

## İDİOPATİK ERKEK İNFERTİLİTESİNDE KLOMİFEN SİTRATIN SEMEN PARAMETRELERİ VE GEBELİK ORANLARI ÜZERİNE ETKİSİ

### THE EFFECT OF CLOMIPHENE CITRATE ON SEMEN PARAMETERS AND PREGNANCY RATES IN CASES WITH IDIOPATHIC MALE INFERTILITY

Fikret Erdemir<sup>1</sup>, Doğan Atılğan<sup>1</sup>, Adem Yaşar<sup>1</sup>, Bekir Süha Parlaktaş<sup>1</sup>, Fatih Fırat<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

#### Özet

Çiftlerin yaklaşık olarak %15'i bir yıllık sürede gebeliği sağlayamamaktadırlar. Olguların %30-40'ında erkek infertilitesi ile ilgili bir faktör bulunamamaktadır (idiyopatik erkek infertilitesi). İdiyopatik erkek infertilitesinde gebeliği sağlamak ve semen parametrelerini arttırmak için androjenler, hCG/human menopozal gonadotropin, bromokriptin, alfa blokörler, sistemik kortikosteroidler, aromataz inhibitörleri ve antioksidanlar gibi pek çok çeşit tedavinin farklı başarı oranlarıyla kullanıldıkları görülmektedir. Klomifen sitrat idiyopatik oligospermi tedavisinde ampirik olarak kullanılmaktadır. Klomifen hipotalamustan endojen gonadotropin-releasing hormon ve hipofizden gonadotropin hormon sekresyonunu artırır. Böylece intratestiküler hormon sekresyonu artar. Bu çalışmanın amacı klomifen sitratın idiyopatik erkek infertilitesinde semen parametreleri ve gebelik üzerine olan etkisi değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2004 ve Ekim 2008 tarihleri arasında idiyopatik infertilite tanısı ile klomifen sitrat tedavisi verilen toplam 41 erkek olgu çalışmaya dahil edildi. Hastalar kliniğimizde ayrıntılı öykü, fizik muayene, semen analizi ve rutin kan tetkikleri ile değerlendirildi. Yapılan değerlendirme sonucu idiyopatik infertilite tanısı konulan hastalara 3 aylık klomifen sitrat 50 mg/gün tedavisi verildi. Tedavi sonrası semen tetkikleri yapıldı ve gebelik varlığı sorgulandı.

**Bulgular:** Olguların ortalama yaşı 25.5±2.4 yıl olarak saptandı. Klomifen sitrat tedavisi sonrası semen incelemesi sonucu sayı artışı ise %3.5 olarak saptandı. Tedavi sonrası semen parametrelerindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Bundan başka yalnızca bir hastada spontan gebelik görüldüğü tespit edildi. Klomifen sitrat tedavisi sperm sayı ve motilite artışı açısından anlamlı değildi.

**Sonuçlar:** İdiyopatik erkek infertilite tedavisinde sıkça kullanıldığını düşündüğümüz klomifen sitratın semen parametreleri ve gebelik üzerinde anlamlı olarak etki etmediği anlaşılmakta olup bize göre bu durum dikkate alınarak tedavide ilk tercih olarak farklı te-

#### Abstract

About 15% of couples do not achieve pregnancy within 1 year. In 30-40% of cases, no male infertility associated factor is found (idiopathic male infertility). A variety of empirical treatments such as androgens, hCG/human menopausal gonadotropin, bromocriptine, alpha-blockers, systemic corticosteroids, aromatase inhibitors, and antioxidants have been used in an attempt to improve semen characteristics and fertility in patients with idiopathic male infertility. Clomiphene citrate has been empirically used in cases of idiopathic oligospermia. Clomiphene increases endogenous gonadotropin-releasing hormone secretion from the hypothalamus and gonadotropin hormone secretion directly from the pituitary and, thus, increases intratesticular testosterone concentration. The aim of this study is to evaluate the effect of clomiphene citrate on semen parameters and pregnancy rates in the treatment of idiopathic male infertility.

**Material and Methods:** Between January 2004 and October 2008 a total of 41 male with the diagnosed of idiopathic male infertility were included to this study. All cases were evaluated with physical examination, detailed medical history, semen analysis and routine hematologic and biochemical analysis. In addition hormonal parameters were evaluated. Clomiphene citrate (CC) orally was given to 41 men with idiopathic oligospermia at a daily dose of 50 mg. After treatment semen analysis were done and pregnancy was evaluated.

**Results:** The mean age of the patients was 25.5±2.4 years. Sperm concentration increased in only 3.5% of the patients after CC treatment. Sperm motility remained unchanged. Only one spontaneous pregnancy occurred in the partners of the subjects treated with 50 mg CC/day. Clomiphene citrate therapy was not associated with a significant increase in total sperm count and in sperm motility.

**Conclusion:** It was seen that clomiphene citrate which is frequently used in the treatment of idiopathic male infertility had no sig-

davi protokollerinin uygulanmasının göz önünde bulundurulması gerektiği söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik infertilite, erkek, klomifen sitrat, semen, gebelik

nificant effect on seminal parameters and pregnancy rates. According to this finding it can be thought that in the treatment of male infertility other than clomiphene citrate different treatment regimens should be preferred as a first line treatment protocol.

**Key Words:** Idiopathic infertility, male, clomiphene citrate, semen, pregnancy

## Giriş

Erkek infertilitesi, bir erkeğin normal bir kadın partner varlığında korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen, bir yılın sonunda konsepsiyon meydana gelmemesi veya çocuk sahibi olamaması olarak tanımlanmaktadır. Evli çiftlerde yaklaşık olarak %10-15 oranında infertilite görülmektedir (1).

Erkek infertilitesi değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmakta olup bu nedenler genetik sebepler, hormonal bozukluklar, diyabet, böbrek yetmezliği gibi metabolik hastalıklar, inmemiş testis gibi patolojiler, beslenme, çevre kirliliğinin artması, radyasyon, kimyasal maddelere maruz kalma, sigara tüketiminin artması, alkol ve bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı gibi çevresel sebepler ile ürogenital sistem enfeksiyonları olarak sıralanabilir (2,3).

Yukarıda sayılan ve çoğunlukla düzeltililebilir nedenler olarak bilinen faktörlerin haricinde erkek infertilitesi değerlendirilmesinde etiyolojik nedenler göz önünde bulundurulduğunda infertilitenin yaklaşık %23-76'sının idiyopatik olduğu bildirilmektedir (2,3).

İdiyopatik erkek infertilitesi tedavisinde izlem, L-arginin, hormonal tedaviler ve antioksidan ajanların kullanımı gibi medikal yaklaşımların olduğu bildirilse de günümüzde tam bir tedavi protokolünün olmadığı anlaşılmaktadır. İdiyopatik erkek infertilitesinde geçmişte androjenler, testosteron çekilme tedavisi, bromokritin, gonadotropinler ve aromataz inhibitörleri gibi günümüzde artık kullanılması önerilmeyen ampirik hormonal yaklaşımlar olduğu bildirilmiş olsa da yukarıda sayılan bu ajanlardan farklı olarak klomifen sitratın ampirik yaklaşım olarak idiyopatik erkek infertilitesinde hala kullanıldığı görülmektedir (4-7). Bununla birlikte bu tedavinin semen parametreleri ve gebeliğe olan etkileri hala tartışmalı olarak kalmaktadır.

Bu çalışmada idiyopatik erkek infertilitesi tanısı ile kliniğimizde takip edilen olgulara verilen klomifen sitrat tedavisinin semen parametreleri ve gebeliğe olan etkilerinin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2004 ve Ekim 2008 tarihleri arasında çocuk sahibi olamama şikayeti ile kliniğimize başvuran olgular içerisinde yapılan incelemeler sonucu idiyopatik infertilite tanısı konulan toplam 41 erkek çalışmaya alındı. Olgular kliniğimizde ayrıntılı öykü, fizik muayene, hormon profili, semen incelemesi (En az iki kez), gebelik varlığı ve gerektiğinde radyolojik yöntemler ile değerlendirildiler. Çalışmaya alınan tüm erkek hastaların seksüel öyküsü ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü sorgulandı. Semen örneği, 5 günlük abstinans süresi sonrasında mastürbasyonla temin edilip steril bir kaba alınarak bir saat içinde manuel yöntemle değerlendirildi. Semen analizi Dünya Sağlık Örgütü'nün prosedürüne göre, sperm konsantrasyonu, ileri hızlı hareket (hareket derecesi), normal sperm morfolojisi ve lökosit sayısı açısından incelenerek kaydedildi ve semen analizinde  $10^6$  ve üzeri lökosit bulunması lökositospermi olarak kabul edildi. Ağır oligospermi ( $<10$  milyon/ml) olan olgular ile, geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu, geçirilmiş üriner sistem cerrahi öyküsü olan olgular, diabetes mellitus, nörolojik ve kronik metabolik hastalığı olanlar ile psikiyatrik bir bozukluk nedeni ile antidepresan ya da antipsikotik ilaç alan olgular ve hormon profili anormal olan olgular, testis atrofi olan olgular ile lökositospermi olanlar çalışmaya dahil edilmediler. Değerlendirmeler sonrası Foliküler Stimülasyon Hormon (FSH) ya da Lüteinize Hormon (LH) düzeyi anormal olan olgular çalışma dışı bırakıldılar. Olgular kliniğimizde klomifen sitrat tedavisi sonrası en erken 3. ayda birer ay ara ile olmak üzere iki adet semen analizi ile değerlendirildiler. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası semen analizi sonuçlarının karşılaştırılmasında bağımlı iki örneklem t testi kullanıldı ve değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 15® programı ile yapıldı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan olguların ortalama yaşı  $25.5 \pm 2.4$

yıl olup eşlerin ortalama yaşı da 23.4±1.9 yıl olarak tespit edildi. Ortalama takip süresi 8.2±1.2 ay olarak saptandı. Ortalama FSH ve LH düzeyleri sırası ile 6.7±2.4 mIU/mL ve 5.8±1.8 mIU/mL olarak saptandı. Olguların klomifen sitrat 50 mg/gün tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama sperm sayısı sırası ile 12.8±2.4 milyon/ml ve 13.8±2.9 milyon/ml idi ( $p>0.05$ ). Erkek olguların eşlerinin alınan öykülerinde kadın hastalıkları ve doğum değerlendirmesi sonrası infertiliteye neden olabilecek herhangi bir patoloji olmadığı anlaşıldı. İdiyopatik erkek infertilitesi olan hastalarda tedavi verilmeden önceki ve tedavi sonrası semen volümü, sperm sayısı ve sperm hareket yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Semen incelemesi sonucu sadece iki hastada sperm sayısı ve hareketinde artış saptanırken takiplerde yalnızca bir hastada spontan gebelik olduğu saptandı.

#### **Tartışma**

İnfertilite çiftlerin ruh sağlığı ile sosyal yaşamlarını etkileyen önemli bir sorun olup Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008 yılında 6.5 milyon çiftin çocuk sahibi olamama nedeniyle infertilite kliniklerine başvurduğu bilinmektedir (3). İnfertilite sebepleri incelenirken olguların %50'sinde sadece kadın faktörünün, %30'unda sadece erkek faktörünün ve geri kalan %20'lik grupta da hem erkek hem de kadın faktörünün sorumlu olduğunu biliyoruz (3). Erkeklerde infertilite nedenleri araştırılmasında varikosel, üriner sistem infeksiyonları, endokrin bozukluklar, immünolojik nedenler, seksüel faktörler ve konjenital anomaliler gibi pek çok faktör olduğu bildirilse de en büyük grubu idiyopatik infertil çiftlerin oluşturduğu görülmektedir (2,3). Buna göre 1997 yılında yapılan bir çalışmada erkeklerde infertilite etiyolojisinde idiyopatik nedenlerin oranı %33 olarak belirtilirken (2), Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzlarında bu oran %23 ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında 7057 hastanın değerlendirilmesi sonrası %76 olduğu belirtilmektedir (3). Görüldüğü üzere erkek infertilitesinde idiyopatik nedenler oldukça ciddi sayılabilecek bir oranı kapsamaktadırlar. Bu gruptaki olgular pratikte çocuk sahibi olabilmelerini sağlamak için ya yardımcı üreme yöntemleri uygulanması amacı ile ilgili merkezlerle yönlendirilmekte ya da günümüzde henüz tam olarak belli standartlara oturtulmamış ve ülkeden ülkeye ya da

klinikten kliniğe değişen farklı medikal yaklaşımlarla tedavi edilmeye çalışılmaktadırlar.

Genel olarak bakıldığında erkek infertilitesindeki tedavi yaklaşımlarının düzeltilebilir nedenleri olan olgulardaki medikal ve cerrahi girişimler ile düzeltilebilir nedenleri saptanamayan olgulardaki yardımcı üreme yöntemleri ve medikal tedavileri kapsadığı görülmektedir. Söz konusu olan bu yaklaşımlar içinde medikal tedavilerde, endokrin bozukluklar, genitoüriner sistem infeksiyonları, gonadotoksinler, ejakülatuar disfonksiyon ve immünolojik infertilite gibi nedene yönelik spesifik tedavi ya da gonadotropinler, antiöstrojenler, büyüme hormonu, bromokriptin, kallikrein, L-arjinin, alfa blokörler, fosfodiesteraz inhibitörleri, bitkisel ajanlar ve antioksidanlar gibi spesifik olmayan destek tedavilerini kapsamaktadır (4-7). Erkek infertilitesinde oranı bu kadar yüksek olan idiyopatik infertil grupta günümüze kadar kullanılan pek çok tedavi modeli farklı başarı oranlarıyla bildirilmiş olsa da bu konuda tam bir standardizasyonun olmadığı anlaşılmaktadır. Klomifen sitrat 1956'da sentezlenmiş olup ilk defa 1960'da klinik çalışmaları başlamış ve 1967'de ABD'de klinik kullanım için onay almıştır. Kimyasal yapısı 2-[p-(2-chloro-1,2-diphenylvinyl)phenoxy] trietilamin dihidrojen sitrat olan klomifen sitrat iki sterokimyasal izomerin karışımıdır (8,9). Klomifen sitrat hipotalamus ve hipofizdeki östrojen reseptörlerini bloke etmekte ve buna bağlı olarak östrojenin negatif feedback etkisinin engellenmesi sonucu GnRH, FSH ve LH artmaktadır. Artan bu yapılar testisi etkileyerek intratestiküler testosteron artışı ile spermatogeneze olumlu olarak etki edebilmektedirler (10,11). Ancak ABD'de spesifik olmayan nedenlere yönelik olarak en sık uygulandığı görülen ve ülkemizde de sıklıkla uygulanan bu hormonal yaklaşımın semen parametreleri ve gebeliğe olan etkisi konusu tartışmalı olarak kalmaktadır. Klomifen sitrat ile ilgili yapılan çalışmalarda genel olarak gebelik oranları %11-65 arasında değişmekle birlikte bu oranların plasebo gruplarına olan üstünlüğü tartışmalıdır (12-14). Literatürde infertil olgulara uygulanan klomifen sitratın sperm kalitesi ve fertilite üzerine olan olumlu sonuçları bildirilmektedir. Bununla ilişkili olarak Hossein ve arkadaşları 33 non-obstrüktif azospermili olgu içeren çalışmalarında 3 aylık klomifen sitrat tedavisi sonrası yapılan takiplerde hastaların %64.3'ünün semen incelemelerinde

1-16 milyon/ml arasında değişen sayıda sperm saptadıklarını bildirmektedirler (15). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise Graham ve arkadaşları 60 idiyopatik oligoastenozoospermili hastada klomifen sitrat, vitamin E kombinasyonu ile plasebo kolunun karşılaştırılmasında kombine grupta daha anlamlı olmak üzere gebelik oranlarında artış tespit ettiklerini bildirmektedirler (16). Yine Patankar ve arkadaşları 3 aylık 25 mg klomifen sitrat kullanımı ile sperm konsantrasyonunda anlamlı artışlar olduğunu göstermişlerdir (17). Yukarıdaki çalışmalara karşın Dünya Sağlık Örgütü'nün 1992 yılında idiyopatik erkek infertilitesi nedeni ile 25 mg klomifen sitrat verilen 190 çift ile plasebo grubunu karşılaştırdıkları 6 ay süreli prospektif randomize bir çalışmada klomifen sitrat alan gruptaki gebelik oranlarının %11.7 olduğu ve bu oranın %8.1 olarak saptanan plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı olmadığı ortaya konulmuştur (14). Benzer şekilde Matsumiya ve arkadaşlarının normogonadotropik oligoastenozoospermi tanısı olan olgulara GnRH analogları ve klomifen sitrat vererek izledikleri prospektif bir çalışmada sperm sayı ve dansitesi üzerine klomifen sitratın etkili olmadığı bildirilmektedir (18). Bununla ilgili olarak Vanderkerckhave ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış oldukları 738 olguluk bir analizde oligoastenozoospermisi olan infertil erkeklerde bu ajanın kullanılması ile plasebo grubunda %12.5 ve klomi-

fen sitrat grubunda ise %15.4 oranında gebelik sağlandığı ancak bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı dolayısı ile klomifen sitratın fertilitede etkili olmadığı belirtilmektedir (19). Yukarıdaki araştırmalara paralel olarak çalışmamızda da idiyopatik erkek infertilitesi nedeniyle verilen klomifen sitrat tedavisinin semen parametreleri ve gebelik üzerine anlamlı etkisinin olmadığı tespit edildi. Bazı çalışmalarda ise klomifen sitratın azospermiye neden olduğu bildirilmektedir (20). Avrupa Üroloji Derneği ya da Amerikan Üroloji Derneği Kılavuzlarında da hipogonadotropik hipogonadizm dışında bir anti-östrojen olan klomifen sitrat dahil pek çok tedavi protokolünün etkinliğinin yetersiz olduğu vurgulanmaktadır (3,21). Kumar ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış oldukları 20 yıllık bir literatür değerlendirmesi sonrasında androjenler ve gonadotropinlerin erkek infertilitesinde etkisiz olduklarını belirtmelerine ilave olarak antiöstrojenlerin gebelik sağlamadaki etkinliklerinin tam olarak belirgin olmadığı bildirilmektedir (22).

Sonuç olarak, idiyopatik erkek infertilite tedavisinde sıkça kullanıldığını düşündüğümüz klomifen sitratın semen parametreleri ve gebelik üzerine anlamlı olarak etki etmediği anlaşılmakta olup bize göre bu durum dikkate alınarak tedavide ilk tercih olarak farklı tedavi protokollerinin uygulanmasının göz önünde bulundurulması gerektiği söylenebilir.

### Kaynaklar

1. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril*, 54: 978, 1990
2. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril*. 67:133-41, 1997
3. Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, et al. EAU Working Group on Male Infertility. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol*. 48:703-11, 2005
4. Kumar R, Gautam G and Gupta NP. Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: Rationale Versus Evidence. *J Urol*. 176, 1307-12, 2006
5. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol*. 167:624-9, 2002
6. M. Murad Basar, D Tuglu. Aromatase inhibitors in infertile patients: effects on seminal parameters, serum and seminal plasma testosterone levels, and estradiol levels during short-term follow-up *Turk J Med Sci*. 39: 519-24, 2009
7. Sigman M. *Campbell Urology*. 1475-1518, 2008
8. Clinical Endocrinology and Infertility. In: Speroff L, Glass R.H, Kase N.G, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 487-522 and 1013-132, 1999
9. Young S.L, Opsahi M.S, Fritz M.A. Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women. *Fertility and Sterility*. 71:639-44, 1999
10. Allag IS, Alexander NJ. Clomiphene citrate therapy for male infertility. *Urology*, 14: 500, 1979
11. Bartsch G, Scheiber K. Tamoxifen treatment in oligozoospermia. *Eur Urol*, 7: 283, 1981
12. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *World Health Organization Int J Androl*, 15: 299, 1992
13. Aydos K. *Erkek infertilitesi*. Temel Üroloji Kitabı. Editörler; Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. 3. Baskı. 2007: 967-

- 1011.
14. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. World Health Organization Int J Androl. 15:299-307, 1992
  15. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. J Androl. 26:787-91, 2005.
  16. Ghanem H, Shaer O, El-Segini A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 1;93:2232-5, 2010
  17. Patankar SS, Kaore SB, Sawane MV, et al. Effect of clomiphene citrate on sperm density in male partners of infertile couples. Indian J Physiol Pharmacol. 51:195-8, 2007
  18. Matsumiya K, Kitamura M, Kishikawa H, Kondoh N, et al. A prospective comparative trial of a gonadotropin-releasing hormone analogue with clomiphene citrate for the treatment of oligoasthenozoospermia. Int J Urol. 5:361-3, 1998
  19. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Withdrawn: Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. Cochrane Database Syst Rev. 18;CD000151, 2007
  20. Pasqualotto FF, Fonseca GP, Pasqualotto EB. Azoospermia after treatment with clomiphene citrate in patients with oligospermia. Fertil Steril. 90:2014;11-2, 2008
  21. Turek PJ. AUA Kılavuzları. 2008.
  22. Kumar R, Gautam G, Gupta NP. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. J Urol. 176:1307-12, 2006

---

**Yazışma Adresi**

Dr. Adem Yaşar

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı  
60100, Merkez / Tokat

E-mail: ademyasar80@yahoo.com

Tel: 0505 560 70 39

Ev Tel: 0356 228 93 63

---