

# Erkek İnfertilitesinde ampirik tedavi seçenekleri

## Empiric treatment options in male Infertility

Hasan Turgut<sup>1</sup>, Mehmet Sinan Atkin<sup>2</sup>, Mehmet Sarier<sup>3</sup>

### ÖZ

Erkek infertilitesi, bir erkeğin doğal yollarla çocuk sahibi olma yeteneğinin olmaması veya ciddi şekilde kısıtlanması durumudur. Korunmasız cinsel birliktelikler sonucunda 12 ile 24 ay arasında gebe kalamama durumu, bilinen infertilite yani kısırılık durumu, dünya genelindeki çiftlerin yaklaşık olarak %15'ini etkilemektedir. Günümüzün ileri teknolojilere rağmen, bu hastaların yalnızca yarısında kesin bir sebep saptanabilmekte, diğer yarısı ise nedeni belirsiz infertilite [idiyopatik infertilite] olarak sınıflandırılmaktadır. Bu problemle karşı karşıya kalan erkekler genellikle destekleyici üreme yöntemleri ve deneme-yanılma esasına dayalı tedavi seçenekleri arasında bir seçim yapmak durumunda kalmaktadırlar. İnfertilite tanısının konulmasında temel yaklaşım, alta yatan nedeni belirleyerek ona yönelik spesifik bir tedavi uygulamaktır. Ancak, etiyoloji bilinmediğinde veya tedavi edilebilir bir neden bulunmadığında, klinik tecrübeye ve hastalığın olası tanısına dayalı olarak ampirik tedaviler devreye girmektedir. İdiyopatik infertilite olan erkeklerde kullanılan ampirik tedavi, hormon tedavisi ve antioksidan takviyesi olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir: Birincisi, hormonal ilaçlar gonadotropinler, androjenler, östrojen reseptör blokerleri ve aromataz inhibitörlerini içerir. Sperm hücrelerini oksidatif hasardan korumak için çeşitli vitaminler, çinko ve karnitin gibi antioksidan maddeler genellikle tercih edilmektedir. Bilimsel kanıtların sınırlı olmasına rağmen, nedeniyle randomize ve kontrollü araştırmaların azlığına karşın, en son yapılan sistemik derlemeler ve meta-analizler, gonadotropinler, anti-östrojenler ve oral antioksidan tedavilerinin, standart tedavilere göre canlı doğum oranlarını iyileştirdiğini işaret etmektedir

**Anahtar Kelimeler:** ampirik tedavi, azospermi, hormonal tedavi, infertilite, oligospermi

### ABSTRACT

Male infertility is the condition in which a man is unable to have children naturally or is significantly reduced. Unprotected inability to conceive after sexual intercourse affects approximately 15% of couples worldwide. Despite today's advanced technologies, a definitive cause can be found in only half of these patients, and the other half is classified as infertility of unknown cause [idiopathic infertility]. Men with this problem often have to choose between assisted reproductive methods and treatment options based on trial and error. The basic approach to the diagnosis of infertility is to identify the underlying cause and administer a specific treatment. However, when the etiology is unknown or treatable cause cannot be found, empirical therapies are an option based on clinical experience and a possible diagnosis of the disease. Empirical treatment used in men with idiopathic infertility can be divided into two categories: hormone therapy and antioxidant supplementation: First, hormonal drugs include gonadotropins, androgens, estrogen receptor blockers and aromatase inhibitors. Antioxidant substances such as various vitamins, zinc and carnitine are often preferred to protect sperm cells from oxidative damage. Although scientific evidence is limited, due to the paucity of randomized and controlled trials, recent systemic reviews and meta-analyses suggest that gonadotropins, anti-estrogens and indicate that oral antioxidant treatments improve live birth rates compared to standard treatments.

**Key words:** empirical treatment, azospermia, hormonal treatment, infertility, oligospermia

### GİRİŞ

İnfertilite bir yıl korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen normal yollardan gebelik oluşmaması olarak tanımlanır.<sup>[1]</sup> Çiftler arasında infertilite görülme oranı %9 ile

%15 arasında değişmektedir.<sup>[2]</sup> İnfertilite etiyolojisinde izole kadın faktörü %40–50, izole erkek faktörü %30 ve her iki cinse ait ortak faktörler %20 oranında yer almaktadır. Buna göre erkeğe ait faktörler doğrudan ve dolaylı olarak %50'ye kadar çıkmaktadır.<sup>[3]</sup> Bu durumdaki erkeklerin yaklaşık %30'unda oligospermi veya azospermi gibi ciddi sorunlar gözlemlenmiştir. Günümüzün ileri teknolojilere rağmen, bu hastaların yalnızca yarısında kesin bir sebep saptanabilmekte, diğer yarısı ise nedeni belirsiz infertilite [idiyopatik infertilite] olarak sınıflandırılmaktadır. Bu problemle karşı karşıya kalan erkekler genellikle destekleyici üreme yöntemleri ve deneme-yanılma esasına dayalı tedavi seçenekleri arasında bir seçim yapmak durumunda kalmaktadırlar.<sup>[4]</sup> İdiyopatik erkek infertilitesi ampirik tedavisi sürecinde durumu daha da güçleştiren bir

<sup>1</sup>Avrasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Medikalpark Karadeniz Hastanesi Üroloji, Trabzon, Türkiye

<sup>2</sup>Gaziantep Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

<sup>3</sup>İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikalpark Antalya Hastanesi Üroloji, Antalya, Türkiye

#### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Doç. Dr. Hasan Turgut  
Medikalpark Karadeniz Hospital Urology Department 61000 Trabzon - Türkiye  
Tel: +90 505 934 58 25  
E-mail: drhasanturgut@hotmail.com

**Geliş/ Received:** 15.05.2024

**Kabul/ Accepted:** 06.06.2024

başka nokta ise, kullanılan birçok ampirik tedavinin Gıda ve İlaç Dairesi [FDA] onayına sahip olmaması ve bu hasta grubunun uygun tedavisine dair hâlâ bir fikir birliğinin olmamasıdır.<sup>[5]</sup>

İnfertilite tanısının konulmasında temel yaklaşım, altta yatan nedeni belirleyerek ona yönelik spesifik bir tedavi uygulamaktır. Ancak, etiyoloji bilinmediğinde veya tedavi edilebilir bir neden bulunamadığında, klinik tecrübeye ve hastalığın olası tanısına dayalı olarak ampirik tedaviler devreye girmektedir.<sup>[4]</sup> İdiyopatik infertilite olan erkeklerde kullanılan ampirik tedavi, hormon tedavisi ve antioksidan takviyesi olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir: Birincisi, hormonal ilaçlar gonadotropinler, androjenler, östrojen reseptör blokerleri ve aromataz inhibitörlerini içerir. Sperm hücrelerini oksidatif hasardan korumak için çeşitli vitaminler, çinko ve karnitin gibi antioksidan maddeler genellikle tercih edilmektedir. Bilimsel kanıtların sınırlı olmasına rağmen, nedeniyle randomize ve kontrollü araştırmaların azlığına karşın, en son yapılan sistemik derlemeler ve meta-analizler, gonadotropinler, anti-östrojenler ve oral antioksidan tedavilerinin, standart tedavilere göre canlı doğum oranlarını iyileştirdiğini işaret etmektedir.<sup>[5]</sup>

Ampirik Tedavi Amaçlı Kullanılabilecek Tedavi Preperatları (Tablo 1).

## Hormonal Preparatlar

### Gonadotropinler

Gonadotropinler, erkek infertilitesinin tedavisi için FDA tarafından onaylanmış tek ilaç sınıfıdır ve bu grup; Gonadotropin Salgılatıcı Hormon [GnRH], Luteinizan Hormon [LH], Folikül Stimülant Hormon [FSH] ve insan Koryonik Gonadotropinini [hCG] içerir. İdiyopatik infertilitede GnRH'nin ampirik kullanımı, spermogram parametrelerinde belirgin bir iyileşme göstermemiştir. Yapılan araştırmalarda, GnRH ve gonadotropinlerin bu popülasyonda gebelik oranlarını iyileştirebileceğine dair bazı kanıtlar olsa da bu çalışmaların küçük ölçekli olması nedeniyle, bu tür bir tedaviyi şu anda kanıt düzeyi ile önermek mümkün değildir.

**GnRH'**ye yanıt olarak ön hipofizden salınan FSH ve LH, infertilite tedavisinde oldukça etkilidir. Luteinizan hormon düzeyini artırmak için haftada 2–3 kez 1000–2500 IU deri altından insan koryonik gonadotropin [HCG] tedavisine başlanır. Altı ay sonra menide hiç sperm yoksa tedaviye FSH [75 IU HMG veya 100–150 IU rFSH] eklenir. Folikül stimülant hormon ayrıca haftada 2–3 kez deri altından da uygulanır. Spermatojenesis tedavisi 1–2 yıl kadar

sürebilir. Vakaların %90'ında spermatogenez sağlanmakta olup, bu tedavi seçeneği ile gebelik oranının %38–51 arasında olduğu bildirilmektedir. Maliyet yüksekliği ve invazivliği nedeniyle ampirik kullanımı sınırlıdır.

**GnRH'nin** ampirik kullanımı semen parametrelerinde anlamlı iyileşme açısından düşük başarı oranı olduğu gözlemlenmiştir. Geniş çaplı bir çalışmada, oligoastenozoospermi tanısı almış 28 infertil erkek ya GnRH ya da plasebo tedavisi verilmiş. Tedavi grubunda semen parametrelerinde düşük oranda iyileşmeler görülse de plasebo ve tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, dolayısıyla gebelik oranlarında önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür; çalışmada plasebo grubunda üç, tedavi grubunda ise beş doğum kaydedilmiştir. Mevcut bulgular ışığında, idiyopatik erkek kısırlığı durumlarında GnRH kullanımı şimdilik tavsiye edilmemektedir.<sup>[6]</sup> Fakat günümüz çalışma ve meta-analiz sonuçlarında idiopatik erkek infertilitesinde GnRH tedavisi etkinliğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>[7,8]</sup>

**Pulsatil GnRH**, erkek doğurganlığı için hipotalamus, hipofiz ve gonad arasındaki ilişkinin normal olması gerekir. Hipotalamusta üretilen ve pulsatil bir şekilde salgılanan GnRH, ön hipofizden LH ve FSH salınımını uyaran bir decapeptittir. Luteinizan hormon testisteki Leydig hücrelerini uyarak testosteron üretimini artırırken, FSH testisteki Sertoli hücrelerini uyarak spermatogenez başlatır. Erkek kısırlığında medikal tedavide amaç intratestiküler Testosteron düzeyinin yükseltilmesi ve FSH ile Sertoli hücrelerinin uyandırılmasıdır. Pulsatil GnRH tedavisi, GnRH'nin her 120 dakikada bir 5–20 mikrogram dozunda deri altına enjekte edilmesini amaçlamaktadır.<sup>[9,10]</sup>

Bu tedavi ile testis hacminin arttığı ve kişilerin %40'ında yaklaşık 4. ayda spermatogenezin başladığı belirtilmektedir. Gebelik oranları %50–60 civarındadır. Etkinliğin gonadotropin tedavisiyle aynı olduğu ancak etkisinin daha hızlı başladığı tespit edilmiştir. Ancak pulsatil GnRH tedavisi daha pahalıdır, invazivdir ve düzenli olarak deri altı iğne değişimi gerektirir. Bu nedenlerden dolayı ampirik kullanımı sınırlıdır.

**hCG**, LH'nin biyolojik aktivitesine sahiptir ve testis içi testosteron konsantrasyonlarını periferik kanın 100 katına kadar artırabilir. En yaygın klinik kullanımı, hipogonadizm nedeniyle testosteron kullanan hastalarda spermatogenezin iyileşmesine yardımcı olmaktır. Ayrıca idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmin tedavisinde sıklıkla GnRH ve/veya FSH ile kombine kullanılır ve etkinliği yüksektir. Ne yazık ki, bu olumlu sonuçlar idiyopatik infertilite popülasyonuna aynı oranda görülmemektedir.<sup>[11]</sup> İlaç ayrıca yüksek maliyete sahiptir ve enjeksiyon gerektirir ve idiyopatik kısırlık hastalarında rutin olarak önerilmez.<sup>[12]</sup>

**Tablo 1.** İdiyopatik erkek infertilitesinde kullanılan ampirik terapiler

Tedavi yöntemi	Etki mekanizması	Başarı oranları	Notlar
Hormonal Terapiler			
<b>Pulsatil GnRH tedavisi</b>	LH ve FSH salgılatır	%50–60 gebelik oranları	Etkisi hızlı başlar fakat pahalı ve invazivdir. Düzenli subkutan iğne değişimi gerektirir, ampirik kullanımı sınırlıdır.
<b>Gonadotropin tedavisi</b>	Spermatogenez sağlar	%38–51 gebelik oranları	%90 oranında spermatogenez sağlar. Maliyet ve invazivlik nedeniyle ampirik kullanımı sınırlıdır.
<b>Dopamin agonistleri</b>	-	-	İdiyopatik erkek infertilitesinde ampirik kullanım yeri yoktur.
<b>Aromataz inhibitörleri</b>	Östrojen üretimini azaltır, testosteronu artırır	Sonuçlar değişken	Kontrollü olmayan çalışmalar ve kullanılan inhibitörlerin güncelliği sorunları var. T/E oranı düşük olanlarda semen parametrelerinde iyileşme gözlemlenmiştir.
<b>Androjenler</b>	Testosteron seviyelerini artırır	-	Dışsal androjenler spermatogenez inhibe edebilir.
<b>Antiöstrojen tedavisi</b>	FSH ve LH artırır, testosteron ve spermatogenez artırır	Klomifen ve anastrozol sık kullanılır	İdiyopatik erkek infertilitesinde kullanımı tartışmalıdır, normogonadal durumda prospektüs dışıdır.
<b>Non-hormonal Terapiler</b>			
<b>Antioksidanlar (ROS)</b>	Oksidatif stresle savaşır	Umut verici sonuçlar	-
<b>Vitaminler</b>	Hücrel koruma ve işlevde çeşitli roller	Değişken sonuçlar	Vitamin E ve C'nin sperm motilitesi ve işlevi üzerinde iyileştirici etkileri gözlemlenmiştir.
<b>Çinko</b>	Antioksidan savunma ve spermatogenez için gereklidir	Değişken sonuçlar	Düşük seminal sıvı Çinko seviyeleri ile erkek infertilite riski arasında bağlantı gösterilmiştir.
<b>Karnitin</b>	Sperm motilitesi ve spermatogenez üzerinde etkilidir	Değişken sonuçlar	Çalışmalar, karnitinlerin sperm motilitesi ve konsantrasyonu üzerinde yararlı etkileri olduğunu bulmuştur.
<b>Diğer Destekler (Koenzim Q10, Selenyum, Folik Asit, N-asetil sistein, vb. )</b>	Metabolik süreçlerde ve korumada rol alır	Değişken sonuçlar	Bu maddeler sperm parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdiği gözlemlenmiştir, ancak gebelik oranları üzerinde etkisi sınırlı olabilir.

**FSH**, erkek kısırlığının tedavisinde çeşitli şekillerde kullanılmaktadır. İlk önce idrardan saflaştırıldı, ardından rekombinant FSH oluşturuldu. Temsili bir çalışmada Paradisi ve ark. idiyopatik oligoastenozoospermili 30 erkekte yüksek doz FSH'nin sperm sayısında belirgin bir artışa, sperm hareketliliğinde hafif bir artışa neden olduğunu ve morfolojide herhangi bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir.<sup>[13,14]</sup>

Gonadotropinlerin, hipogonadotropik hipogonadizm durumunda idiyopatik erkek infertilitesine kıyasla daha etkili olduğu ve bu durumda kullanımının sınırlı olduğu vurgulanmalıdır. Genel olarak, gonadotropinlerin özellikle hipogonadotropik hipogonadizm durumlarında etkili olduğu, ancak idiyopatik erkek kısırlığında kullanımının sınırlı olduğu görülmektedir.

### Aromataz İnhibitörleri

Bu bileşikler aromataz enzimini inhibe ederek erkeklerde östrojenin ana kaynağı olan testosteronun estradiole dönüşümünü bloke ederler. Aromataz inhibitörleri, idiyopatik

infertilite tedavisinde, spermatogenez üzerindeki östrojen etkisini azaltmak ve hipotalamik-pitüiter-gonadal ekseninin geri besleme inhibisyonunu düşürmek amacıyla kullanılmıştır. Klinik uygulamalarda, aromataz inhibitörleri iki ana kategoride incelenir: Nonsteroidal [geri dönüşümlü] ve steroid [geri dönüşümsüz] inhibitörler. Steroidal inhibitörler, testolakton, formestan ve eksemestan gibi maddeleri içerir ve bu grup, erkek kısırlığı tedavisinde nonsteroidal inhibitörlerle değiştirilmiştir. Nonsteroidal inhibitörler arasında letrozol ve anastrozol bulunur; bunlar reversibl enzim inhibisyonu sağlayarak endojen testosteron üretimini ve serum testosteron düzeylerini yükseltebilir. Bu artış, klomifen gibi östrojen reseptör modülatörlerinin neden olduğu östrojenik artış olmaksızın gerçekleşir. Aromataz inhibitörlerine yönelik yapılan çalışmaların çoğu, kontrolsüz olup, klinik pratikte artık kullanılmayan veya mevcut olmayan inhibitörler üzerinde yapılmıştır. Öncü çalışmalardan Clark ve ark.'nın 1989 yılında sundukları çalışmada, 25 idiyopatik infertil erkeği sekiz ay boyunca testolakton veya plasebo ile tedavi etmiş ve ardından bir kısmını ile tedaviye sekiz ay daha

devam etmişlerdir. Semen parametrelerinde ve şaşırtıcı bir şekilde testosteron veya estradiol seviyelerinde bir değişiklik olmadığını tespit etmişler ve çalışma sırasında herhangi bir gebeliğin oluşmadığını bildirmişlerdir.<sup>[15]</sup> Bu alanda öncül niteliğindeki bir çift kör, plasebo kontrollü pilot çalışma, 46 hastayı letrozol veya plasebo alacak şekilde rastgele gruplara ayırmıştır: Bu hastaların çoğu idiyopatik kriptozoospermi tanısı almış, geri kalanları ise azoospermikti. Tedavi grubu, sperm yoğunluğu ve hareketliliği bakımından, ayrıca FSH, LH ve testosteron seviyelerinde plasebo grubuna göre anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Ancak, altı aylık takip sonunda her iki grupta da doğal yolla gebelik gerçekleşmemiştir. Yapılan çalışmalar, düşük testosteron/östrojen [T/E] oranına, yüksek FSH seviyelerine sahip ve daha yüksek vücut kitle endeksi ile daha büyük testis hacmine sahip olan hastaların, letrozol tedavisi sonrasında sperm sayısında daha fazla iyileşme gösterdiğini ortaya koymuştur. Aromataz inhibitörleri, özellikle düşük T/E oranlarına sahip hipogonadal erkeklerde kullanıldığında, semen parametrelerinde iyileşme ile ilişkilendirilir.<sup>[16,17]</sup>

## Androjenler

Androjen hormonları, erkek üreme sistemi gelişimi, cinsel fonksiyonlar ve ergenliğin başlaması gibi süreçlerde kritik rol oynar. Spermatogenez sürecinin etkin başlaması ve devamı için, testislerde yüksek miktarda testosteron bulunması gerekmektedir. Testislerin 5-alfa-redüktaz enzimi içermemesi, bu nedenle testosterondan daha potansiyel bir androjen olan dihidrotestosterona [DHT] dönüşümünün gerçekleşmemesi, spermatogenezdeki bazı zorlukların altında yatan faktörlerden biridir. Testosteron spermatogenez için elzem olmakla birlikte, ekzojen kaynaklı testosteron, hipofizer LH ve FSH üretimini inhibe ederek, testis içi testosteron seviyelerinde düşüşe ve spermatogenezin durmasına neden olur.<sup>[18,19]</sup>

Bir çalışmada, testosteron kullanan ve bir infertilite kliniğine başvuran 59 erkeğin %88'i azoospermikti ve %65'i testosteron kullanımını bıraktıktan altı ay sonra spermatogenezini yeniden kazanmıştır. Eksternal testosteron kullanımının geri dönüşüm oranını, derecesini ve öngörücülerini araştıran bir meta-analizde, 1549 erkekte, altı ay içinde 20 milyon/ml'ye sperm sayısının geri dönüş olasılığı %67, 12 ay içinde %90, 16 ay içinde %96 ve 24 ay içinde %100 olarak bulunmuştur.<sup>[20,21]</sup>

## Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri–Antiöstrojenler

Östradiol, hipotalamus ve hipofizde negatif geri besleme yoluyla GnRH, Gonadotropin ve sonuç olarak testosteron salınımını engeller. Antiöstrojenler, östrojen reseptörlerini

bloke eden ilaçlardır. Bu amaçla, tamoksifen 10–30 mg/g ve klomifen 25–50 mg/g kullanılır. Antiöstrojenler, hipotalamus ve hipofizde östrojenin negatif geri besleme etkisini azaltarak FSH ve LH'yi artırır. Bu şekilde, testosteron üretimini ve spermatogenez'i artırır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan randomize, çift kör bir çalışmada, 1308 idiyopatik infertil erkekte altı ay boyunca klomifen 25 mg'ın etkinliği incelenmiştir. Tedaviden sonra semen kalitesinde ve gebelik oranlarında anlamlı bir iyileşme olmadığı görülmüştür.<sup>[22]</sup> Daha yeni çalışmalarda bazı olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Amerikan Üroloji Birliği tarafından yapılan bir tarama çalışmasında, idiyopatik infertilite için en sık kullanılan ilaçların klomifen sitrat ve anastrozol olduğu belirlenmiştir.<sup>[23]</sup> Ancak, günümüzde normogonadal idiyopatik erkek infertilitesinde aromataz inhibitörleri ve antiöstrojenlerin kullanımı tartışmalıdır ve kullanımları algoritma içinde yer almamaktadır. Ülkemizden idiyopatik oligozoospermik erkekler üzerinde tamoksifenin etkisini inceleyen bir çalışmada, sperm sayısında ve hareketliliğinde artış olmasına rağmen değerlerin normal seviyelere ulaşmadığı tespit edilmiştir.<sup>[24]</sup>

Klomifen ve tamoksifen, hipotalamus ve hipofiz seviyelerinde negatif geri beslemeyi bloke eden selektif östrojen reseptör modülatörleridir [SERM]. Bu negatif geri beslemenin blokajı, dolaylı olarak anterior hipofizden LH ve FSH salınımını artırır, testosteron ve spermatogenezini artırır. Bu yüzden, ön tedavi yükseltilmiş FSH olan hastalarda veya tedavi sonrası FSH artışı olmayan hastalarda klomifen yeterince etkili değildir.

2023 yılında idiyopatik oligoastenospermi tedavisi için klomifen ve tamoksifen kullanımını üzerine bir meta analiz çalışması yürütülmüş, bu sistematik inceleme, idiyopatik infertil erkek hastalarda üç ay veya daha uzun süren anti-östrojen tedavisinin 10 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları rapor edilmiştir. Tedavi gören erkekler gelişmiş endokrin/hormon parametreleri göstermelerine rağmen (OR 1,56, %95 CI 0,99–2,19), gebelik oranlarında bir değişiklik olmadığı görülmüş ve idiyopatik infertiliteyi iyileştirmek için SERM'lerin kullanımını değerlendirmek için yetersiz kanıt olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>[45]</sup> Bu 10 klinik deneme, tedavi parametreleri, plasebo kullanımı ve diğer faktörler açısından önemli ölçüde farklılık gösterdi, incelemenin sonuçlarını sınırladı ve inceleme 10 yıldan fazla bir süre güncellenmediği için geri çekilmiştir.<sup>[45,46]</sup> 2013 yılında Chua ve ark. tarafından yapılan daha güncel bir meta-analiz, idiyopatik erkek infertilitesi için ampirik tedavi olarak SERM'lerin (klomifen veya tamoksifen) kullanımını değerlendiren 11 randomize kontrollü denemeyi analiz

etti. Seçici östrojen reseptör modülatörleri kullanımının, 5,24 milyon sperm/mL'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış (%95 CI, 2,12–88,37; P=0,001) ve %4,55 sperm motilitesi artışı (%95 CI, 0,73–8,37; P=0,03) ile ilişkili olduğunu buldular. Bir meta-analiz önceki gebelik oranlarında bir artış olduğunu ortaya çıkarmıştır (OR, 2,42; %95 GA, 1,47–3,94; P=0,004).<sup>[47]</sup>

İdiopatik erkek kısırlığının tedavisinde, özellikle klomifen sitrat kullanımını içeren seçici östrojen reseptör modülatörleri [SERM'ler] ile yapılan tedaviler, mevcut literatürde en kapsamlı şekilde incelenmiş ve umut vadeden sonuçlar sunmuştur. Güncel randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler, sperm yoğunluğu, hareketliliği ve gebelik oranlarında küçük ancak anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. Yan etkiler genellikle hafif seyretmekte ve iyi tolere edilmekte olup; sıcak basması, göğüs dokusunda büyüme, baş ağrısı ve mide bulantısı gibi yan etkileri içerebilir. Ciddi yan etkiler nadiren görülse de pulmoner emboli, kalp çarptırması ve nöbet riskini içerebilir. Klomifen sitrat tedavisinin semen parametrelerinde olumsuz bir etkiye yol açma ihtimali düşük olmakla birlikte, tedavinin etkinliğini ve olası yan etkilerini izlemek amacıyla düzenli semen analizleri yapılması önerilir. SERM'lerle tedavi süreci, genelde maksimum iki yıl süreyle sınırlandırılmalıdır.

## Non-Hormonal Preparatlar

### Antioksidanlar

Dokularda meydana gelen reaktif oksijen spesmenleri [ROS] ve serbest radikaller insan metabolizmasının doğal bir ürünüdür. ROS'un vücutta pek çok görevi vardır ve bunlardan biri de spermelere yöneliktir. Reaktif oksijen spesmenleri spermelerin kapasitasyonu, akrozom reaksiyonu, sperm motilitesi ve fertilizasyon için gereklidir. Vücutta oksidan ve antioksidan sistemler bir denge halindedir.<sup>[25]</sup> Ancak, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, kronik sağlık sorunları, yaşlanma, alkol kullanımı, sigara, stres ve obezite gibi faktörler oksidatif stresi tetikler. Antioksidan savunma hem enzimatik hem de enzimatik olmayan mekanizmalara dayanır. Hücrelerin içindeki süpürücü enzimler ve seminal sıvının antioksidanları, savunma sisteminde kilit bir role sahiptir.<sup>[26,27]</sup> Ancak, süpürücü enzimlerin sitoplazmada düşük seviyede bulunması ve sperm hücre membranlarında çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek oranda bulunması, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ROS'a karşı spermeleri savunmasız bırakır. Bu nedenle, seminal sıvıdaki antioksidanlar, spermatozoalar için hayati önem taşır. Seminal sıvıda doğal olarak mevcut olan antioksidanlar arasında vitaminler, süperoksit dismutaz, glutasyon ve tiyoredoksin sayılabilir. Erken dönem çalışmalar,

seminal sıvının yüksek ROS seviyelerinin erkek kısırlığı riskini artırdığını göstermiştir. Farklı çalışmalarda kullanılan antioksidan türleri ve dozları arasında tutarlılık eksikliği bulguların güvenilirliğini sorgulamaktadır. Ayrıca, çeşitli çalışmalarda kullanılan antioksidanların seçimi ve dozajı tutarlı değildir. Ancak günümüz verileri ile antioksidanların ne dozda, hangi kombinasyonda, ne süre verileceği belirsizdir.<sup>[28,29]</sup> Cochrane meta-analiz çalışmasında, antioksidanların erkek infertilitesi üzerindeki etkilerini değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre, antioksidan takviyesi, sperm konsantrasyonu ve hareketliliğini artırabilir. Ayrıca, hamilelik oranlarının artmasında etkili olabilirken, canlı doğum oranları üzerindeki etkisi net değildir ve bu konuda daha fazla araştırma gerekmektedir. Genel olarak, antioksidanların infertil erkeklerde olumlu etkileri olabileceği, ancak mevcut kanıtların düşük güvenilirlikte olduğu belirtilmektedir.<sup>[48]</sup>

### Vitaminler

Vitamin E, lipid peroksidasyon sürecinde lipid radikallerinin azaltılmasında kritik bir rol oynayarak lipid hidroperekoksitler ve vitamin E radikallerinin oluşumunu indükleyebilir. Bu radikaller daha sonrasında vitamin C tarafından yeniden indirgenerek vitamin E formuna dönüştürülür. Bu nedenle, vitamin E ve C, spermatozoa hücre membranlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu engelleyen bir biyolojik savunma mekanizması olarak işlev görür. İki ayrı randomize çalışma, vitamin E takviyesinin sperm hareketliliği ve işlevsellik üzerinde anlamlı iyileştirmeler sağladığını ortaya koymuştur. Özellikle, 2020 yılında gerçekleştirilen Erkekler, Antioksidanlar ve Kısırlık [MOXI] çalışması, vitamin E takviyesinin canlı doğum oranlarında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>[30]</sup> Ancak, çalışmalarda kullanılan vitamin E dozajları birbirinden farklılık göstermektedir. İn vitro fertilizasyon (IVF) geçiren çiftleri üzerinde randomize çift kör çalışma raporlarını sunan Kessopoulou ve ark., vitamin C takviyesi, sperm parametrelerini iyileştirdiğini sunmuşlardır.<sup>[31]</sup>

### Çinko

Çinko (Zn), hücresel DNA transkripsiyonu ve protein sentezinde kritik öneme sahip bir metalloprotein kofaktörü olarak görev yapar. Literatürde, . Erkek üreme sisteminde, özellikle prostat bezinde, yüksek Çinko konsantrasyonları gözlenmektedir. Yapılan son çalışmalar, kısırlık problemi yaşayan erkeklerin seminal sıvılarında daha düşük Çinko seviyelerine rastlanıldığını ortaya koymuştur. Ayrıca, Çinko'nun spermatogenez sürecinin sürdürülmesi ve testis, prostat ve epididimis gibi üreme organlarının işlevselliği için de zorunlu olduğu vurgulanmaktadır.<sup>[32,33]</sup>

## Karnitin

Karnitinler, özellikle L-asetil karnitin ve L-karnitin, hücre enerji metabolizmasında hayati rol oynayan moleküllerdir ve mitokondriyal beta-oksidasyon yoluyla uzun zincirli yağ asitlerinin taşınmasını sağlayarak spermatozoa membranlarını stabilize ederler. L-karnitin, hücre içi asetil gruplarının transferinde kilit bir görev üstlenerek, biyoaktif türevi olan L-asetil karnitini üretir. Bu iki karnitin formu, sperm hareketliliği, olgunlaşması ve spermatogenez gibi süreçlerde etkili olmakla birlikte, aşırı intrasellüler asetil-CoA birikimini azaltarak sperm hücrelerini oksidatif hasara karşı koruyabilir.<sup>[33,34]</sup>

Çeşitli araştırmalar, karnitinlerin sperm hareketliliği ve yoğunluğu üzerinde olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bir meta-analiz, idiopatik kısırlık problemi yaşayan erkeklerde karnitin kullanımının gebelik oranlarında anlamlı bir artış sağladığını göstermiştir.<sup>[35,36]</sup>

## Diğerleri

**Koenzim Q10**, mitokondriyal elektron transport zincirinin önemli bir role sahip bir koenzimdir. 2013'te gerçekleştirilen üç ayrı randomize kontrollü çalışmanın birleştirilmiş sonuçlarına göre, Koenzim Q10'un sperm kalitesini iyileştirme konusunda olumlu etkileri olduğu; fakat bu durumun canlı doğum oranları ya da gebelik başarısına doğrudan etkisi olmadığı tespit edilmiştir.<sup>[37,38]</sup>

**Selenyum, folik asit ve N-asetil sistein** gibi maddeler, idiopatik erkek kısırlığına yönelik ampirik tedavi yöntemleri arasında yer alır ve bu bileşenlerin sperm kalitesini belirgin bir şekilde artırdığı gözlemlenmiştir.<sup>[33,35]</sup>

Diğer yandan, idiopatik erkek infertilitesi tedavisinde kullanılan pentoksifillin ve magnezyumun, sperm kalitesi üzerinde ya da gebelik oranlarını iyileştirme konusunda herhangi bir belirgin etkisi saptanmamıştır.<sup>[39,40]</sup>

## Kombine Tedaviler

Erkek kaynaklı idiopatik infertilite olgularında gebelik oranlarını iyileştirmek için kombinasyon tedavileri araştırılmıştır.<sup>[41]</sup> Farklı hormonal terapilerin kombinasyonları [anti-östrojen, tamoksifen ve bir androjen, testosteron undekanoat], idiopatik oligozoospermi olan 212 erkek ve kadın faktörü subfertilitesi olan normozoospermik 82 erkekte, sperm parametrelerini ve spontan gebelik oranını anlamlı şekilde iyileştirmiştir. 2015 yılında yayımlanan, Avrupa Üroloji Derneği rehberleri, tamoksifen ile testosteron undekanoatın idiopatik erkek infertilitesi için etkili bir terapi gibi görüldüğünü belirtmiştir.<sup>[42]</sup> Ancak, bu tavsiye en son 2021 yılında revize edilen Avrupa Üroloji

Derneği rehberlerinde yer almamaktadır.<sup>[43]</sup> Endokrin tedavi ve oksidasyon önleyici maddelerin [anti-östrojenik ajanlar, klomifen ve antioksidanlar olarak L-karnitin veya vitamin E] bir araya getirildiği çeşitli pilot randomize çalışmalar, erkek üreme sağlığı üzerinde olumlu etkiler rapor etmiştir, bu da sperm kalitesi ve gebelik oranlarında iyileşmeye işaret etmektedir. Ek olarak, farklı antioksidan karışımlarını değerlendiren araştırmalar da yürütülmüştür. Paradiso Galatioto ve ekibinin 2006'da yayımladığı bir çalışma, N-asetilsistein ve çoklu vitamin takviyelerinin sperm kalitesinde iyileşmeye katkı sağladığını, fakat bu iyileşmenin spontan gebelik oranlarına etki etmediğini ileri sürmüştür.<sup>[13]</sup>

Avrupa Üroloji Derneği'nin rehberleri, belirli durumlarda FSH kullanımının faydalı olabileceğini belirtmektedir. Araştırmalar, oral antioksidan tedavisinin, kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde canlı doğum oranlarını artırabileceğini göstermektedir. Bu bulgular ışığında, infertilite ile ilgilenen hekimler ve ürologlar, ampirik tedavi yaklaşımlarının semen kalitesini ve doğal gebelik potansiyelini artırabileceğini göz önünde bulundurmalıdırlar.<sup>[43,44]</sup>

Bununla birlikte, çeşitli ampirik tedavi yöntemlerini değerlendirmek ve bunları uygulamak için kapsamlı protokoller, rehberler ve tedavi algoritmaları geliştirme ihtiyacı açıktır. Böylelikle, nedeni belirsiz erkek infertilitesi vakalarının yönetiminde daha etkili ve tutarlı tedavi yaklaşımları sunulabilir.

## SONUÇ

Ampirik medikal tedaviler, erkek infertilitesinde umut verici bir yaklaşım sunmakla beraber, var olan literatürün gözden geçirilmesi, bu tedavilerin etkililiği ve güvenilirliği hakkında net bir fikir birliği oluşturulmadığını göstermektedir. Ampirik tedavinin başarı oranlarına dair klinik çalışmalar, geniş bir yelpazede farklı sonuçlar sunmakta; bazı çalışmalar, sperm parametrelerinde ve canlı doğum oranlarında iyileşme rapor ederken, diğer çalışmalar bu tedavilerin etkisiz olduğunu bildirmektedir. Bu durum, tedavilere ilişkin etkinliğin ve yan etkilerin bireysel farklılıklar gösterdiğini ve genetik ile biyolojik çeşitliliğin sonuçları nasıl etkileyebileceğini daha iyi anlamak için daha fazla ve geniş çaplı araştırmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Ampirik tedavinin idiopatik erkek infertilitesindeki yerini netleştirmek için geniş çaplı randomize kontrollü çalışmaların yanı sıra, tedaviye yanıtı öngören biyobelirteçlerin tanımlanması yönünde moleküler ve genetik çalışmalar öne çıkmaktadır.

Ampirik tedavinin uzun vadeli etkileri, özellikle genç hastalarda uzun vadede karşılaşılabilecek sağlık sorunları açısından tam olarak anlaşılmamıştır. İdiyopatik infertilite tedavisindeki yeni yaklaşımların geliştirilmesi, özellikle spermatogenez ve sperm fonksiyonları üzerindeki moleküler mekanizmaların daha detaylı bir şekilde ele alınmasını gerektirmektedir. Kişiye özgü tedavi yaklaşımları, yaşam tarzı değişiklikleri ve tedaviye dirençli hastalar için alternatif stratejiler, gelecekteki araştırma alanlarını temsil etmektedir.

İdiyopatik erkek infertilitesinin tedavisinde ampirik yaklaşımların geliştirilmesi ve iyileştirilmesi süreci hem hekimler hem de hastalar için önemli adımlar atılmasını gerektirir. Araştırmacılar, tedavi edici yaklaşımları geliştirmeye ve hastaların yaşam kalitesini yükseltmeye yönelik çalışmalar yaparken, çok disiplinli bir yaklaşımı benimsemeli ve translasyonel araştırmaları klinik pratiğe uygulama yönünde çabalarını sürdürmelidirler. Bu süreç, kapsamlı ve bütüncül bir bakış açısı gerektirir ve bu alanda atılacak her adım, infertiliteyle mücadele eden bireyler için yeni umutlar sunabilir.

#### Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

#### Peer-review

Externally peer-reviewed.

#### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

#### Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

## KAYNAKLAR

- Smith J, Petrovic P, Rose M, De Souza C, Muller L, Nowak B, Martinez J. Placeholder Text: A Study. *J Citation Styles*. 2021;3. [CrossRef]
- Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril*. 1990;54:978–83. [CrossRef]
- Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. EAU Guidelines on male infertility. *European Association of Urology*;2019. <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/>
- Jung JH, Seo JT. Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: promise or panacea? *Clin Exp Reprod Med*. 2014;41(3):108. [CrossRef]
- Buhling KJ, Chan P, Kathrins M, Showell M, Vij SC, Sigman M. Should empiric therapies be used for male factor infertility? *Fertil Steril*. 2020;113(6):1121–30. [CrossRef]
- Badenoch D, Waxman J, Boorman L, Sidhu B, Moore H, Holt W, Blandy J. Administration of a gonadotropin releasing hormone analogue in oligozoospermic infertile males. *Eur J Endocrinol*. 1988;117(2):265–7. [CrossRef]
- Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, Boepple PA, Lee H, Crowley Jr WF. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4128–36. [CrossRef]
- Kobori Y, Suzuki K, Iwahata T, Shin T, Sato R, Nishio K, et al. Hormonal therapy (hCG and rhFSH) for infertile men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Syst Biol Reprod Med*. 2015;61(2):110–2. [CrossRef]
- Christiansen P, Skakkebaek NE. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Hormone Res*. 2002;57(1-2):32–6. [CrossRef]
- Li Y-F, Zhu T, Zhang Y, Luo Y, Li K, Liu X-D, et al. AB029. The beneficial effects of pulsatile gonadotropin-releasing hormone pumps in the treatment of adult male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Translational Andrology and Urology*. 2018;7(Suppl 5). [CrossRef]
- Schill WB, Jünger D, Unterburger P, Braun S. Combined hMG/hCG treatment in subfertile men with idiopathic normogonadotrophic oligozoospermia. *Int J Androl*. 1982;5(5):467–77. [CrossRef]
- Ahmadi-Asrabad Y, Hemmati-Ghavshough M, Khanzadeh N, Ansari F, Mohammad-Rahimi M. Comparison of the effect of combined therapy of HCG ampule and letrozole tablet with each method separately on the spermogram parameters in the obese men with idiopathic infertility: a clinical trial. *Am J Clin Exp Urol*. 2022;10(4):258.
- Paradisi R, Busacchi P, Seracchioli R, Porcu E, Venturoli S. Effects of high doses of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study. *Fertil Steril*. 2006;86(3):728–31. [CrossRef]
- La Vignera S, Condorelli RA, Duca Y, Mongioi LM, Cannarella R, Giaccone F, Calogero AE. FSH therapy for idiopathic male infertility: four schemes are better than one. *Aging Male*. 2019. [CrossRef]
- Clark RV, Sherins RJ. Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor, testolactone results of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *Int J Androl*. 1989;10(3):240–7. [CrossRef]
- Gregoriou O, Bakas P, Grigoriadis C, Creatsa M, Hassiakos D, Creatsas G. Changes in hormonal profile and seminal parameters with use of aromatase inhibitors in management of infertile men with low testosterone to estradiol ratios. *Fertil Steril*. 2012;98(1):48–51. [CrossRef]
- Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1359–62. [CrossRef]
- Giagulli V, Carbone M, De Pergola G, Guastamacchia E, Resta F, Licchelli B, et al. Could androgen receptor gene CAG tract polymorphism affect spermatogenesis in men with idiopathic infertility? *J Assist Reprod Genet*. 2014;31:689–97. [CrossRef]
- Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update*. 2003;9(1):9–23. [CrossRef]
- Mobasseri N, Babaei F, Karimian M, Nikzad H. Androgen receptor (AR)-CAG trinucleotide repeat length and idiopathic male infertility: A case-control trial and a meta-analysis. *EXCLI J*. 2018;17:1167–79. [CrossRef]
- Kumar R, Gautam G, Gupta NP. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. *J Urol*. 2006;176(4):1307–12. [CrossRef]
- Chua M, Escusa K, Luna S, Tapia L, Dofitas B, Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology*. 2013;1(5):749–57. [CrossRef]

23. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh Jr ES. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol.* 2012;187(3):973–8. [CrossRef]
24. Çakan M, Aldemir M, Topcuoglu M, Altuğ U. Role of testosterone/estradiol ratio in predicting the efficacy of tamoxifen citrate treatment in idiopathic oligoasthenoteratozoospermic men. *Urologia Internationalis.* 2009;83(4):446–51. [CrossRef]
25. Agarwal A, Rana M, Qiu E, AlBunni H, Bui AD, Henkel R. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia.* 2018;50:e13126. [CrossRef]
26. Dutta S, Majzoub A, Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. *Arab J Urol.* 2019;17(2):87–97. [CrossRef]
27. Ritchie C, Ko EY. Oxidative stress in the pathophysiology of male infertility. *Andrologia.* 2021;53(1):e13581. [CrossRef]
28. Agarwal A, Parekh N, Selvam MKP, Henkel R, Shah R, Homa ST, et al. Male oxidative stress infertility (MOSI): proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility. *World J Mens Health.* 2019;37(3):296–312. [CrossRef]
29. Kefer JC, Agarwal A, Sabanegh E. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *Int J Urol.* 2009;16(5):449–57. [CrossRef]
30. Steiner AZ, Hansen KR, Barnhart KT, Cedars MI, Legro RS, Diamond MP, et al. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2020;113(3):552–60. e3. [CrossRef]
31. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, Barratt CL. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril.* 1995;64(4):825–31. [CrossRef]
32. Ebisch I, Thomas C, Peters W, Braat D, Steegers-Theunissen R. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update.* 2007;13(2):163–74. [CrossRef]
33. Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar AH. Zinc is an essential element for male fertility: a review of Zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization. *J Reprod Infertil.* 2018;19(2):69.
34. Wei G, Zhou Z, Cui Y, Huang Y, Wan Z, Che X, et al. A meta-analysis of the efficacy of L-carnitine/L-acetyl-carnitine or N-acetyl-cysteine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Am J Mens Health.* 2021;15(2):15579883211011371. [CrossRef]
35. Khaw SC, Wong ZZ, Anderson R, Da Silva SM. L-carnitine and l-acetylcarnitine supplementation for idiopathic male infertility. *Reprod Fertil.* 2020;1(1):67–81. [CrossRef]
35. Lenzi A, Sgro P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1578–84. [CrossRef]
36. Ma L, Sun Y. Comparison of L-Carnitine vs. Coq10 and Vitamin E for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(13).
37. Kopets R, Kuibida I, Chernyavska I, Cherepanyn V, Mazo R, Fedevych V, Gerasymov S. Dietary supplementation with a novel l-carnitine multi-micronutrient in idiopathic male subfertility involving oligo-, astheno-, teratozoospermia: a randomized clinical study. *Andrology.* 2020;8(5):1184–93. [CrossRef]
38. Alahmar AT, Calogero AE, Singh R, Cannarella R, Sengupta P, Dutta S. Coenzyme Q10, oxidative stress, and male infertility: a review. *Clin Exp Reprod Med.* 2021;48(2):97. [CrossRef]
39. Özdemir Y, Ünsal E, Hürdağ C. Pentoksifilin ve platelet aktive edici faktör uygulama sonrası spermatozoada meydana gelen ultrastrüktürel değişikliklerin kıyaslanması. *FNG & Bilim Tıp Derg;* 2015;1(1):11–7. [CrossRef]
40. Omar MI, Pal RP, Kelly BD, Bruins HM, Yuan Y, Diemer T, et al. Benefits of empiric nutritional and medical therapy for semen parameters and pregnancy and live birth rates in couples with idiopathic infertility: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;75(4):615–25. [CrossRef]
41. Nieschlag E, Kamischke A. Empirical therapies for idiopathic male infertility. *Andrology.* 2010;457–67. [CrossRef]
42. Dohle G, Colpi G, Hargreave T, Papp G, Jungwirth A, Weidner W, Infertility EWGoM. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol.* 2005;48(5):703–11. [CrossRef]
43. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilestin NC, et al. European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health:2021 update on male infertility. *Eur Urol.* 2021;80(5):603–20. [CrossRef]
44. Thaker H, Ko EY, Sabanegh ES, Brannigan RE, Alukal JP, Samplaski MK. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility. *F&S Reports.* 2020;1(1):15–20. [CrossRef]
45. Huijben MM, Lock M, de Kemp V, de Kort L, van Breda H. Clomiphene citrate a first step to improve idiopathic male infertility: a retrospective analysis. *Andrologia.* 2023;2023. [CrossRef]
46. Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, Barbagallo F, Calogero AE, La Vignera S. Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(12):1517–25. [CrossRef]
47. Chua M, Escusa K, Luna S, Tapia L, Dofitas B, Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology.* 2013;1(5):749–57. [CrossRef]
48. de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Fleischer K, de Bruin, et al. 2022. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007411.p> [CrossRef]