

THE PLACE OF AROMATASE INHIBITORS IN THE THERAPY OF MALE INFERTILITY

ERKEK İNFERTİLİTESİNİN TEDAVİSİNDE AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİNİN YERİ

Elif Sözen

Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Sakarya

Abstract

The alterations in the serum testosterone/estrogen ratio are one of the etiologic factors that lead to infertility in men. Aromatase enzyme containing the cytochrome P450 haemoprotein is responsible for the conversion of testosterone to estradiol. This enzyme leads to the impairment of reproductive function by preventing the sufficient production of hormones or changing the required hormone ratios. In such cases, it is aimed to increase the sperm production via preventing the excessive conversion of testosterone to estradiol and thus providing an increase in testosterone levels by using the drugs inhibiting the aromatase enzyme. Aromatase inhibitors maintain the stable testosterone levels and limit the amount of estrogen production via interacting with the aromatase enzyme. When the aromatization of the androgens to estrogens is inhibited, the amount of estradiol decreases and this leads to various effects on hypothalamic-pituitary axis. The aim of this review is to evaluate the alternative aromatase inhibitor treatment of the infertile men via explaining the mechanism of aromatase inhibitors by summarizing the previously performed studies.

Keywords: Aromatase Enzyme; Aromatase Inhibitors; Infertile males.

Özet

Erkeklerdeki serum testosteron/östrojen oranındaki değişiklikler infertiliteye yol açan temel etiyolojik faktörlerden biridir. Aromataz enzimi testosteronun östradiole dönüşmesinden sorumlu sitokrom P450 hemoprotein içeren yapıdır. Bu enzim hormonların yeterli miktarda üretilmemesi veya aralarındaki belirli oranında düşmesini sağlayarak üreme fonksiyonlarında bozukluklara yol açar. Böyle durumlarda, aromataz enzimini inhibe eden ilaçlar kullanılarak testosteronun östradiole aşırı dönüşümü engellenip, testosteron düzeylerinde sağlanan artışla beraber sperm üretiminin yükseltilmesi hedeflenir. Aromataz inhibitörleri, aromataz enzimi ile etkileşim haline geçerek testosteron düzeylerinin korunmasını sağlar ve fazla miktarda östrojen üretimini sınırlar. Androjenlerin östrojenlere aromatazasyonu inhibe edildiğinde estradiolün miktarı azalarak hipotalamo-hipofizer gonadal eksen üzerinde çeşitli etkiler meydana getirir. Derlememin amacı aromataz inhibitörünü etki mekanizmasını açıklamak ve aromataz inhibitörlerinin infertil erkeklerde anlamlı bir şekilde düzelmeye sağlayan alternatif bir tedavi seçeneği haline geldiğini daha önce yapılmış olan çalışmalarla destekleyip değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Aromataz Enzimi; Aromataz İnhibitörleri; Erkek İnfertilitesi.

Giriş

İnfertilite (kısırlık), günümüzde giderek artan sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir (1). Üreme çağında olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın en az bir yıl düzenli cinsel ilişkisine rağmen gebeliğin oluşmaması durumu, infertilite olarak tanımlanmaktadır (2).Tüm infertil çiftlerin %30-40'ında erkek tek başına sorumlu bulunurken, %40-50'inde kadın faktörü görülmekte, %20-25'inde ise hem erkek hem de kadına ait patolojik faktörler birlikte gözlenmektedir (3,4).Dolayısıyla, infertil çiftlerin yarısında erkek faktörü söz konusudur. Erkek infertilitesinde altta yatan nedenlerin çoğu bilinse de, bunların birçoğunun etkeni ortaya konulamamakta ve bu durum idiopatik infertilite olarak kabul edilmektedir (5). Erkeğe bağlı infertilite durumlarının yaklaşık %90'ı sperm üretim bozukluğundan kaynaklanmış olup, ufak bir kısmı varikosel, genital boşaltım yollarının obstrüksiyonu ve ejakülasyon bozukluğu ile açıklanmaktadır (6).

Her geçen gün infertilite tedavisine yönelik yeni yöntemlerin geliştirilmesi ile ilgili pek çok çalışmalar yapılmaktadır. Bu süreçte aromataz inhibitörleri infertilite tedavisinde sıklıkta kullanılan önemli tedavi araçlarından biri haline gelmiştir (7). Aromataz enzimi 15. kromozomun CYP19 geninden salgılanan, androjenin östrojene dönüştürülmesinden sorumlu bir p450 enzimidir (8). Bu enzim beyin fonksiyonlarında, kanserde, lipid ve kemik metabolizmasında rol oynamaktadır (9). Aynı zamanda testosteronun östradiole ve androstenedionun östrona dönüşümünden sorumlu olarakeşeyssel farklılaşma ve gelişimde rol alır (10).Aromataz inhibitörleri ile tedavi uygulanan hastalarda aromataz enzimi inhibisyonu sonucunda estradiol konsantrasyonundan azalması, dolayısıyla hipotalamik ve hipofizer inhibisyonun

azalması sonucunda daha fazla gonadotropin salınımı elde edilmesi gerçekleşmektedir (11).

Androjen Sentezinin Kontrolü

Testosteron, androstenedion, dihidrotestosteron, dehidroepiandrosteron gibi birçok erkek cinsiyet hormonlarını kapsayan hormon topluluğu androjenler olarak adlandırılmaktadır (12).Testislerde yer alan Leydig ve Sertoli hücreleri, androjenler arasında en yüksek düzeyde bulunan ve erkeklik hormonu olarak adlandırılan testosteronun salınımından sorumludur (13).Androjenler kolesterolden sentezlenir ve bu sentez hipotalamo-hipofizer gonadal eksen tarafından uyarılır. Değişik beyin bölgelerinden gelen eksitatör/inhibitör uyarılar, seks hormonlarının negatif feed-back kontrol mekanizması altında, hipotalamusun median preoptik alandaki nöronlarından gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgılanmasını sağlar. GnRH salgılanmasıyla adenohipofizden, lüteinleştirici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) olmak üzere iki tür gonadotropin sentezi gerçekleşir (14).Adenohipofizden salgılanan FSH Sertoli hücresindeki reseptöre, LH ise Leydig hücresindeki reseptöre bağlanarak testosteron salınmasını sağlar ve spermatogenezi uyarır (13).Plazmadaki testosteronun yaklaşık %95'i Leydig hücreleri tarafından sentezlenirken, kalan testosteron adrenal korteks tarafından üretilir. Testislerin ürettiği testosteron hormonu miktarında yaşla birlikte önemli değişiklikler görülmektedir. İntrauterin hayatta ve yeni doğanda testosteron yapımı daha fazla iken; yenidoğan döneminden sonra androsteron yapımı baskın hale gelir. Ergenlikle ise testisler tekrar testosteron üretmeye başlar ve bu üretim yaşam boyu devam eder (15).

Erkeklerde Östrojen / Aromataz Mekanizması

İnsan aromataz enzimi plazmadaki testosteronun östradiole çevrilmesini sağlayan, 503 amino asitten oluşan 55 kDa ağırlığında eşsiz bir enzimdir (16). Aromataz enzimipromotorları gonadotropinlerin, interlökin-6 ve interlökin-11'in, tümör nekroz faktör-alfa gibi pek çok farklı hormonun ve büyüme faktörlerinin etkisi altındadır. Farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin fenotipinin bir göstergesidir ve iki proteinden oluşan mikrozomal bir kompleks yapısına sahiptir (17). Bu proteinlerden birincisi steroid bağlanma cebi ve hem içeren, östrojen biyosentezine özgü sitokrom P450 aromataz enzimidir, ikincisi de NADPH-sitokrom P450 redüktaz enzimidir (18). Bu enzim başlangıçta insan, domuz ve koç gibi memelilerin testislerinde sadece Leydig hücrelerinde gösterilse de daha sonra yapılan çalışmalarda testiste hem Leydig hem de Sertoli hücrelerinde bulunduğu gözlemlenmiştir (19). Overlerdeki ve testislerdeki germ hücrelerinde bulunabilen aromataz enzimi aynı zamanda karaciğerde, beyinde, yağ dokusunda, plasentada, deride ve kemikte, meme kanser dokusunda, endometrial kanser ve endometriozis dokularında da bulunmaktadır (9).

Erkekler de androjenlerin yanı sıra östrojenlerde bulunmaktadır ve testislerde kilit halindeki hormonlardan biridir. Erkek vücudunda biyolojik olarak bulunan en potent östrojen hormonu tipi östradioldür. Erkeklerde, östradiol üretimi düşük miktarda gözlenmektedir. Direkt testis sekresyonu veya testis androjenlerinin dönüşümü ile östradiolün %60'ı elde edilmektedir ve erkeklerde toplam östradiol üretimi günde 35-45 mikrogramdır (20). Her ne kadar erkeklerde serum östradiol seviyeleri bu miktarlarda gözlenirse de yaş, vücut kütle indeksi (VKİ) ve ırk gibi demografik faktörler de bu değerleri etkilemektedir. Yapılan

pek çok çalışmada yaş arttıkça östradiolün azaldığı gözlenmiştir; bu durum testosteron miktarının yaşa bağı olarak azalmasından kaynaklanmaktadır (21). Aynı zamanda obez erkeklerde normalden daha yüksek östradiol seviyelerinin gözlenmesi, östradiol ile VKİ arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermektedir (22,23).

Östrojen, erkeklerde hipotalamo-hipofizer gonadal eksen GnRH ve gonadotropin hormonlarının salgılanmasını kontrol eden bir etkiye sahiptir. Hipotalamus ve hipofiz bezinde testosteron reseptörlerinin yanı sıra östrojen reseptörleri (ER) de bulunur ve testislerdeki östrojenler belirli genlerin transkripsiyonunu yeniden düzenlemek için bu reseptörler ile etkileşime girerler. ER ve testosteron reseptör karşılaştırıldığında, östrojen testosterona göre 200 kat daha güçlü bir inhibitör etkiye sahiptir. ER- α ve ER- β olmak üzere iki ER bulunmaktadır (24,25). Bu reseptörler erkek üreme sisteminde ve vücudun diğer birçok alanlarında eksprese edilir (25).

Normal testis gelişimi ve spermatogenez; gonadotropinler ve testosteron tarafından kontrol edilse de, östrojen hormonlarının da bu mekanizma üzerinde etkileri mevcuttur (26). Erkeklerde östradiol seviyelerindeki artışın feminizasyon bulgularına ve infertiliteye yol açtığı bildirilmektedir (20,27). Bu etkinin en belirgin sebebi östrodiol artışı ile meydana gelen serbest testosteron düşüştür. Fertil erkeklere dışarıdan östradiol verildiğinde sperm sayısı ve motilitesi azalması gözlenirken, erkekte belli miktarda üretilen östradiolün azalması da spermatogenez üzerinde olumsuz etki gösterir (28,29). Erkeklerde testosteron ve östrodiol hormonu arasındaki oranda dengesizliklerin gözlenmesi hastalıkların ve yaşlanmanın esas sebebini oluşturmaktadır. Bu orandaki bozukluk jinekomasti, testiküler atrofi, palmar eritem, yağlanma, kas kitlesinde azalma, iyi

huyulu prostat hipertrofisi, mastopati, hirsütizm, kanser ve infertiliteye sebep olmaktadır. Östradiolun bu etkilerinden dolayı, erkeklerde serum testosteron/estradiol oranına yönelik araştırmalar dikkat çekmektedir (20).

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri, testosteronun östrojene aşırı dönüşümünü inhibe ederek, serumdaki östradiol konsantrasyonlarını azaltabilen ajanlardır (30). Bunlar, östrojen sentezleyen enzimleri bloke edip östradiol oluşumuna antagonistik etki oluşturarak hipotalamo-hipofizer gonadal eksen üzerinde östradiolün sağlayacağı yüksek inhibitör etkiyi ortadan kaldırır ve böylece daha fazla gonadotropin salgınmasına yol açarlar. Aromataz inhibitörlerinin oluşturduğu bu blokaj vücutta testis, meme, karaciğer, kas ve yağ dokusunda meydana gelmektedir (19). Aynı zamanda doğada, doğal olarak bulunan ve aromataz inhibitörü etkisi gösterebilen maddeler de mevcuttur. Aromataz inhibitörleri, temel olarak tip1 (steroid) ve tip2 (non-steroid) olarak sınıflandırılmaktadır. *Exemestane*, *formestane* ve *testolactone* steroid yapıda aromataz inhibitörleri arasında yer alırken; *anastrozole*, *fadrozole*, *vorozole* ve *letrozole* gibi aromataz inhibitörleri ise non-steroid grupta yer almaktadır. Steroid yapıdaki inhibitörler androstenedionu taklit ederek aromataz aktivitesini engellemekte ve intihar inhibitörleri olarak adlandırılmaktadır. Non-steroid aromataz inhibitörleri ise hem'e demir ile bağlanıp enzim aktivitesini engelleme özelliği göstermektedir (31).

Aromataz inhibitörleri, etkinliğine bağlı olarak da birinci, ikinci veya üçüncü jenerasyon inhibitörleri olarak sınıflandırılmaktadır. Birinci jenerasyon aromataz inhibitörleri (örn; *aminoglutethimide*) diğer steroidojenik enzimleri inhibe etmekte, nispeten zayıf ve non-spesifik

özellik göstermektedir. İkinci jenerasyon aromataz inhibitörleri (örn; *formestane* ve *fadrozole*) spesifikliği, kuvvetliliği ve toksisitesi açısından iki jenerasyon arasında yer alır. Üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörleri (örn; *letrozole* ve *anastrozole*) ise diğer enzimleri inhibe etme özelliği göstermez; spesifik, kuvvetli ve en az toksik olan gruptur. Üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörleri, erkek metabolizmasında östradiolü düşürerek plazma testosteron/estradiol oranını ortalama %77 yükseltir (31,32,33).

Aromataz inhibitörünün etkisiyle testosteron, FSH ve LH seviyelerinin normal değerlere dönmesi sağlanarak, spermatogenezin düzeldiği gözlenmiştir (34). Aromataz inhibitörleri pek çok hastalık süreçlerinde geniş bir yelpazeyi tedavi etmek için kullanılmaktadır. Aşırı östradiol üretimi ile oluşan jinekomasti, erken ve gecikmiş puberte, prostat hipertrofisi gibi erkeklerde görülen çeşitli hastalıklar aromataz inhibitörleriyle tedavi edilerek semptomlarda iyileşme sağlanmaktadır (35).

Aromataz inhibitörlerinin Testosteron, FSH ve LH hormonları üzerine etkisi

Erkek vücudundaki östradiol hormonunda meydana gelen artışla hipofizdeki LH/FSH'nin salınımında bir azalma meydana gelmekte ve bu östrojen artışı östrojen reseptörleri aracılığıyla hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif etki göstererek testosteron seviyelerinde düşüş meydana getirmektedir (36,37). Aromataz inhibitörleri de bu hipotalamo-hipofizer-gonadal ekseninde rol oynamakta, antagonistik etki ile östradiol hormonunu düşürmekte ve böylece FSH, LH ve testosteron düzeylerinde kademeli bir artış meydana getirmektedir (38). Aromataz inhibitörleri testosteronun östradiole dönüşmesini engellemekte bunun sonucunda östradiol miktarını azalarak

spermatogenezde düzeltilmeler meydana getirmektedir (32,33).Bu nedenle aromataz inhibitörlerinin uygulanmasıyla endojen FSH ve/veya androjenlerin artışı sağlanarak spermatogenez düzeltilmek amaçlanmaktadır (39).Düşük dozlarda östradiol kullanımı spermatogenezin başlamasını hızlandırırken,bunun aksine östradiol ya da bir östrojen reseptör inhibitörünün yüksek dozda bulunması testis toksisitesine ve atrofisine yol açar.Günümüzde aromataz inhibitörlerinin kullanılması ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır (40).

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmi ve prematür ejakülasyonu olan 10 erkek hastaya 2 hafta süresince 1mg anastrozol aromataz inhibitörünün verildiği bir çalışmada, bu uygulamanın hastalardaki testosteron, LH ve estradiol düzeylerini normale döndürdüğü gözlenmiştir. Ancak bu tedavinin olgulardaki prematür ejakülasyon yakınması üzerine herhangi bir etkisi olduğu saptanmamıştır (41). Testosteron hormonu düşük olan Klinefelter sendromlu hastalarda ise aromataz inhibitörleri ile yapılan tedavilerden sonrasında testiküler ekstraksiyonla elde edilen spermilerin parametrelerinde düzeltilmeler saptanmıştır. Klinefelter sendromlu hastaların, tedavilerden sonra hormon düzeylerinde ve sperm parametrelerinde düzeltilmeler saptanmıştır. Azoospermik Klinefelter sendromlu 42 erkek hastada ise testolakton ve anastrozol aromataz inhibitörü kullanımı sonucu, %69'unda TESE ile matür spermatozoa bulunabileceği ortaya konmuştur (42). Son yapılan çalışmalarla Klinefelter sendromu olan vakaların steroid aromataz inhibitörlerine daha iyi yanıt verdiğini belirtmiştir (43).

Bazı erkeklerde yüksek aromataz aktivitesinden kaynaklı kusurlu sperm üretimi ile birlikte düşük serum testosteron ve yüksek estradiol

düzeyi seyreder. Obstruktif olmayan azospermi hastalarda yapılan çalışmalarda anastrozol ve letrozol gibi aromataz inhibitörleri sperm üretimini arttırdığı gözlenmiştir. Yapılan vakalarda bir kısmında ise aromataz inhibitörleriyle ilgili çelişkili raporlar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında serum hormon seviyelerinde ve seminal parametrelerde değişim olmadığı bildirilirken, bazılarında sperm üretiminin arttığı gösterilmiştir (44).Testosteron/Estradiol oranı düşük olan 29 ciddi oligozoospermili erkek hastalar iki gruba ayrılarak, 6 hafta boyunca 15 hastaya günlük 2.5 mg letrozol ve 14 hastaya günlük 1 mg anastrozol verilmiş. Ciddi oligozoospermili erkeklerde uygulanan bu tedavide hormonal değerleri normale getirdikleri ve semen kalitesini düzelttikleri gösterilmiştir.Günlük 1 mg anastrozol ve 2,5 mg letrozol fazla aromataz aktivitesi olan erkeklerde bozulmuş spermatogenez için uygun dozaj olduğu anlaşılmıştır (10).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda artmış vücut kitle indeksinin semen parametreleri üzerine olumsuz olarak etki edebileceği bildirilmiştir.Obezitenin erkek fertilitesi üzerindeki mekanizmasında, vücut kitle indeksi ile azalan serbest testosteron seviyeleri arasında doğrudan ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur.Ayrıca obezite oksidatif strese neden olarak ve sperm parametrelerini etkileyebilmektedir. Yapılan pek çok çalışmada bu durumu desteklemektedir (45).Obez erkeklerdeki olgularda özellikle artmış östrojen ve azalmış testosteron seviyeleri ilişkisinden kaynaklı infertilitede, aromataz inhibitörleri verilmesi de bir seçenektir. Obez erkeklerde bir olguda anastrozol kullanılması testosteron, FSH ve LH seviyelerinin normale getirmiştir. Böylece östrojen seviyelerinin, spermatogenezin ve fertilitenin düzeldiği gözlenmiştir.Testolakton ile yapılan çalışmalarda da olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Semen

parametreleri ve hormon seviyelerinde benzer etkiler ortaya konulmuştur (46).

Yaşla beraber erkeklerde androjen düşüşü giderek artmaktadır. Erkeklerde 50 yaşından sonra yaşlanmayla birlikte 25 yaşından 75 yaşına doğru giderek serum testosteron seviyesinde %20-30 azalma gözlenir. Testosteron üretimindeki düşüş, hem testiste değişiklikler meydana getirir hem de nöroendokrin sistemde buna bağlı değişikliklere sebep olur. Yaşa bağlı olarak yağ kütlelerinde artışla beraber aromataz aktivitesinde de artış olduğu, bunun sonucunda östradiol düzeyi artarken testosteron seviyelerinde düşüş meydana geldiği rapor edilmiştir. Bu durumda temel problemin testosteronun az üretimi değil aşırı östrojene dönüşümü olduğu kanıtlanmıştır. Farmakolojik olarak aromataz aktivitesinin önlenmesiyle yaşlı erkeklerde testosteron ve gonadotropin seviyelerinin artırılabilirdiği gösterilmiştir (33). Bu durum aromataz inhibitörlerini, düşük testosteron seviyeli erkeklerde ve yaşlanmaya bağlı olarak serbest testosteron seviyelerinde kademeli azalış meydana gelen erkeklerde testosteron seviyesini arttırmaya yönelik potansiyel bir seçenek haline getirmektedir (26).

Kaynaklar

1. Yumru AE, Öndeş B. Approach to the Infertile Couple and Choice of the Optimum Patient for In Vitro Fertilization. JAREM 2011;1:57-60.
2. Vayena E, Rowe P, Griffin P. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Report of a meeting on Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction held at WHO Headquarters in 2002;17-21.
3. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. Fertil Steril 1991;56:192-3.
4. Zini A, Libman J. Sperm DNA damage: clinical significance in the era of assisted reproduction. CMAJ 2006;175:495-499.
5. Zini A, Bielecki R, Phang D, Zenzes MT. Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and

- DNA fragmentation, in fertile and infertile men. Fertil Steril 2001;75:674-677.
6. Semczuk M. Trends and prospects of andrology, Pol J Gyn Invest 2005; 8[4]: 153-157.
7. Inkster S, Yue W, Brodie A. Human testicular aromatase: immunocytochemical and biochemical studies. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1941-1947.
8. Simpson ER, Clyne C, Rubin G ve ark. Aromatase--a brief overview. Annu Rev Physiol 2002;64:93-127.
9. Saez JM. Leydig cells: endocrine, paracrine and autocrine regulation. Endocrine Research 1994;15(5):574-626.
10. 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.

11. Ronde de W, Jong de FH. Therapeutic uses of aromatase inhibitors in men. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14:235-240.
12. Bradtke A. Role of growth hormone and prolactin in the control of reproduction: what are we learning from transgenic and knock-out animals?. Steroids. 1999;64:598-604.
13. Lambard S, Silandre D, Delalande C, Denis-Galeraud I, Bourguiba S, Carreau S. Aromatase in testis: Expression and role in male reproduction Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2005;95:63-69.
14. Krester DM, Meinhart A, Meehan T, Phillips DJ, O'Bryan MK, Loveland KA. Mol Cell Endocrinol. 2000;161:43-46.

Sonuç

Aromataz inhibitörleri, aromataz enzimi aktivitesini inhibe eden bir yapıdır. Bu inhibitörleri etkisiyle östrojen hormonunun kontrolü sağlanarak istenilen düzeye gelmesi ve testosteron/estradiol oranını arttırması sağlanmaktadır. Hipogonadotropik hipogonadizmi hastalarda, klinefelter sendromlu hastalarda, obez hastalarda, ciddi düzeyde oligozoospermili ve azospermili erkeklerde yapılan birçok klinik çalışmayla bu etkisi desteklenmektedir. Yapılan çalışmalarla desteklenen bu sonuçlar aromataz inhibitörünün erkek infertilitesinde alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Teşekkür: Makaleyi dikkatli okuması ve

düzeltilmeler yapmasından dolayı danışmanım Prof.

Dr. Elvan Özbek'e çok teşekkür ederim.

15. Junqueira LC, Carneiro J: Basic Histology. 10th Edition. Mcgraw Hill, 2003.
16. Carreau S, Bourguiba S, Lambarda S, ve ark. Aromatase expression in male germ cells. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2001;79:203–208.
17. Simpson ER, Davis SR. Minireview: Aromatase and the Regulation of Estrogen Biosynthesis Some New Perspectives. *Endocrinology* 2001;142(11):4589–4594.
18. Bourguiba S, Genissel C, Lambard S, Bouraima H, Carreau S. Regulation of aromatase gene expression in Leydig cells and germ cells. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2003;86:335–343.
19. Karaköse A, Aydoğdu Ö, Ateşçi YZ, Gümtüş B. Erkek infertilitesinde aromataz inhibitörleri. *Androloji Bülteni* 2014;56:56–58.
20. Ronde de W, Jong de FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. de Ronde and de Jong *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011;9:93.
21. Kacker R, Traish AM, Morgentaler A. Estrogens in men: Clinical implications for sexual function and the treatment of testosterone deficiency. *J Sex Med* 2012;9:1681–96.
22. Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JH, Grobbee DE, Van der Schouw YT. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years. *Eur J Endocrinol* 2003;149:583–9.
23. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, Van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002;5:98–102.
24. Carreau S. Germ cells: a new source of estrogens in the male gonad. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001;178:65–72.
25. Sharpe RM. The role of oestrogen in the male. *TEM* 1998;9:371–377.
26. Ronny BW, Andre T, Wayne JG. Clinical Use of Aromatase Inhibitors in Adult Males *International Society for Sexual Medicine* 2014;2:79–90.
27. Veldhuis JD, Sowers JR, Rogol AD, Klein FA, Miller N, Dufau ML. Pathophysiology of male hypogonadism associated with endogenous hyperestrogenism. Evidence for dual defects in the gonadal axis. *N Engl J Med* 1985;312:1371–5.
28. Lübbert H, Leo-Rossberg I, Hammerstein J. Effects of ethinyl estradiol on semen quality and various hormonal parameters in a eugonadal male. *Fertil Steril.* 1992;58:603–8.
29. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrell DT. Obesity and male reproductive potential. *J Androl.* 2006;27:619–26.
30. Patry G, Jarvi K, Grober ED, Lo KC. Use of the aromatase inhibitor letrozole to treat male Infertility. *Fertility and Sterility* 2009;92(2):829-e1-e2.
31. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, ve ark. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747–2757.
32. Raven G, de Jong FH, Kaufman JM, de Ronde W. In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3324–8.
33. T'Sjoen GG, Giagulli VA, Delva H, Crabbe P, De Bacquer D, Kaufman JM. Comparative assessment in young and elderly men of the gonadotropin response to aromatase inhibition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5717–22.
34. Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:415–9.
35. Santen RJ. Review Inhibition of aromatase: insights from recent studies. *Steroids* 2003;68:559–567.
36. Kalla NR, Nisula BC, Menard R, Loriaux DL. The effect of estradiol on testicular testosterone biosynthesis. *Endocrinology.* 1980;106:35–9.
37. Wang C, Erickson GF, Hopper B, Bsueh AJ. Direct inhibitory effect of enclomiphene citrate and estradiol on testis functions in hypophysectomized rats. *Biol Reprod.* 1980;22:645–53.
38. Kaufman JM, Vermeulen A: The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005, 26:833–876.
39. Dashti AG, Alhamar AY, Shawky H, Bakhiet M. Effectiveness of Combined Empirical Therapies and Double IUI Procedures in Treatment of Male Factor Infertility *Andrology* 2013;2(2):1–5.
40. B. Bilinska, M. Gancarczyk, A. Paziewska, S. Carreau, Dose and photoperiod-dependent effect of 17β-estradiol or ICI 182,780 administration on testicular structure, acceleration of spermatogenesis and aromatase immunoeexpression in immature bank voles, *Acta Histochem.* 2004;106:269–278.
41. Holbrook JM, Cohen PG. Aromatase inhibition for the treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men with premature ejaculation. *South Med J.* 2003 Jun;96(6):544–7.
42. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrin*
43. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol.* 2002;167:624–9. *ol Metab* 2005; 90: 6263–7.
44. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 2009; 182:1108–1113.
45. Erdemir F. Obezite ve Erkek İnfertilitesi. *J Clin Anal Med* 2013;4(1):76–82.
46. Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:415–9.