

Erkek infertilitesinde aromataz inhibitörleri

Yrd. Doç. Dr. Ayhan Karaköse¹, Yrd. Doç. Dr. Özgü Aydoğdu¹, Prof. Dr. Yusuf Ziya Ateşçi¹, Prof. Dr. Bilal Gümüş²

¹İzmir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

²Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Manisa

Korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yılın sonunda gebelik sağlanamaması olarak tarif edilen infertilite tarih boyunca önemli bir problem oluşturmuştur. Erkek infertilitesi infertilite tedavisi gören çiftlerin %30-40'ında mevcuttur. Aromataz inhibitörleri infertilite tedavisinde artan sıklıkla kullanılmaktadır. Aromataz, androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesinden sorumlu bir sitokrom P450 enzimidir. Kadınlarda üreme sisteminde, yağ dokusunda, karaciğer, beyin ve testislerde bulunur. Aromataz enzimi aynı zamanda testiste Leydig ve Sertoli hücreleri ile birlikte germ hücrelerinde de bulunur (1). Aromataz inhibitörleri ile enzim bloke edildiğinde serum testosteron düzeylerinde artış, azalan estradiol konsantrasyonundan dolayı hipotalamik ve hipofizer inhibisyonun azalması sonucunda daha fazla gonadotropin salınımı elde edilmektedir.

Spermatogenez hormonal faktörlere bağlıdır. Nonobstruktif azospermik hastalarda artmış FSH seviyesi ile birlikte normal ya da düşük testosteron seviyesi bulunmaktadır. Ciddi erkek infertilitesi olan oligospermik ve azospermik hastaların bir bölümünde testosteron seviyesi normal veya düşük seviyelerde iken östrodiol seviyesinde artış mevcuttur. Düşük testosteron ve yüksek estradiol seviyesi beraberliği spermatogenezi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (2).

Erkeklerde östrojen metabolizması

Östrojen sentetaz olarak bilinen Aromataz, östrojen biyosentezinin anahtar bir enzimidir. Estradiol vücutta üretilen en güçlü östrojendir. Testosterondan, aromataz ile estrondan veya 17b-hidroksisteroid dehidrojenazdan sırasıyla sentezlenir. Erkeklerde toplam estradiol üretim hızı günde 35-45 mikrogramdır (0,130-0,165 mol) ve bunun yaklaşık %20 si doğrudan testisler tarafından üretilmektedir (3,4). Estradiol, kemik kütlesi kazanılmasında ve korunmasında, epifizlerin kapanmasında ve gonadotropin salgılanmasının kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Er-

kek infertilite tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleri hakkındaki en büyük endişe kemik mineralizasyonu üzerindeki olası zararlı etkisidir.

Aromataz inhibitörleri

Aromataz inhibitörleri steroid veya nonsteroid, ya da birinci, ikinci veya üçüncü nesil olarak sınıflandırılır. Formestane ve exemestane gibi steroidal inhibitörleri androstenedionu taklit ederek aromataz aktivitesini inhibe ederler. Anastrozol ve letrozol gibi steroid olmayan enzim inhibitörleri, enzim heme demir ile bağlanarak enzim aktivitesini inhibe etmektedir. Aminoglutethimide gibi birinci kuşak aromataz inhibitörleri nispeten zayıf ve nonspesifiktir. Aynı zamanda adrenal steroid takviyesi gerektiren diğer steroidojenik enzimleri de inhibe ederler. Letrozol ve anastrozol gibi üçüncü nesil aromataz inhibitörleri diğer enzimleri inhibe etmezler (5). Erkeklerde üçüncü nesil aromataz inhibitörleri ortalama % 77 oranında plazma estradiol/testosteron oranını azaltırlar (6,7). Bu bulgu muhtemelen yetişkin erkeklerde yüksek plazma testosteron konsantrasyonunun estradiol sentezi için önemli bir prekürsör olmasındandır.

Aromataz inhibitörlerinin luteinizan hormon salınımı ve testosteron üretimi üzerine etkileri

Estradiolün erkeklerde gonadotropin salınımı üzerine çok güçlü etkisi vardır. Aromataz inhibitörleri ile estradiol seviyelerinin düşürülmesi, luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ve testosteron seviyelerini artırır (5,6). Aromataz inhibitörleri düşük testosteron düzeylerine sahip erkeklerde testosteron düzeylerini artırmak için önerilmiştir. Erkeklerde yaşlanma ile serbest ve total testosteron düzeyleri hipotalamik ve testiküler disfonksiyon nedeniyle kademeli olarak düşmektedir (8). Testosteron düzeylerindeki düşüş yaşlı erkeklerde fiziksel zayıflığın patogenezinde sorumlu tutulmuştur. Bu nedenle andro-

jen eksikliği belirtileri ve semptomları olan yaşlı erkeklerde androjen tedavisi savunulmaktadır (9,10). Aromataz inhibitörleri yaşlı erkeklerde geleneksel androjen tedavisine alternatif olarak kullanılabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada yaşlı erkeklerde aromataz inhibitörlerinin estradiol ve testosteron seviyeleri üzerine anlamlı düzeyde etki göstermiştir (11).

Aromataz inhibitörlerinin folikül stimulan hormon ve spermatogenez üzerine etkileri

FSH öncelikle inhibin kontrolü altında olmasına rağmen dolaşımdaki estradiolün erkeklerde ki FSH seviyesi üzerine önemli etkisi vardır (6). Aromataz inhibitörleri FSH seviyesini arttırarak ögonadal erkeklerde potansiyel olarak sperm üretimini uyarabilir (6,7).

Pavlovich ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında infertil vakalarının yüksek estradiol ve düşük testosteron seviyesine sahip olduğunu ve bunun sonucu olarak testosteron/estradiol oranının fertil bireylerden daha düşük olduğunu, fertil vakalarda testosteron/estradiol oranının 14.5 infertil vakalarda ise bu oranın 6.9 olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada araştırmacılar 45 hastaya 5 ay süreyle aromataz inhibitörü vermiş ve tedaviden önce 5.0 olan testosteron/estradiol oranının tedaviden sonra 12.7'ye yükseldiğini ifade etmişlerdir. Seminal parametreler incelendiğinde nonobstruktif azospermili vakalarda herhangi bir değişim gözlenmezken, oligoastenoteratozoospermili vakalarda sperm konsantrasyonu ve motilitesinde artış olduğu belirtilmiştir (12).

Raman ve arkadaşları da non obstruktif azospermide steroid ve nonsteroid aromataz inhibitörlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada testosteron/estradiol oranındaki artışı benzer bulmuşlar, ancak Klinefelter sendromu olan vakaların steroid aromataz inhibitörlerine daha iyi yanıt

verdiğini belirtmişlerdir (13). Konuyla ilgili yapılan başka bir çalışmada Clark ve arkadaşları obstruktif olmayan azospermili vakalarda aromataz inhibitörleri ile gerek serum hormon seviyelerinde gerekse de seminal parametrelerde değişim olmadığını raporlamışlardır (14).

Bazı erkeklerde ciddi kusurlu sperm üretimi ile birlikte düşük serum testosteron ve yüksek estradiol düzeyi ile seyreden aşırı aromataz aktivitesi vardır. Aromataz inhibitörleri endojen testosteron üretimi ve serum testosteron düzeylerini artırabilir. Testolakton, anastrozol ve letrozol gibi aromataz inhibitörleri obstruktif olmayan azospermide sperm üretimini arttırmaktadır. Fazla aromataz aktivitesi olan erkeklerde bozulmuş spermatogenez (anormal testosteron/estradiol oranları) için anastrozol (1 mg/gün) ve letrozol (2,5 mg/ gün) kullanılabilir. Yan etkiler nadir olarak bildirilmiştir. İnfertil erkeklerde aromataz inhibitörlerinin yararını belirtmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (16).

Obez erkeklerde aromataz inhibitörlerinin etkileri

Periferik androjen aromatazasyonu vücut kütle indeksi yüksek bireylerde artmıştır (15). Aşırı obez erkeklerde plazma estradiol seviyesinde belirgin bir artış ve testosteron konsantrasyonlarında azalma görülmüştür. Aromataz inhibitörlerini obez hastalarda serum testosteron düzeyini düzeltme amacı ile kullanan çalışmalar (17-19) mevcut olsa da kilo vermenin serum testosteron seviyesini düzelttiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (20).

Sonuç olarak aromataz inhibitörleri serum estradiol seviyesi yüksek, testosteron/estradiol oranı düşük infertil erkeklerde potansiyel tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Aromataz inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili en büyük çekince kemik metabolizması üzerine olan olası olumsuz etkileridir.

Kaynaklar

1. Inkster S, Yue W, Brodie A. Human testicular aromatase: immunocytochemical and biochemical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1941-7.
2. de Ronde W. Therapeutic uses of aromatase inhibitors in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:235-240.
3. Baird DT, Horton R, Longcope C, Tait JF. Steroid dynamics under steady state conditions. *Recent Prog Horm Res* 1969;25:611-664.
4. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:905-916.
5. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2747-2757.
6. Raven G, de Jong FH, Kaufman JM, de Ronde W. In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3324-3328.
7. T'sjoen GG, Giagulli VA, Delva H, Crabbe P, De Bacquer D, Kaufman JM. Comparative assessment in young and elderly men of the gonadotropin response to aromatase inhibition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5717-5722.
8. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833-876.
9. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in adult men with

- androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2010
10. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005;28:125-127.
 11. Muller M, van den Beld AW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Lamberts SW. Effects of dehydroepiandrosterone and atamestane supplementation on frailty in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3988-3991.
 12. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol*.2001;165:837-41
 13. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol*. 2002;167:624-9.
 14. Clark RV, Sherins RJ. Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor, testolactone. result of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *J Androl*. 1989;10:240-7.
 15. Kley HK, Deselaers T, Peerenboom H, Kruskemper HL. Enhanced conversion of androstenedione to estrogens in obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:1128-1132.
 16. Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1359-62.
 17. de Boer H, Verschoor L, Ruinemans-Koerts J, Jansen M. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:211-215.
 18. Zumoff B, Miller LK, Strain GW: Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism* 2003;52:1126-1128.
 19. Loves S, Ruinemans-Koerts J, de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2008;158:741-747.
 20. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1821-1826.