

# Proton pompa inhibitörü esomeprazolün uzun süre kullanımına bağlı gelişen reversibl azospermi: Bir olgu sunumu

## Reversible azoospermia due to long-term use of proton pump inhibitor esomeprazole: A case report

Ali Nebioğlu<sup>1</sup>, Selahittin Çayan<sup>2</sup>, Murat Bozlu<sup>3</sup>, Erdem Akbay<sup>4</sup>

### ÖZ

**AMAÇ:** Günümüzde oldukça sık reçete edilen proton pompası inhibitörlerinden olan esomeprazolün uzun süreli kullanımı yapılan son çalışmalarda; sperm kalitesinde ve motilitesinde azalma ve infertilite ile ilişkilendirilmiştir. Bizde bu çalışmada, esomeprazol kullanımına bağlı gelişen reversibl azospermi olgusunu sunmayı amaçladık.

**OLGU SUNUMU:** Çalışmamızda, gastro-özofageal reflü hastalığı nedeniyle yaklaşık iki yıldır esomeprazol (40 mg/gün) kullanan, 25 yaşında, bekar ve çocuk istemi olan azospermik hastayı inceledik. Kliniğimize ara ara ve künt vasıfta, her iki testiste de olan ve kısa süre sonra kendiliğinden düzelen skrotal ağrı şikayetiyle başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Ayrıca, testis hacimleri ve serum hormon parametreleri normal referans değerleri arasında izlendi. Hastaya dış merkezde yapılmış olan skrotal renkli doppler ultrason sonucu, normal sınırlarda skrotal renkli doppler ultrason incelemesi olarak raporlandı. Olgunun ilk başvurusundaki semen analizi, azospermik pellet pozitif olarak raporlanması üzerine, hastadan 4 hafta ara ile yeniden semen analizi istenmiş olup, sonuç yeniden azospermik pellet pozitif olarak raporlanmıştır. Bunun üzerine esomeprazol kullanımına tarafımızca son verilen hastanın, birinci ve dördüncü aylardaki kontrollerinde, sperm parametreleri kademeli olarak düzeldi. Hastanın dördüncü ayda bakılan semen analizi parametreleri, normal referans değerleri arasında izlendi.

**SONUÇ:** Uzun süreli esomeprazol kullanan, azospermik genç bir hastanın, ilacı bıraktıktan sonraki süreçte, hiçbir ek tedavi ve cerrahi işlem geçirmeden, ülkemizde de gastrointestinal sistem rahatsızlıklarında sıklıkla tercih edilen esomeprazol etken maddeli ilaç kullanımının azospermi etiolojisinde akla getirilmesi gerekliliğini vurgulamayı hedefledik.

**Anahtar kelimeler:** azospermi, esomeprazol, infertilite

### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** The long-term use of esomeprazole, a commonly prescribed proton pump inhibitor, has been associated with a decrease in sperm count and motility, as well as infertility in recent studies. We aimed to present the case of reversible azoospermia developed due to the use of esomeprazole in this study.

**CASE REPORT:** In our study, we examined a 25-year-old unmarried male patient with a desire for children who had been using esomeprazole (40 mg/day) for approximately two years due to gastroesophageal reflux disease. The patient presented to our clinic intermittently with a dull scrotal pain, which was present in both testicles and resolved spontaneously after a short period. The physical examination of the patient revealed no pathological findings, and the testicular volumes and serum hormone parameters were within the normal reference values. The result of scrotal color doppler ultrasound performed on the patient in an external center was reported as scrotal color doppler ultrasound examination within normal limits. Upon the initial presentation of the patient, the semen analysis reported azospermic pellet positivity. Subsequently, a repeat semen analysis was requested from the patient at a 4-week interval, and the result was once again reported as azospermic pellet positive. As a result, we discontinued the use of esomeprazole for the patient, and during the first and fourth-month follow-ups, there was a gradual improvement in sperm parameters. The semen analysis parameters evaluated in the fourth month were observed within the normal reference values.

**CONCLUSIONS:** We aimed to emphasize the necessity of considering the use of esomeprazole, which is frequently preferred for gastrointestinal system disorders in our country, as a potential etiology of azoospermia, in a young patient who had been using it for a long time and experienced improvement after discontinuation of the medication.

**Keywords:** azoospermia, esomeprazole, infertility

## GİRİŞ

Genel infertilite insidansı toplumda yaklaşık olarak %15'tir. İnfertil çiftlerde erkek kaynaklı faktörlerin, fertiliteye olan etkisinin önemi oldukça büyüktür. Azospermi ise erkek infertilitesinin en ağır formu olarak bilinmektedir. Azospermi; iki ayrı santrifüjlenmiş semen örneğinde hiç spermatozoa bulunmaması olarak tanımlanmaktadır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

**Yazışma Adresi/ Correspondence:**

Dr. Ali Nebioğlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çiftlikköy kampüsü, 33343

Yenişehir, Mersin - Türkiye

Tel: +90 324 241 00 00

E-mail: alinebioğlu90@gmail.com

**Geliş/ Received:** 22.04.2023

**Kabul/ Accepted:** 21.06.2023

Erkek popülasyonunun yaklaşık %1'inde karşılaşılan bu durum, infertil erkeklerin ise yaklaşık %10–15'inde görülmektedir.<sup>[1,2]</sup> Pek çok tedaviye yanıt alınamayan testis bozuklukları, erkek infertilitesinin en ciddi hali olan azospermi ile sonuçlanır.<sup>[3]</sup> Azospermi; reproduktif yolun (vaz deferens, epididim ve ejakülatuar kanal) tıkanmasının varlığına veya yokluğuna göre obstrüktif ve non-obstrüktif azospermi olarak iki gruba ayrılmaktadır. Bu ayrımın yapılması tedavi yönetimi ve sonuçları açısından oldukça önem taşımaktadır.

Obstrüktif azospermik hastalar; ülkelerin vazektomi uygulamalarına göre değişkenlik göstermekle birlikte tüm azospermik hastaların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır ve bu hastaların spermatogenez aşamalarında genellikle sorun yoktur.<sup>[4,5]</sup> Bu nedenle tedavi seçenekleri üremeye yardımcı tedavi yöntemlerini kullanmak veya obstrüksiyonun cerrahi olarak giderilmesini içermektedir.

Azospermik erkeklerin yaklaşık olarak %60'ını, yani çoğunluğunu ise, non-obstrüktif azospermik erkekler oluşturmaktadır. Non-obstrüktif azosperminin bilinen en sık sebepleri; primer testiküler yetmezlik veya disfonksiyonuna bağlı oluşan ciddi spermatogenez kusurları olmakla birlikte çoğunluğu idiyopattir. Genital traktan cerrahi olarak elde edilen spermin kullanımıyla üremeye yardımcı tedavi yöntemleriyle tedavi edilebilmektedir.<sup>[6]</sup>

Proton pompası inhibitörlerinden (PPI) olan esomeprazol; gastrik ve duodenal ülser, gastro-özofageal reflü hastalığı ve Zollinger-Ellison Sendromu gibi hiperasidite durumlarında oldukça yaygın kullanılan bir ilaçtır.<sup>[7,8]</sup> Son zamanlarda yapılan çalışmalar, esomeprazolün diğer PPI'lara göre daha iyi tolere edildiğini ve duodenal ülserli hastalarda Helicobacter Pylori eradikasyonu için ikili antibiyotikle birlikte sıklıkla kullanıldığını göstermiştir.<sup>[8-10]</sup> Bunlara ek olarak uzun süreli PPI kullanımının; kemiklerde destrüksiyona neden olarak patolojik fraktürlere sebep olduğu, demir ve B12 eksikliklerinin yanı sıra bilişsel bozukluklara ve hatta yaşlı insanlarda demans insidansında artışa neden olduğu, yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.<sup>[11-14]</sup> Ayrıca PPI'ların sperm kalitesi, toplam sperm hareketliliği ve sperm konsantrasyonunu önemli bir ölçüde etkileyerek, reversibl infertiliteye sebep olabileceği gösterilmiştir.<sup>[15-17]</sup>

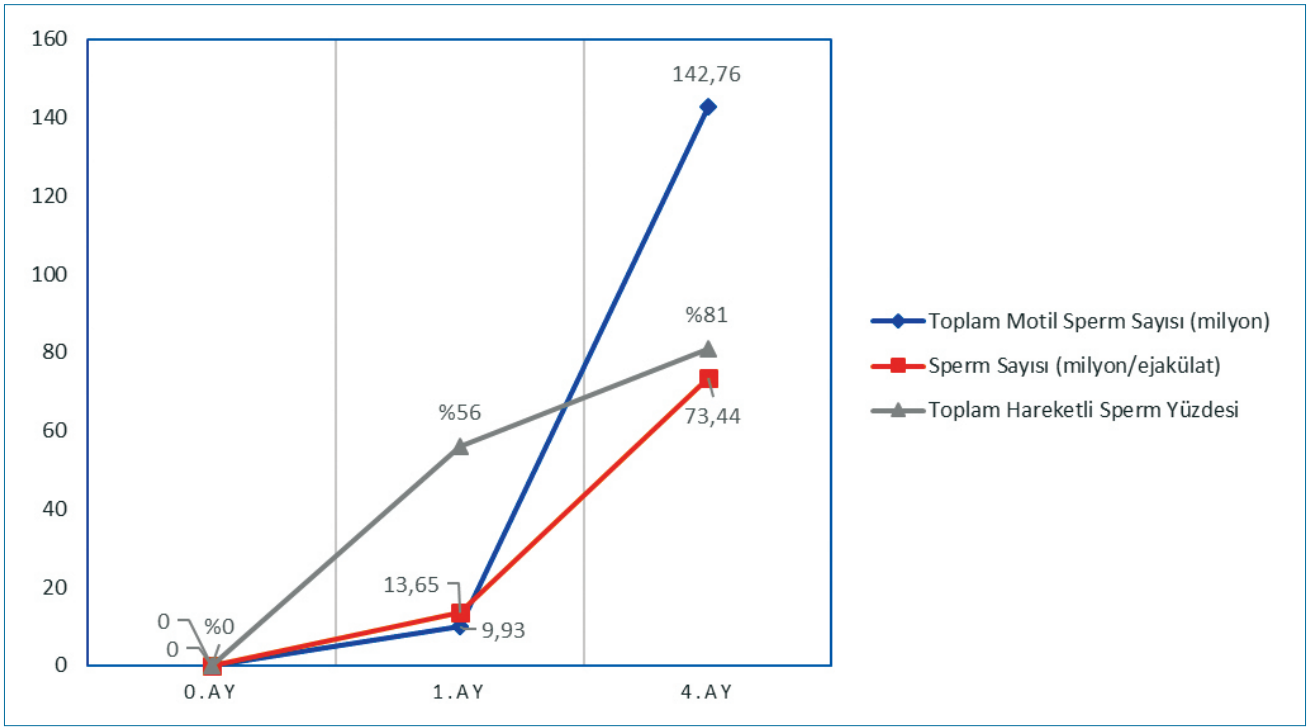
Çalışmamızda, uzun süreli esomeprazol kullanan azospermik genç bir hastanın, ilacı bıraktıktan sonraki süreçte, hiçbir ek tedavi ve cerrahi işlem geçirmeden, üç aylık aralıklarla semen analizi ve hormon parametrelerini inceleyerek, non-obstrüktif azosperminin etkenlerinden olabilecek ve ülkemizde de gastrointestinal sistem

rahatsızlıklarında sıklıkla tercih edilen esomeprazol etken maddeli ilaç kullanımının akla getirilmesi gerekliliğini vurgulamayı amaçladık.

## OLGU SUNUMU

Yirmi beş yaşında, bekar, erkek hasta skrotal ağrı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastadan alınan anamnezde; hastanın ağrısının ara ara ve künt vasıfta olduğu, her iki testiste de olduğu, herhangi bir travmaya maruz kalmadığı, haftada 2–3 kez mastürbasyon ile ejakülasyonunun olduğunu, ereksiyon probleminin olmadığını, prematür ejakülasyonunun olmadığını, sünnet dışında herhangi bir ürolojik cerrahi geçirmediği ve sürekli olarak kullandığı ilaç olarak sadece gastro-özofageal reflü hastalığı nedeniyle yaklaşık iki yıldır, günde bir kez esomeprazol 40 mg kullandığı bilgilerine ulaşıldı. Gastro-özofageal reflü hastalığı dışında başka ek hastalığı saptanmadı. Alkol, sigara veya madde kullanımı mevcut değildi.

Yapılan fizik muayenede herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde Luteinize edici hormon (LH) değeri: 3,42 mIU/ml, Folikül stimulan hormon (FSH) değeri: 4,21 mIU/ml, Total Testosteron değeri: 465,3 ng/dl olarak ölçüldü. Hastaya dış merkezde yapılmış olan skrotal renkli doppler ultrason sonucu, normal sınırlarda skrotal renkli doppler ultrason incelemesi olarak raporlandı. Hastadan üç gün cinsel perhiz sonrası, uygun şartlarda alınan ilk semen analizi, azospermik pellet (+) olarak raporlandı. Bu nedenle hastadan ilk semen analizinden dört hafta sonra yeniden üç gün cinsel perhiz sonrası ve aynı laboratuvardan olması koşullarıyla semen analizi istenmiş olup, sonuç yine azospermik pellet (+) olarak raporlanmıştır. Esomeprazol dışında herhangi bir ilaç ve/veya madde kullanım öyküsü bulunmayan hasta, gastroenteroloji bölümüne de konsülte edilip, tedavisinin yeterli olduğu ve ilacın bırakılmasında herhangi bir sakınca olmadığı bilgileri öğrenilerek, hastanın ilaç alımı tarafımızca durduruldu. Hastaya ilacı kestikten dört hafta sonra yeniden aynı şartlarda ve aynı laboratuvarda semen analizi yapıldı ve yapılan semen analizi sonucunda; ejakülattaki total sperm sayısı: 13,65 milyon, ileri hareketli sperm yüzdesi; %50 olarak raporlandı. Üç ay sonra kontrole yeniden çağırılan, aynı şartlarda ve aynı laboratuvarda bakılan hormon parametreleri; LH: 3,51 mIU/ml, FSH: 4,43 mIU/ml, Total Testosteron: 450,1 ng/dl saptandı. Semen analizinde; ejakülattaki total sperm sayısı 73,44 milyon, ileri hareketli sperm yüzdesi ise %77 olarak raporlandı. Olguya ait semen analizi parametreleri Şekil 1'de özetlenmiştir. Hastadan çalışma için sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onamı alınmıştır.



Şekil 1. Olguya ait 0. ay, 1. ay ve 4. ay semen analizi parametreleri.

## TARTIŞMA

PPI'ların uzun süreli kullanımının erkek fertilesini ve semen kalitesini etkilediği yapılan farklı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[15-17]</sup> Sperm kendisi kolinerjik mekanizmaya sahiptir ve asetilkolini (ACh) kemotaktik ajan olarak kullanmaktadır.<sup>[18]</sup> Bağışıklık hücrelerine benzer şekilde spermatozoanlar, kolin asetiltransferaz (ChAT) dahil olmak üzere kolinerjik mekanizmaların çoğuna sahiptir. Yapılan çalışmalar, ChAT'ın spermatozoada hem hücre içinde hem de hücre dışında bulunduğunu göstermektedir.<sup>[19]</sup> Bu sistemde, sentezlenen ACh, nikotinik ACh reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla sperm hareketliliğini ve akrozom reaksiyonunu başlatma sürecini düzenleyen bir otokrin kemotaktik ajan görevi görmektedir.<sup>[18,20-22]</sup> Yani spermik kolinerjik sistem; sperm motilitesini kontrol etmekte ve bu sistemdeki herhangi bir sorun biyolojik fertilizasyon süreçleri için de oldukça önem arz etmektedir.<sup>[18]</sup>

Yapılan başka bir çalışma ise; farklı mekanizmalar üzerinden lansoprazol ve omeprazol/esomeprazolün ACh biyosentezleyici enzim ChAT'ın aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir.<sup>[23]</sup> Özellikle esomeprazolün ChAT aktivitesinin inhibisyonu açısından lansoprazolden birkaç kat daha güçlü olması ve daha sık kullanılan bir PPI olması, sperm parametre bozukluklarına daha sık neden olabilmesi açısından dikkatle incelenmesini gerektirmektedir.

Bizim olgumuzdaki bulgularımızda; Huijgen ve ark. ve Banihani ve ark.'nın yaptıkları çalışmalardaki gibi, uzun

sürelili PPI kullanımı ile zayıf sperm kalitesi ve motilitesi hatta ek olarak azospermiye sekonder erkek infertilitesi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Huijgen ve ark.; Hollandalı erkeklerde, semen analizinden 6 ila 12 ay önce PPI kullanan hastalarda, toplam hareketli sperm sayısında iki ila üç kat daha fazla bozulma riski gözlemlenmiştir.<sup>[16,17]</sup> Şaşırtıcı bir şekilde, sıfır ila altı ay arasında veya semen analizinden önceki bir yıllık bir süreçte kullanılan PPI'ların sperm parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı saptanmıştır ve bu nedenle de PPI'ların etkisinin; zamanla (4-6 ay) sperm fonksiyonu için gerekli olan B12 vitamini ve diğer mikro besin kaynaklarının zayıf emilimi ve tükenmesiyle sonuçlanan, artan gastrik pH'a bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>[17]</sup> Buna karşılık, Keihani ve ark. bu bulgularla çelişmiş ve PPI'ların infertil erkeklerde semen kalitesini etkilemediğini bildirmişlerdir.<sup>[24]</sup> Banihani ve ark. özellikle lansoprazole odaklanmış ve insan sperm hareketliliği, canlılığı, nitrik oksit üzerindeki in vitro etkisini araştırmıştır. Lansoprazolün insan spermının hem toplam hem de progresif motilitesini azalttığını ancak canlılığını azaltmadığını göstermişlerdir. Yazarlar, lansoprazolün bu etkiyi, semenin kalsiyum şelatlama kapasitesini değiştirerek veya  $Na^+/K^+-ATPase$  aktivitesini azaltarak gösterebileceğinin üzerinde durmuşlardır.<sup>[15]</sup>

Sonuç olarak, esomeprazolün spermik kolinerjik mekanizmayı hedef alarak sperm hareketliliğini, sayısını ve kalitesini etkilediğini ve bunun ilaç kullanımının bırakılması ile kendiliğinden düzelebildiğini bu çalışmada gösterdik. Bu

nedende non-obstrüktif azospermik olgularda özellikle uzun süreli PPI kullanımının sorgulanması, ileri tetkikler ve ileri tedavilerden önce düşünülmesi hem hasta açısından hem de ileri tetkik ve tedavilerden kaynaklanabilecek maliyetlerin önlenmesi amacıyla oldukça önem taşımaktadır.

#### 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

1. Aziz N. The importance of semen analysis in the context of azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):35–8. [CrossRef]
2. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):691–700. [Corrected: erratum in *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(2):203] [CrossRef]
3. Esteves SC, Agarwal A. The azoospermic male: current knowledge and future perspectives. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):1–4. [CrossRef]
4. Jarvi K, Lo K, Grober E, Mak V, Fischer A, Grantmyre J, et al. The workup and management of azoospermic males. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(7-8):229–35. [CrossRef]
5. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol*. 1989;142(1):62–5. [CrossRef]
6. Moon MH, Kim SH, Cho JY, Seo JT, Chun YK. Scrotal US for evaluation of infertile men with azoospermia. *Radiology*. 2006;239(1):168–73. [CrossRef]
7. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy*. 1997;17(1):22–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9017763/>
8. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(6):528–34. [CrossRef]
9. Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(12):1457–65. [CrossRef]
10. Van Zanten SV, Lauritsen K, Delchier JC, Labenz J, De Argila CM, Lind T, et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(12):1605–11. [CrossRef]
11. Clouston SAP, Shapira O, Kotov R, Lei L, Waszczuk M, Bromet EJ, Luft BJ. Proton pump inhibitors and the risk of severe cognitive impairment: The role of posttraumatic stress disorder. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3(4):579–83. [CrossRef]
12. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410–6. [CrossRef]
13. Kheloufi F, Frankel D, Kaspi E, Lepelley M, Mallaret M, Boucherie Q, et al. Chronic use of proton pump inhibitors, adverse events and potential biological mechanisms: A translational analysis. *Therapie*. 2018;73(3):273–81. [CrossRef]
14. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(5):419–28. [CrossRef]
15. Banihani SA, Khasawneh FH. Effect of lansoprazole on human sperm motility, sperm viability, seminal nitric oxide production, and seminal calcium chelation. *Res Pharm Sci*. 2018;13(5):460–8. [CrossRef]
16. Huijgen NA, Goijen HJ, Twigt JM, Mulders AG, Lindemans J, Dohle GR, et al. Effect of medications for gastric acid-related symptoms on total motile sperm count and concentration: a case-control study in men of subfertile couples from the Netherlands. *Drug Saf*. 2017;40(3):241–8. [CrossRef]
17. Huijgen NA, de Ridder MA, Verhamme KM, Dohle GR, Vanrolleghem AM, Sturkenboom MC, et al. Are proton-pump inhibitors harmful for the semen quality of men in couples who are planning pregnancy? *Fertil Steril*. 2016;106(7):1666–1672.e2. [CrossRef]
18. Sastry BV, Sadavongvivad C. Cholinergic systems in non-nervous tissues. *Pharmacol Rev*. 1978;30(1):65–132. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/377313/>
19. Sastry BV, Janson VE, Chaturvedi AK. Inhibition of human sperm motility by inhibitors of choline acetyltransferase. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981;216(2):378–84. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7463354/>
20. Bray C, Son JH, Meizel S. Acetylcholine causes an increase of intracellular calcium in human sperm. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(12):881–9. [CrossRef]
21. Dwivedi C, Long NJ. Effect of cholinergic agents on human spermatozoa motility. *Biochem Med Metab Biol*. 1989;42(1):66–70. [CrossRef]
22. Bishop MR, Rama Sastry BV, Schmidt DE, Harbison RD. Occurrence of choline acetyltransferase and acetylcholine and other quaternary ammonium compounds in mammalian spermatozoa. *Biochem Pharmacol*. 1976;25(14):1617–22. [CrossRef]
23. Kumar R, Kumar A, Nordberg A, Långström B, Darreh-Shori T. Proton pump inhibitors act with unprecedented potencies as inhibitors of the acetylcholine biosynthesizing enzyme-A plausible missing link for their association with incidence of dementia. *Alzheimers Dement*. 2020;16(7):1031–42. [CrossRef]
24. Keihani S, Craig J, Zhang C, Presson A, Myers J, Brant W, et al. Proton-pump inhibitor use does not affect semen quality in subfertile men. *Asian J Androl*. 2018;20(3):290–3. [CrossRef]