

Erkek infertilitesinde antiöstrojen kullanımı ve yan etkileri

Uzm. Dr. Hakan Erçil, Uzm. Dr. Orçun Çelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Giriş

İnfertilite, reproduktif çağda olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. Çiftler yaklaşık olarak %15 oranında etkilenirken, %20–50 oranında erkek faktörü etken olarak saptanır (1–3). Teknolojik ilerlemelere rağmen erkek infertilitesinde %25 oranında bir sebep bulunamaz. Sebebi bulunmayan erkek infertilitesi sperm parametreleri sonuçlarına göre idiopatik ve açıklanamayan erkek infertilitesi olarak iki gruba ayrılır (3). İdiopatik erkek infertilitesi; semen parametrelerinde azalmanın açıklanamadığı idiopatik oligoastenoteratozoospermi olarak tanımlanırken, açıklanamayan erkek infertilitesi ise; sperm parametreleri normal olmasına rağmen saptanan infertilite olarak tanımlanır (3).

Erkek infertilitesi medikal tedavisi; spesifik ve non-spesifik tedaviler olarak iki ana gruba ayrılır. Spesifik tedaviler; hipogonadotropik hipogonadizm, aksesuar bez enfeksiyonu, retrograd ejakülasyon ve antisperm antikor pozitifliği gibi etyolojilerde kullanılır. Ampirik tedavi veya non-spesifik tedavi ise etki mekanizmasına göre; hormonal tedavi ve antioksidan destek tedavisi olarak iki kategoriye ayrılabilir (4–6).

İdiopatik erkek infertilite tedavisindeki ampirik hormonal tedavi minimal invaziv ve yan etkileri az olan bir modalite olmasından dolayı yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu tedavi; gonadotropinler, androjenler, aromataz inhibitörleri ve östrojen reseptör blokerleri tedavilerini içerir. Bu grup hastalarda bilimsel kabul edilebilirliği yüksek, randomize çalışmalar kısıtlı sayıda olmasına rağmen bu derlememizde erkek infertilitesinde kullanılan anti-östrojen tedavisi ve yan etkilerini güncel literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks

Üreme ile ilişkili hormonlar hipotalamusun kontrolü altındadır. Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) hipotalamusun preoptik ve arkuat nükleusundan her 90–120 dakikada bir pulsatil olarak salınır. GnRH portal hipofizer venöz sisteme girerek anterior hipofizi uyararak luteinizing hormon (LH) ve folikül-stimulating hormon (FSH) salınımını sağlar. LH Leyding hücrelerinden testosteron salınımını sağlarken, FSH Sertoli hücreleri içinde spermatogenezi destekler. Androjen ve östrojenler hipofizden LH salınımını inhibe ederler. Sertoli hücrelerinden salınan inhibin ise hipofizden FSH salınımını inhibe eder (7). Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks'taki herhangi bir noktadaki bozukluk fertilité problemlerine yol açar. Bu bozukluğu olan hastalar spesifik endokrin tedavi adayı olabilirler (8).

İdiopatik infertilite

İnfertil erkeklerin yaklaşık %30'unda anormal sperm parametrelerini ılımlı FSH yüksekliği istisna olmak kaydıyla açıklayacak bir sebep bulunamaz. Bu gruptaki hastalar idiopatik oligoastenoteratozoospermi olarak tanımlanır (9). Spermatogenezi kontrol eden faktörler daha iyi anlaşılabilirse, muhtemelen bu infertil hastaların pek çoğunun altında yatan patoloji ortaya çıkarılacaktır. Genetik mekanizmalar, özellikle otozomal bozukluklar bu 'idiopatik' olarak bilinen durumdan sorumlu olabilir (10,11). İdiopatik erkek infertilitesinin sebeplerini tespit edebilmek için yeni genetik çalışmalar gerekmektedir. Ancak bu grup hastalar maliyeti daha yüksek olmasına rağmen sıklıkla yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmektedir (8).

Anti-östrojenik tedavi

Periferik kandaki testosteronun etkilerini azaltmaksızın, endojen seks steroidlerinin hipotalamik-pituiter-go-

nadal aks üzerindeki negatif feedback etkisini bloke etmek ve böylelikle kandaki FSH, LH, testosteron seviyeleri ile intratestiküler testosteron konsantrasyonlarını arttırmak için kullanılan anti-östrojenler, östrojen reseptörlerine geri dönüşümlü bağlanarak kompetitif inhibisyon yaparlar. Bu bağlanma nedeniyle de aşırı olmayan bir östrojen agonist aktivite gösterirler (12).

Klomifen sitrat ve tamoksifen sitrat idiopatik erkek infertilitesinde kullanılan non-steroidal östrojen reseptör blokerleridir. Her ikisi de hipotalamus ve hipofizi etkileyerek gonadotropin salgılanmasını arttırırlar. Klomifen sitratın spermatogenez üzerine etkisi ilk defa 1964 yılında Jungck ve ark. tarafından bildirilmiştir (13). 1969 yılında ise Heller tarafından normal erkek gönüllüler üzerinde klomifen sitratın değişik dozlarının kullanıldığı çalışmada, klomifen sitratın tüm dozlarında serum testosteron ve gonadotropin seviyelerini arttırdığı saptanmıştır (12).

Testosteron seviyesinin 300 ng/dL veya serbest testosteron seviyesinin 6.5 ng/dL'in altında olması düşük testosteron olarak tanımlanır. Düşük testosteron seviyesi ve normal testosteron/östrojen oranı olan hastalarda klomifen sitrat uygun bir seçenektir (14). Klomifen sitrat iki izoformun (en-klomifen ve zu-klomifen) rasemik karışımından oluşan bir yapısı vardır. Bu selektif östrojen reseptör modülatörü hipofiz/hipotalamus seviyesinde östrojen negatif feed back etki gösterir, böylece dolaylı olarak ön hipofizden LH ve FSH ekskresyonunu sağlar. Artan FSH ve LH sırasıyla testosteron seviyesini ve spermatogenezisi arttırır (15). Yapılan çalışmalar ile klomifen sitratın pregerminal hipofertilitesi ve açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda FSH/LH seviyelerini ve spermatogenezisi orta derecede yükselttiği gösterilmiştir (16,17).

Klomifen sitratın infertil erkeklerde kullanım dozu halen tespit edilememiştir (15,17,18). Tavsiye edilen doz 12.5–400 mg/gün arasında değişir (19). Bir çalışmada 15 aya kadar haftada 3 kez 100 mg klomifen sitrat kullanımının güvenli olduğunu bildirilmiştir (20). Yapılan çalışmalarda klomifen sitrat kullanımını günlük, alternatif günlük ve dögüsel (25 gün ilaç kullanımı, diğer 5 gün ilaçsız şekilde) olarak tanımlanmıştır. Son zamanlardaki eğilim ise 25 mg/gün doz şeklinde başlanıp şayet gerek duyulursa 50 mg/gün dozuna arttırmaktır. Ayrıca tedaviden 3 veya 4 hafta sonra hormon ve semen analizi yapılarak aşırı duyarlılığa bağlı bir spermatogenez süpresyonun erken yakalanmasının rasyonel bir yaklaşım olduğu vurgulanmaktadır (19,20).

Klomifen sitrat tedavisi için yapılan meta analizlerde bazı semen parametrelerinde iyileşme sağlanmasına rağmen gebelik oranları üzerine faydası olmadığı (OR, 1.48; 95% CI, 0.84–2.61) bildirilmiştir (21–23). Ancak son zamanlarda Hussein ve ark. yaptığı çalışmada, non-obstruktif azospermili hastalarda klomifen sitratın potansiyel bir faydasını bildirmişlerdir. Ortalama 5.15±2.38 ay süre ile 42 hastayı (%43'ü maturasyon arresti, %57'si hipospermatogenezis) klomifen sitratla, ilaç dozunu serum testosteron seviyeleri 600–800 ng/dL olacak şekilde titre ederek tedavi etmişler ve hastaların %64'ünde ortalama sperm yoğunluğunda 3.8 milyon/mL (1–16 milyon) artış olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada tüm hastalarda ICSI ile sperm bulunmuş ve testis biyopsisi gerektiren hastalarda istatistiksel olarak anlamlı histolojik düzelme sağlanmıştır (24).

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada, idiopatik infertilite hastalarında rasemik karışım yerine en-klomifen izoformun kullanılması ile sabahları testosteron seviyesinin arttığı gösterilmiştir (25). Buna karşılık klomifen sitrat kullanan hastaların, özellikle gebelik sonuçlarının plasebo veya tedavi edilmeyen gruplar ile arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (26–28).

Klomifen sitrat erkek infertilitesi tedavisinde yıllardır kullanılmasına rağmen, randomize, plasebo - kontrollü çalışmaların azlığı, sperm parametreleri ve gebelik oranları üzerine etkisinin değerlendirilmesinin zorluğu mevcuttur. Bununla birlikte, mevcut kanıtlara dayanarak, klomifen sitrat hipogonadizm ile sonuçlanan inkomplet testis yetmezliği olanlarda dahil olmak üzere, açıklanamayan infertilite kaynaklanan erkek faktörü tedavisinde etkili olabilir (20,28,29).

Tamoksifen sitrat ve diğer benzer yapıdaki toremifen sitrat ve raloksifen sitrat tıpkı klomifen sitrat gibi etki gösterirler (30). Klomifen sitrata oranla daha düşük intrensek östrojenik aktiviteye sahiptirler (8). Randomize kontrollü çalışmalar; oligospermi veya azospermili hastalarda 3 aylık tamoksifen (20 mg/gün), raloksifen (60 mg/gün) ve toremifen (60 mg/gün) sitrat tedavisinin semen parametrelerinde iyileşme ve gebelik oranlarında artmayı rapor etmektedir (31).

Son zamanlarda 11 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği meta analizde, idiopatik erkek infertilitesinde anti-östrojen tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı derecede gebelik oranları (OR, 2.42; 95% CI, 1.47–3.94; p=0.004), sperm konsantrasyonu (WMD 5.24; 95% CI,

2.12–88.37; $p=0.001$), ve motilitesini arttırdığı (WMD, 4.55; 95% CI, 0.73–8.37; $p=0.03$) sonucuna varılmıştır. Ek olarak klomifen sitrat veya tamoksifen sitrat tedavisinin 3–6 ay süre ile verilmesinin gebelik oranlarını istatistiksel olarak arttırdığını bildirmişlerdir (32).

Aksine bazı çalışmalarda biyokimyasal olarak iyileşmenin olduğu ancak semen parametrelerinde iyileşme ve gebelik oranlarında artma olmadığı da bildirilmiştir (33). Liu ve Handelsman yaptıkları metaanalizde (34) idiopatik infertilite tedavisinde tamoksifen sitratın etkinliğinin olmadığını bildirmişlerdir (OR, 1.64; 95% CI, 0.81–3.34). Ayrıca bu meta analizde klomifen sitrat ve tamoksifen sitratın kombine kullanımının da etkisiz bir tedavi olduğu sonucuna varmışlardır (OR, 1.54; 95% CI, 0.99–2.40).

Anti-östrojenik ilaçların infertilite tedavisinde kullanılan ilaçlarla kombinasyonunun tek başına anti-östrojenik ilaç kullanımına üstünlüğünü gösteren literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Elsheikh ve arkadaşlarının idiopatik oligoastenoteratozoospermili hastalar ile 2015 yılında yaptıkları prospektif randomize çalışmada; vitamin E ile klomifen sitrat kombinasyonunun etkinliği tek başına klomifen sitrat ile karşılaştırılmıştır. Altı ay sonraki kontrolde kombinasyon grubunda ortalama sperm konsantrasyon ve hareketliliğinde istatistiksel anlamlı artış olduğu saptanmış ve idiopatik oligoastenoteratozoospermili infertil hastaların medikal tedavisinde kombinasyon tedavisinin daha üstün olduğu vurgulanmıştır (35).

Anti-östrojenler genel olarak hastalar tarafından iyi tolere edilir. Bilinen en önemli yan etkileri sperm parametrelerinde azalma yapmasıdır. Bu etkisi anti-östrojenik preparatlarda bulunan hafif intrensek östrojenik aktiviteye bağlı olarak, doza bağımlı şekilde, seminifer tubuluslar ve

spermatidler üzerinde direkt hasar etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (18,34). Ross ve ark. yüksek doz (haftada 3 gün 100mg) klomifen sitrat verilen 53 hastanın birinde toplam hareketli sperm sayısında ciddi azalma saptamışlar ve bu hastada verilen ilaç dozunu azaltarak (günaşırı 50 mg) sperm motilitesini artırmayı başarmışlardır (36). Literatürde 3 hastada klomifen sitrat tedavisi sonrası azospermi meydana gelmiş ve bu hastalarda ilaç kesilerek eski sperm parametreleri tekrar sağlanmış (37).

Diğer sık yan etkileri gastrointestinal yan etkiler, baş dönmesi, saç kaybı, jinekomasti ve minimal kilo artışıdır (29,38). %1.5 oranında bulanık görme, fotofobi, diplopi gibi görme bozuklukları riski vardır. Genel olarak görme bozuklukları ilacın kesilmesi ile tamamen düzelir (29,38).

Sonuç

İdiopatik erkek infertilitesinde tanımlamalar esas olarak sperm parametreleri sonuçlarına dayanır. İdiopatik erkek infertilitesinde medikal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde terminolojideki standardizasyon eksikliği, kanıta dayalı değerlendirme için yeterli veri toplamayı zorlaştırmaktadır. Standardize edilmemiş ve iyi tanımlanmış teşhisler olmaksızın uygun çalışmalar yapmak ve sonuçlarını değerlendirmek zordur. Bu heterojen grubun tanımlanmasındaki güçlük, muhtemelen klinik çalışmalarda belirsiz ve hayal kırıklığı yaratan sonuçlara sebep olmaktadır. Günümüzde eğilim bu hasta grubunu yardımcı üreme tekniklerine yönlendirmektir. Bu sebeple, idiopatik erkek infertilitesi için spesifik tedavilere ihtiyaç vardır. Spermatogenez üzerine yapılacak yeni genetik çalışmalarla bu tedaviler tanımlanabilir ve partneri tamamen normal olan bu grup hastalarda tedavi maliyeti azaltılabilir.

Kaynaklar

1. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005;20:1144–7.
2. Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. *Hum Reprod* 1998;13 Suppl 1:33–44.
3. Sabanegh EJ, Agarwal A. Male infertility. In: Campbell MF, Walsh PC, Wein AJ, editor. *Campbell-Walsh urology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p. 616–47.
4. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol* 2012;187:973–8.
5. Kumar R, Gautam G, Gupta NP. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. *J Urol* 2006;176:1307–12.
6. Rittenberg V, El-Toukhy T. Medical treatment of male infertility. *Hum Fertil* 2010;13:208–16.
7. Brugh VM, Matschke HM, Lipshultz LI. Male factor infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(3):689–707.
8. Kim HH, Schlegel PN. Endocrine manipulation in male infertility. *Urol Clin North Am* 2008 May;35(2):303–18.
9. Nieschlag E. Classification of andrological disorders. In: Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S, editors. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 2nd edition. Berlin: Springer-Verlag; 1997. p. 83–7.
10. De Kretser DM, O'Bryan MK, Cram D, et al. Expanding our understanding of spermatogenesis: the future genetic tests for infertility. *Int J Androl* 2000;23(Suppl 2):30–3.
11. Lilford R, Jones AM, Bishop DT, et al. Case-control study of whether subfertility in men is familial. *Bmj* 1994;309(6954):570–3.
12. Heller CG, Rowley MJ, Heller GV. Clomiphene citrate: a correlation of its effect on sperm concentration and morphology, total gonadotropins, ICSH, estrogen and testosterone excretion, and testicular cytology in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969 May;29(5):638–49.
13. Jungck EC, Roy S, Greenblatt RB, Mahesh VB. Effect of Clomiphene Citrate on Spermatogenesis In The Human. A Preliminary Report. *Fertil Steril* 1964 Jan-Feb;15: 40–3

14. Ring JD, Lwin AA, Köhler TS. Current medical management of endocrine-related male infertility. *Asian J Androl* 2016 May-Jun;18(3):357–63.
15. Whitten SJ, Nangia AK, Kolettis PN. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;86:1664–8.
16. Check JH, Chase JS, Nowroozi K, Wu CH, Adelson HG. Empirical therapy of the male with clomiphene in couples with unexplained infertility. *Int J Fertil* 1989;34:120–2.
17. Mellinger RC, Thompson RJ. The effect of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil Steril* 1966;17:94–103.
18. Ross L, Kandel GL, Prinz LM, Auletta F. Clomiphene treatment of the idiopathic hypofertile male: high dose alternative-day therapy. *Fertil Steril* 1980;33:618–23.
19. Paulson D. Clomiphene citrate in the management of male hypofertility: predictors for treatment selection. *Fertil Steril* 1977;28:1126–9.
20. Chehab M, Madala A, Trussell JC. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3):595–604.
21. Ronnberg L. The effect of clomiphene citrate on different sperm parameters and serum hormone levels in preselected infertile men: a controlled double-blind cross-over study. *Int J Androl* 1980;3(5):479–86.
22. Micic S, Dotlic R. Evaluation of sperm parameters in clinical trial with clomiphene citrate of oligospermic men. *J Urol* 1985;133(2):221–2.
23. Wang C, Chan CW, Wong KK, et al. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril* 1983;40(3):358–65.
24. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, et al. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *J Androl* 2005;26(6):787–91 [discussion:792–3].
25. Wiehle RD, Fentenot GK, Wike J, Hsu K, Nydell J, Lipshultz LI. ZA-203 Clinical Study Group. Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. *Fertil Steril* 2014;102:720–7.
26. Itoh N, Tsakamoto T, Nanbu A, Tachiki H, Nitta T, Akagashi K, et al. Changes in the endocrinological milieu after clomiphene citrate treatment for oligozoospermia: the clinical significance of the estradiol/testosterone ratio as a prognostic value. *J Androl* 1994;15:449–55.
27. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2004;82:161–3.
28. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. World Health Organization. *Int J Androl* 1992;15:299–307.
29. Roth LW, Ryan AR, Meacham RB. Clomiphene citrate in the management of male infertility. *Semin Reprod Med* 2013;31: 245–50.
30. Dabaja AA, Schlegel PN. Medical treatment of male infertility. *Transl Androl Urol* 2014;3:9–16.
31. Farmakiotis D, Farmakis C, Rouso D, et al. The beneficial effects of toremifene administration on the hypothalamic-pituitary-testicular axis and sperm parameters in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 2007;88:847–53.
32. Chua ME, Escusa KG, Luna S, Tapia LC, Dofitas B, Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology* 2013;1:749–57.
33. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9(1):9–23.
34. Tsourdi E, Kourtis A, Farmakiotis D, et al. The effect of selective estrogen receptor modulator administration on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 2009;91:1427–30.
35. ElSheikh MG, Hosny MB, Elshenoufy A, Elghamrawi H, et al. Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: A prospective, randomized trial. *Andrology*. 2015 Sep;3(5):864–7.
36. Ross LS, Kandel GL, Prinz LM, Auletta F. Clomiphene treatment of the idiopathic hypofertile male: high-dose, alternate-day therapy. *Fertil Steril* 1980;33:618–23.
37. Pasqualotto FF, Fonseca GP, Pasqualotto EB. Azoospermia after treatment with clomiphene citrate in patients with oligospermia. *Fertil Steril* 2008;90:2014.e11–2.
38. Bridges N, Trofimenko V, Fields S, Carrell D, Aston K, et al. Male factor infertility and clomiphene citrate: a meta-analysis – The effect of clomiphene citrate on oligospermia. *Urol Pract* 2015;2:199–205.