanges and sperm abnormalities produced by antidepressant drug fluoxetine in mouse treated in vivo. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2012;16(15):2154-61.
18. Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology*. 2007;69(1):185.e5-7.
19. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1999;14(4):1039-49.
20. Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, Fulton N, Milne PA, Aitken RJ. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *Journal of andrology*. 2000;21(1):33-44.

21. Lopes S, Sun JG, Jurisicova A, Meriano J, Casper RF. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation is increased in poor-quality semen samples and correlates with failed fertilization in intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility*. 1998;69(3):528–32.
22. Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *The Journal of urology*. 2008;180(5):2124–8.
23. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertility and sterility*. 2010;94(3):1021–6.
24. Heller CG, Clermont Y. Spermatogenesis in man: an estimate of its duration. *Science (New York, NY)*. 1963;140(3563):184–6.
25. Heller CH, Clermont Y. Kinetics of the germinal epithelium in man. *Recent progress in hormone research*. 1964;20:545–75.
26. Akasheh G, Sirati L, Noshad Kamran AR, Sepehrmanesh Z. Comparison of the effect of sertraline with behavioral therapy on semen parameters in men with primary premature ejaculation. *Urology*. 2014;83(4):800–4.
27. Koyuncu H, Serefoglu EC, Yencilek E, Atalay H, Akbas NB, Sarica K. Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. *International journal of impotence research*. 2011;23(6):257–61.
28. Tanaka E, Baba N, Toshida K, Suzuki K. Evidence for 5-HT₂ receptor involvement in the stimulation of preovulatory LH and prolactin release and ovulation in normal cycling rats. *Life sciences*. 1993;52(7):669–76.
29. Meltzer H, Bastani B, Jayathilake K, Maes M. Fluoxetine, but not tricyclic antidepressants, potentiates the 5-hydroxytryptophan-mediated increase in plasma cortisol and prolactin secretion in subjects with major depression or with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1997;17(1):1–11.
30. Yokoyama K, Yamada T, Mitani H, Yamada S, Pu S, Yamanashi T, et al. Relationship between hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and insulin resistance in elderly patients with depression. *Psychiatry Res*. 2015;226(2–3):494–8.