

İDİOPATİK ERKEK İNFERTİLİTESİNDE TAMOKSİFEN MONOTERAPİSİ

TAMOXIFEN MONOTHERAPY IN IDIOPATHIC MALE INFERTILITY

EVLYAOĞLU, Y*., BOZDEMİR, N**.

ÖZET

Tamoksifen sitrat 17 idiopatik infertil olguda 20 mg/gün iki bölünmüş dozda 3 ay süreyle kullanıldı. Sperm yoğunluğu 11 (%64.7) olguda arttı, 6 (%35.3) olguda azaldı, iyileşme oranı tüm olgu grubunda %64.3±29 oldu. Tedavi sonrası ortalama sperm yoğunluğu tedavi öncesine göre anlamlı farklılıkta bulunmadı ($p>0.05$). Sperm yoğunluğunun $10 \times 10^6/\text{ml}$ altında olduğu ağır oligospermili olgularda tedavi sonrası ortalama sperm yoğunluğu öncesine göre anlamlı oranda yüksek olmasına ($p<0.05$) ve sperm yoğunluğundaki artış oranının (%81.9±36.2), yoğunluğun $10 \times 10^6/\text{ml}$ üzerinde olduğu hafif oligospermilere göre daha yüksek (%7.2±24.0) olmasına rağmen iki subgroup arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). 17 olgunun 7'sinde (%41.2) motilite yüzdesi arttı, 6'sında (%35.3) değişmedi, 4'ünde (%23.5) ise azaldı. Olguların tümünde sperm motilitesinde 2.0 ± 7.7 iyileşme oranı saptandı. Tedavi sonrası ortalama sperm motilitesi başlangıca göre anlamlı düşüklük gösterdi ($p<0.001$). Sperm yoğunluğunun $10 \times 10^6/\text{ml}$ altında olduğu olgularda motilite yüzdesinde 4.0 ± 8.5 'lik azalma, üzerinde olduğu olgularda 21.3 ± 15.2 artma olmasına rağmen değişim iki subgroup arasında farklı bulunmadı ($p>0.05$). Olguların tümü 6 ay izlendi, bu süre içinde hiçbir olgunun eşinde gebelik saptanmadı. Bulgularımız tamoksifen monoterapisinin idiopatik infertilitenin farklı oligospermi kategorilerinde sperm yoğunluğu ve motilite yüzdesi parametrelerine olumlu etkisinin olmadığını belirledi.

SUMMARY

A total of 17 idiopathic infertile males were treated with 20 mg/day tamoxifen citrate for 3 months. Sperm density increased in 11 (64.7%) and decreased in 6 (35.3%) patients. The overall improvement rate in sperm density was 64.3±29%. The mean sperm count measured after therapy wasn't significantly different than the pretreatment value ($p>0.05$). Though severe oligospermic patients with sperm density below $10 \times 10^6/\text{ml}$ showed significantly higher posttreatment mean sperm concentration ($p<0.05$) and higher recovery rate in concentration than mild oligospermic patients with sperm density over $10 \times 10^6/\text{ml}$ showed (81.9±36.2% versus 7.2±24.0%, respectively), the difference between the two subgroups wasn't significant ($p>0.05$). Percent motility improved in 7 (41.2%), decreased in 6 (35.3%) and unchanged in 4 (23.5%) patients. The overall improvement rate in motility percentage was 2.0 ± 7.7 %. The mean motility percentage was significantly lower than pretreatment value ($p<0.001$). While mean motility percentage decreased in severe oligospermic patients by 4.0 ± 8.5 % and increased in mild oligospermic patients by 21.3 ± 15.2 % this discrepancy was found to be insignificant ($p>0.05$). No conception was observed in the wives of the patients treated with tamoxifen within 6 months of the therapy. Tamoxifen monotherapy appeared to be ineffective in improvement of sperm density and percent motility within various oligospermia ranges of idiopathic infertility.

* Adana Numune Hastanesi Üroloji Kliniği

** Çukurova Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

ANAHTAR KELİMELEER: Tamoksifen, idiopatic infertilite, oligozoospermi.

KEY WORDS: Tamoxifen, idiopathic infertility, oligozoospermia.

GİRİŞ

Tamoksifen sitrat hipotalamustaki estrogen reseptörlerine bağlanarak gonadotropin salgılayıcı hormon (Gn RH) açığa çıkmasını arttıran nonsteroid antiestrojendir. Gn RH ve gonadotropin düzeyini arttırmasının spermatogenesisi uyaracağı düşünülerek diğer bir antiestrogen olan klomifen sitrata göre yüksek dozda görülen intrinsik estrogenik etkisi de düşük olan tamoksifen sitrat idiopatik infertilite tedavisinde kullanılmış, çeşitli araştırmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11).

Çalışmamızda 17 idiopatik infertil olguda ağır ve hafif oligospermi kategorilerinde tamoksifenin ampirik kullanımının sperm yoğunluğu ve motilite yüzdesi üzerindeki etkileri araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya yaşları 20 ile 38 arasında değişen ortalama evlilik süreleri 2.4 yıl olan 17 idiopatik primer infertil erkek alındı. Tamoksifen (Nolvadex, ICI-Abdi İbrahim) 20 mg/gün 2 bölünmüş dozda 12 hafta süre ile verildi. Tedavi öncesi ve sonrasındaki sperm yoğunluk ve motilite ölçümleri aynı laboratuvar ekibi tarafından yapıldı. Sperm parametre değerlendirmeleri her olguda 4 günlük cinsel yoksunluk döneminden sonra ve uygun aralıkla yapılan en az 2 ölçümün ortalaması alınarak yapıldı. Sperm yoğunluk ve motilite yüzdesindeki iyileşme oranları "son değer - ilk değer / ilk değer", motil sperm sapısındaki iyileşme oranları "son motilite yüzdesi x son sperm

yoğunluğu / ilk motilite yüzdesi x ilk sperm yoğunluğu" formüllerine göre değerlendirildi. Değerlendirmeler tedavi öncesi sperm yoğunluğunun $10 \times 10^6/ml$ üzerinde ve altında olmasına göre ağır oligospermi (n=13) ve hafif oligospermi (n=4) subgruplarında tekrarlandı.

İstatiksel farklılıklar değişkenlik analizi ve Wilcoxon testleri ile SPSS/PC V* 5.0 programında araştırıldı.

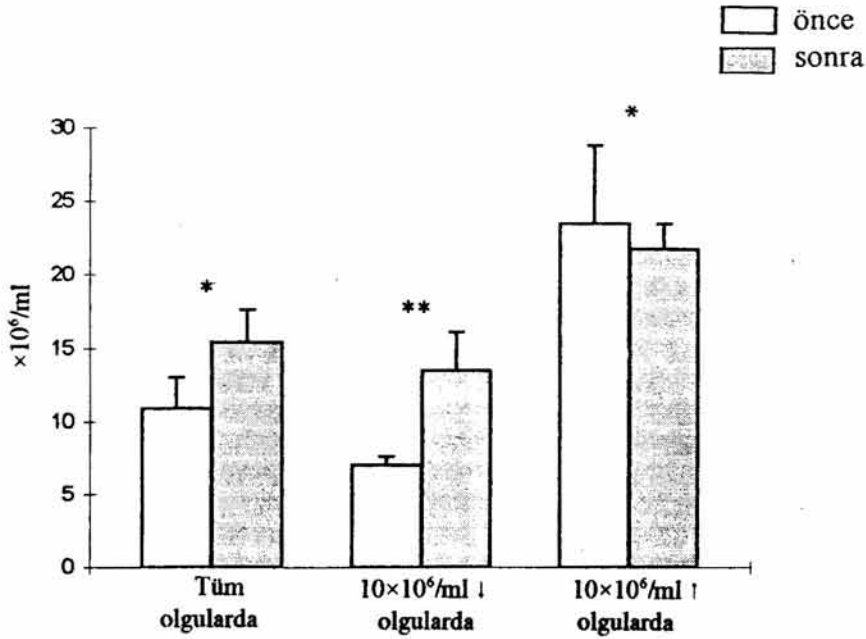
BULGULAR

Tamoksifen kullanan 11 (%64.7) olguda sperm yoğunluğu arttı, 6 (%35.3) olguda azaldı. Tüm olgu grubunda sperm yoğunluğunda 64.3 ± 29 iyileşme saptandı, tedavi öncesi ve sonrası ortalama sperm yoğunluğu arasında farklılık anlamlı bulunmadı (Grafik 1) ($p > 0.05$). Motilite yüzdesi olguların 7'sinde (%41.2) arttı, 4'ünde (%23.5) azaldı, 6'sında (%35.3) değişmedi. Olguların tümünde sperm motilite yüzdesinde 2.0 ± 7.7 iyileşme saptanmasına rağmen tedavi sonrası ortalama motilite yüzdesi öncesine göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 1). Tedavi öncesinde sperm yoğunluğu $10 \times 10^6/ml$ altında olan 13 ağır oligospermili olguda sperm yoğunluğunda 81.9 ± 36.2 , $10 \times 10^6/ml$ üzerinde olan 4 hafif oligospermili olguda 7.1 ± 23.9 iyileşme oranları saptandı. Ağır oligospermililerde tedavi sonrası ortalama sperm yoğunluğu öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) ölçüde yüksek belirmesine rağmen yoğunluktaki düzelme oranları iki subgrup arasında farklı bulunmadı ($p > 0.05$) (Grafik 2). Ağır oligospermililerde motilite yüzdesinde

Tablo I: Tamoksifen tedavisi sonrası sperm motilite yüzdesi değişiklikleri.

Olgular	n	Motilite yüzdesi (%)		p	İyileşme oranı (%)	p
		Başlangıç	Tedavi sonrası			
Tüm	17	45.6±6.1	44.7±6.6	< 0.001	2.0±7.7	
$10 \times 10^6/ml \ \emptyset$	13	45.0±6.8	42.7±7.7	> 0.05	-4.0±8.5	> 0.05
$10 \times 10^6/ml \neq$	4	47.5±15.3	51.3±13.6	> 0.05	21.3±15.2	

Değerler ortalama ± ortalamanın standart hatası olarak gösterilmiştir.



Grafik1: Tamoksifen tedavisinden önce ve sonra sperm yoğunluğu (ortalama + ortalamanın standart hatası)

%4.0±8.5 azalma, hafif oligospermilerde %21.3±15.2 artma oldu. Motilite yüzdesindeki değişim ve tedavi sonrası toplam motil sperm sayısının tedavi öncesine oranı da ağır ve hafif oligospermili olgular arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 1) (Tablo 2). 6 ay izlenen olguların hiçbirisinin eşlerinde gebelik belirlenmedi.

TARTIŞMA

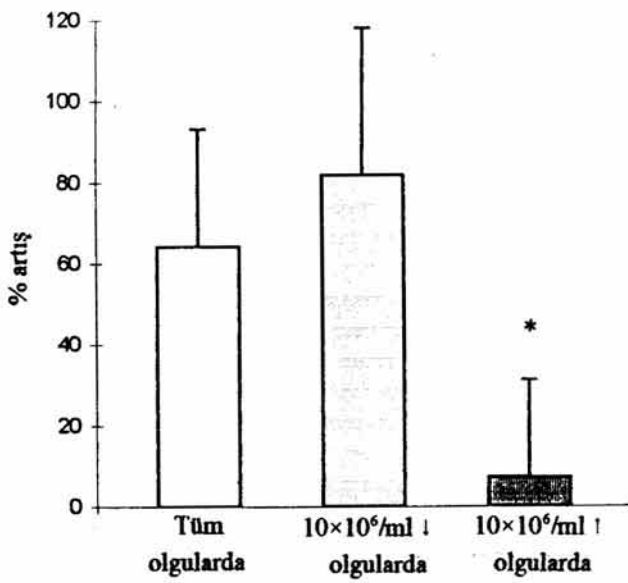
Androjenlerin negatif geri beslemesi dolaşımında dönüştükleri 17- β estradiolun hipotalamustaki reseptörlere bağlanması ile başlatılır

Tablo II: Tamoksifen tedavisi sonrası motil sperm sayısında düzelme oranları.

Olgular	n	Düzelme oranı (%)
Tüm	17	137.5±44.0
10x10 ⁶ /ml \emptyset	13	151.4±57.2*
10x10 ⁶ /ml \neq	4	92.3±21.2*

* İşaretliler arasında $p>0.05$

(1,12). Tamoksifen gibi antiestrogenler hipotalamustaki estrogen reseptörlerine bağlanarak bu reseptör bileşiminin nukleusa translokasyonunu önler. Sex steroidlerinin normal geri beslemesinin bu şekilde bozulması sonucunda Gn RH ve buna bağlı gonadotropin salgılanması artarak gonadlar stimüle edilir (1,13). Klomifen sitrata göre intrinsik estrogenik etkisi daha düşük olduğunun gösterilmesinden sonra tamoksifen idiyomatik infertilite tedavisinde kullanılmaya başlamıştır (1,12). 3-6 aylık 10-30 mg/gün tamoksifen sitrat kullanımı ile Vermeulen, 20x10⁶/ml altında sperm yoğunluğu bulunan idiyomatik oligospermili infertil olgularda sperm yoğunluğunda önemli artış olduğunu, üzerinde olanlarda değişiklik olmadığını; Schill, sperm yoğunluğu ve motilite yüzdesinde önemli artış olduğunu; Bartsch, %68 olguda tamoksifene motilite yüzdesi ve yoğunlukta yanıt alındığını; Traub, 5x10⁶/ml altında sperm yoğunluğu olanlarda sperm yoğunluğunda önemli artış olduğunu, 20x10⁶/ml üzerinde yoğunluğu olanlarda önemli değişiklik olmadığını; Buvat, sperm yoğunluğunda önemli artış, motili-



Grafik2 : Tamoksifen tedavisinden sonra sperm yoğunluğunda iyileşme oranları (ortalama + ortalamanın standart hatası)

te, morfoloji ve ejakülat hacminde değişiklik olmadığını; Dony, motilite yüzdesi ve morfolojide değişiklik olmadığını, ortalama sperm yoğunluğunun %70 arttığını; Brigante, sperm yoğunluğu ve motilite yüzdesinde iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (1,2,3,4,5,6,7). Bu çalışmalarında Comharie %20, Bartsch %34, Buvat %31 gebelik oranları bildirmişlerdir (8,3,5). Plasebo kontrollü çalışmalarda Wilis, sperm sayısında ve morfolojide farklı düzelme olmadığını; Ain Melk, plaseboya göre plasma FSH, LH, E₂ ve testosteron düzeyinde önemli artış olmasına rağmen hiçbir sperm parametresinde ve sperm penetrasyon testinde anlamlı artış olmadığını; Kotoulas ise 10x10⁶/ml altında ve 10-20x10⁶/ml sperm yoğunluğu olan olgularda plaseboya göre sperm yoğunluğunda ve canlı sperm sayısında anlamlı artış olduğunu, morfoloji ve motilitede ise anlamlı artış olmadığını bildirmiştir (9,10,11).

Çalışmamızda tamoksifen ile sperm yoğunluğunda %64.3±29 artış saptanmasına rağmen tedavi sonrasındaki ortalama sperm yoğunluğu tedavi öncesine göre anlamlı farklılıkta saptanmadı. Ağır oligospermilerde sperm yoğunluğunda-

ki %81.9±36.2 artışın hafif oligospermilerdeki %7.2±24 artış oranından yüksek oluşu Vermeulen ve Traubun bulguları ile benzerlik göstermesine rağmen istatistiksel olarak iki subgrup arasındaki yoğunluk değişimi farklı bulunmadı (1,4). Hafif oligospermili olgularımızda ortalama sperm yoğunluğunun 23.5±5.4x10⁶/ml'den 21.8±1.7x10⁶/ml'ye gerilemesinin tamoksifenin intrinsik estrojenik etkisine bağlı olabileceği düşünüldü. Olgu grubunun genelinde ve ağır oligospermilerde tedavi sonrasında ortalama motilite yüzdesinde azalma olmasına rağmen tedavi sonrası motil sperm sayısının tedavi öncesine oranı arasında ağır ve hafif oligospermili olgular (sırasıyla, %151.4±37.2 ve %92.3±21.2) arasındaki farkın anlamlı bulunmaması (p>0.05) bu iki grubun tamoksifenden farklı etkilendirilmediğini ortaya koydu. Olgularımızın hiçbirisinin eşlerinde gebelik gelişmemesi kısmen izleme süresinin 6 ay gibi kısa oluşuna bağlanabilir. Gebelik oranının ancak plasebo kontrollü ve uzun izleme süreli çalışma ile duyarlı değerlendirilebileceğine inanıyoruz.

Elde ettiğimiz bulgular tamoksifen ampirik

monoterapisinin idiyopatik infertilitenin farklı oligospermi kategorilerinde sperm yoğunluğu ve motilite yüzdesi parametrelerine olumlu etkisinin olmadığını belirlemiştir.

KAYNAKLAR

- 1) Vermeulen, A., Comhaire, F.: Hormonal effects of an antiestrogen, Tamoxifen, in normal and oligospermic men. *Fertil. Steril.*, 29 (3): 320, 1978.
- 2) Schill, W.B., Landthaler, M.: Experiences with the antiestrogen tamoxifen in the therapy of oligozoospermia. *Hautarzt*. 32 (6): 306, 1981.
- 3) Bartsch, G., Scheiber, K.: Tamoxifen treatment in oligozoospermia. *Eur. Urol.* 7 (5): 283, 1981.
- 4) Traub, A.I., Thompson, W.: The effect of tamoxifen on spermatogenesis in subfertile men. *Andrologia*, 13 (5): 486, 1981.
- 5) Buvat, J., Ardaens, K., Lemaire, A., Gauthier, A., Gasnault, J.P., Buvat-Herbaut, M.: Increased sperm count in 25 cases of idiopathic normogonadotropic oligospermia following treatment with tamoxifen. *Fertil. Steril.*, 39 (5): 700, 1983.
- 6) Dony, J.M., Smals, A.G., Rolland, R., Fauser, B.C., Thomas, C.M.: Effect of lower versus higher doses of tamoxifen on pituitary-gonadal function and sperm indices in oligozoospermic men. *Andrologia*, 17 (4): 369, 1985.
- 7) Brigante, C., Moha, G., Fusi, F., Coletta, M.P., Busacca, M.: Treatment of idiopathic oligozoospermia with tamoxifen. *Acta. Eur. Fertil.*, 16 (5): 361, 1985.
- 8) Bartsch, G., Scheiber, F.: Cited by Comhaire, F.: Tamoxifen In Treatment of Male Infertility. Edited by Bain, G., Schill, W., Scharstein, L. Berlin, Springer. Verlag, p 45, 1982.
- 9) Willis, K.J., London, D.R., Bevis, M.A., Butt, W.R., Lynch, S.S., Holder, G.: Hormonal effects of Tamoxifen in oligospermic men. *J. Endocrinol.*, 73: 171, 1977.
- 10) Ain Melk, Y., Beliste, S., Carmel, M., Jean-Pier, T.: Tamoxifen citrate therapy in male infertility. *Fertil. Steril.*, 48 (1): 113, 1987.
- 11) Kotoulas, I.G., Cardamakis, E., Michopoulos, J., Mitropoulos, D., Dounis, A.: Tamoxifen treatment in male infertility. I. Effect on spermatozoa. *Fertil. Steril.*, 61 (5): 911, 1994.
- 12) Naftalin, F., Ryan, K.J., Petra, Z.: Aromatization of androstenedione by the diencephalon. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 368, 1971.
- 13) Winters, S.J., Janick, J.J., Loriaux, D.L., Richard, I.S.: Studies of the role of sex steroids in the feedback control of gonadotropin concentrations in men. II. Use of the estrogen antagonist, clomiphene citrate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48: 222, 1979.