

Düşük testosteron östradiol oranlı infertil erkeklerin tedavisinde aromataz inhibitörlerinin kullanımıyla seminal parametreler ve hormon profilindeki değişiklikler

Gregoriou O, Bakas P, Grigoriadis C, Creatsa M, Hassiakos D, Creatsas G. *Fertil Steril.* 2012 Jul;98(1):48-51

Aromataz; testis, over, adipoz doku ve beyinde bulunan bir sitokrom p450 enzimidir. Testosteronun (T) östradiole (E2) ve androstenedionun östrona dönüşümünden sorumludur. Aromataz inhibitörleri, östrojen salgılayan dokularda aromataz enzimi ile etkileşerek T düzeylerinin korunması ile östrojen üretimini sınırlar. Aromataz inhibitörleri; endometriozisin endokrin tedavisi, uterin leiomyomlar, endometrium ve meme kanseri, bozulmuş sperm üretimi ve ovulasyon indüksiyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Son iki dekattaki çalışmalar, normal gonadotropin seviyeli ve idiyoPATİK oligozoospermili erkeklerin aromataz inhibitörleri ile tedavisinin semen kalitesini düzelttiğini rapor etmektedir. Prospektif, randomize bu çalışmada, 2.5 mg letrozol ve 1 mg anastrozolun günlük kullanımının düşük T/E2 oranı olan erkeklerin hormonal ve semen parametreleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Letrozol; nonsteroidal, selektif, potent, üçüncü kuşak bir aromataz inhibitörüdür. Anastrozol; dördüncü kuşak aromataz inhibitörlerini temsil eden nonsteroidal bir ajandır.

Çalışmaya, T/E2 oranı (<10) düşük olan 29 infertil erkek dahil edilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılarak, A grubundaki 15 hastaya günlük 2.5 mg letrozol 6 hafta ve B grubundaki 14 hastaya günlük 1 mg anastrozol 6 hafta oral olarak verilmiştir. Bütün hastaların; sperm konsantrasyonları $10 \times 10^6 / \text{mL}$, T/E2 oranı <10 ve T düzeyleri 300 ng/dL imiş. Hastaların gonadotropin seviyeleri normal ve semen parametrelerindeki bozukluğu açıklayacak ek faktör yokmuş. Anormal kromozom analizi ve Y kromozom mikrodelsiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmemiş. Semen analizleri başlangıçta ve 6. ayda yapılmış. Tedavi öncesi ve sonrası semen analizlerinin karşılaştırılmasında total fonksiyonel sperm fraksiyonu (TFSF) kullanılmış. Letrozol grubunda 15 hastanın 4'ünde (%26.6), anastrozol grubunda 14 hastanın 3'ünde (%21.4) semen parametrelerinde düzelme

görülmemiş. Letrozol tedavisi alan hastalardan birinde hafif karaciğer enzim yüksekliği, iki hastada halsizlik, bir hastada mide bulantısı ve iki hastada baş ağrısı olmuş. Anastrozol grubunda ise iki hastada hafif karaciğer enzim yüksekliği, bir hastada diyare, iki hastada mide bulantısı ve bir hastada hafif baş ağrısı gözlenmiştir. İki grupta da bu yan etkiler ilaç kesilmesini gerektirmemiştir.

Letrozol grubunun tedavi öncesi TFSF değerleri ile anastrozol grubu tedavi öncesi TFSF değerleri karşılaştırıldığında ($P=.62$), tedavi sonrası letrozol grubu TFSF değerleri ile tedavi sonrası anastrozol TFSF değerlerinde olduğu gibi ($P=.81$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedavi sonrası letrozol grubu ortalama TFSF değerinde %31.6 ve tedavi sonrası anastrozol grubu ortalama TFSF değerinde %21.1 artış saptanmıştır. Ciddi oligozoospermili erkeklerin çoğu düşük T/E2 oranına sahip olabilmekte ve aromataz inhibitörü tedavisi bu değerleri normale getirebilmekte ve semen kalitesini düzeltebilmektedir.

Bu çalışmadaki bulgular; normal gonadotropin düzeyli, ciddi oligozoospermili ($<5 \times 10^6 / \text{mL}$), düşük T/E2 oranlı (<10) düşük T ($<300 \text{ ng/dL}$) düzeyi olan erkeklerin tedavi edilebilir endokrinopatiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Endokrin değerlendirme bazen T/E2 oranı hesaplanmasını içermelidir. Oranın <10 olduğu tespit edilen hastalar aromataz inhibitörlerinden fayda görebilir, T seviyeleri belki de semen parametrelerini iyileştirebilir. Letrozol ve anastrozolun seminal parametreleri iyileştirme oranları benzer ve yanıtızlık oranları letrozol için %26.6 ve anastrozol için %21.4 imiş. T düzeyleri ve T/E2 oranları, grupların ikisinde de hastaların hepsinde düzelmiş. İki grupta da yan etkiler açısından önemli bir fark saptanmamış ve hafif yan etkiler iyi tolere edilmiştir. Bu çalışmanın olası sınırları; her gruptaki hasta sayısının az olması ve IUI/IVF oranları ve gebelik sonuçlarıyla ilgili bilginin yer almamasıdır. Gebelik başarısı açısından semen parametrelerindeki düzelmenin

klirik farklılıklar hakkında bilgi verilebilirdi. Erkek infertilitesinin yönetiminde aromataz inhibitörlerinin rolünü açığa çıkarmak için daha ileri prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Çeviri:

Dr. Erkan Efe, Prof. Dr. Sefa Resim
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı