

CAUSE IATROGENE DELL'INFERTILITA' MASCHILE

.....**Mariagrazia Gallo, Rocco Rago**.....

L'infertilità maschile riconosce un' eziologia pre-testicolare (alterato funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo riducendo la secrezione delle gonadotropine e del testosterone e portando come conseguenza alla mancata produzione o riduzione del numero di spermatozoi), un' eziologia testicolare (patologie primitive testicolari) e post testicolare (da ostacolato trasporto spermatico, da fattore immunologico, o da alterata biofunzionalità nemaspermica). Tra i principali fattori di rischio dell'infertilità maschile dobbiamo annoverare però le cause iatrogene che possono agire determinando un'alterazione dei parametri seminali coinvolgendo il numero e/o la qualità delle cellule nemaspermiche. Le cause iatrogene a eziologia pre-testicolare sono da ricondurre all'assunzione di Androgeni ed Estrogeni, quelle ad eziologia testicolare comprendono invece interventi chirurgici e terapie antineoplastiche mentre le post testicolari comprendono ostruzioni acquisite delle vie seminali e disfunzioni eiaculatorie come aneiaculazione, eiaculazione precoce e retrograda. Numerosi farmaci, oltre alla loro azione positiva e terapeutica sulle patologie per cui si assumono, possono alterare l'equilibrio del sistema riproduttivo maschile influenzando la qualità del liquido seminale. Questo effetto negativo può essere temporaneo o permanente ed avviene attraverso l'alterazione di alcune funzioni fondamentali per la corretta produzione e maturazione degli spermatozoi da parte dell'apparato riproduttivo maschile.

Farmaci di comune impiego come antibiotici, antiipertensivi, antidepressivi e antiepilettici, antiemetici, e immunosoppressori possono alterare la fertilità maschile agendo a vari livelli sulla spermatogenesi.

La Sulfasalazina, comunemente usata nel trattamento della malattia infiammatoria intestinale, determina oligozoospermia , riduzione della motilità degli spermatozoi e alterazione della qualità dei parametri seminali (Levi et al., 1979). Gli stessi effetti sono stati osservati dopo l'assunzione di antibiotici appartenenti al gruppo dei Macrolidi (eritromicina, spiramicina e neomicina) (Timmermans, 1974); lo stesso autore ha anche dimostrato che la somministrazione di antibiotici appartenenti al gruppo della penicillina (penicillina G, ampicillina e dicloxacillina) causano un blocco della spermatogenesi (Timmermans, 1974). L' Ampicillina provoca una significativa diminuzione della motilità e della capacità fecondante in modelli animali (Wilcox e Shorb, 1958), così come la dicloxacillina provoca la diminuzione della motilità degli spermatozoi (Berndtson e Foote, 1976). Raji et al. (2006) hanno inoltre dimostrato che ampicillina e cloxacillina causano una

alterazione delle strutture anatomiche con significativa riduzione del volume testicolare, degli epididimi, delle vescicole seminali e della prostata. Alle stesse conclusioni giungono Khaki et al (2008), Gaczarzewicz et al (2016) effettuando studi su gentamicina, neomicina e streptomicina, antibiotici amino glicosidici. Allo stesso modo l'assunzione di nitrofurantoina, antibiotico usato nelle flogosi batteriche urinarie, può causare arresto di maturazione dello spermatozoo. Anche i chinolonici, che rappresentano una classe di antibiotici a largo spettro d'azione ed utilizzati solitamente per trattare le patologie infettive dell'apparato genito-urinario, possono alterare la fertilità maschile. È stato dimostrato in particolare che ofloxacin, perfloxacin e ciprofloxacina possono ridurre la percentuale di spermatozoi giornalieri prodotti e la motilità degli stessi (Arash 2015). Inoltre lo stesso autore ha dimostrato che la somministrazione di streptomicina produce effetti meno negativi sui parametri seminali e sul tratto riproduttivo maschile. Anche i farmaci antimicotici possono produrre una diminuzione, della motilità degli spermatozoi, mentre il metronidazolo, farmaco di uso frequente nel trattamento delle infezioni parassitarie, può determinare invece importanti alterazioni morfologiche dello spermatozoo (Kumari et al 2015).

In quasi tutti i casi la reversibilità degli effetti negativi è correlata alla riduzione e/o sospensione della terapia, con tempi di recupero diversi a seconda del farmaco. Dal punto di vista pratico si consiglia di far passare almeno 30 giorni dalla fine della terapia antibiotica prima di effettuare uno spermogramma per non avere interferenze negative sull'esito dell'esame. Anche le comunissime statine possono provocare cambiamenti sulla funzione spermatogenetica, anche se a tutt'oggi non ci sono dati conclusivi.

Un altro importante meccanismo di danno farmacologico alla fertilità è legato alla somministrazione di molecole ad attività ormonale in grado di alterare l'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo e che vede principalmente coinvolti i farmaci ad attività androgenica (testosterone e anabolizzanti), estrogeni, progestinici, gli agonisti o antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), glucocorticoidi e farmaci psichiatrici. La conseguenza più immediata di una somministrazione non terapeutica di questi ormoni è il blocco della funzione ipofisaria e della funzione testicolare sia come spermatogenesi che come steroidogenesi, con una sintomatologia caratterizzata da riduzione del volume testicolare, forte contrazione della spermatogenesi fino alla azoospermia e calo del desiderio sessuale. Ancora una possibile riduzione della fertilità è stata segnalata in soggetti maschi che assumono farmaci ad attività ormonale, quali finasteride (caduta dei capelli) e domperidone (disturbi digestivi): in entrambi i casi però alla sospensione della terapia si associa un recupero della fertilità.

Alcuni studi hanno messo in evidenza che anche gli analgesici e gli immunosoppressori possono bloccare la spermatogenesi, ma in questo caso i dati non sono ancora affidabili e certi. Dantas da Silva Júnior et al 2014 e Latif et al 2008, hanno dimostrato un' associazione tra diversi farmaci antipertensivi e la riduzione della fertilità maschile in modello murino. Ahmadnia et al nel 2016 hanno valutato l'associazione tra l'abuso di droghe e la funzione sessuale in modelli animali, come il possibile impatto dell'utilizzo cronico di morfina sulla spermatogenesi e sui livelli degli ormoni sessuali. Gli autori hanno dimostrato che la media del numero di spermatozoi e la percentuale media della motilità erano significativamente più bassi nei ratti maschi a cui era stata somministrata morfina. Altri studi hanno dimostrato che l'utilizzo orale di oppiacei determina una diminuzione delle gonadotropine (FSH e LH) e di diidrotestosterone con conseguente ipogonadismo nell'89% dei consumatori di droga (Daniell 2002). Allo stesso modo Teusch et al 1995 hanno dimostrato che nei consumatori di droga si manifesta una prevalenza di disfunzione erettile e una diminuzione della libido. Inoltre Cicero et al 1976 hanno mostrato che l'abuso di morfina e altri stupefacenti diminuiscono i livelli di testosterone.

Alterazioni della fertilità possono anche essere conseguenza di interventi chirurgici, quali la resezione del collo vescicale per via endoscopica che può comportare una eiaculazione retrograda, mentre la adenoidectomia transvescicale e la prostatectomia radicale determinano una azoospermia escretoria.

Considerando che gli effetti delle terapie farmacologiche sull'infertilità maschile interessano e preoccupano il mondo scientifico, è necessario sviluppare nuovi studi osservazionali e randomizzati sull'uomo che possano dimostrare l'eventuale associazione e gli effetti reversibili o permanenti di ciascun farmaco.

BIBLIOGRAFIA CAUSE IATROGENE

Arash Khaki Ph.D. Assessment on the adverse effects of Aminoglycosides and Flouroquinolone on sperm parameters and male reproductive tissue: A systematic review Iran J Reprod Med Vol. 13. No. 3. pp: 125-134, March 2015 Systematic review

Berndtson WE, Foote RH Survival and fertility of antibiotic treated bovine spermatozoa. 1976 J. Dairy Sci. 59: 2130-2133.

Cicero TJ, Wilcox CE, Bell RD, Meyer ER. Acute reductions in serum testosterone levels by narcotics in the male rat: stereospecificity, blockade by naloxone and tolerance. J Pharmacol Exp Ther. 1976;198(2):340–6.

Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. J Pain. 2002;3(5):377–84.

Dantas da Silva Júnior E, Palmieri de Souza B, Rodrigues JQD, Caricati-Neto A, Jurkiewicz A, Jurkiewicz NH. Effects of clonidine in the isolated rat testicular capsule. Eur J Pharmacol. 2014; 726: 16-26.

Gączarzewicz D, Udała J, Piasecka M, Błaszczak B, Stankiewicz T. Bacterial Contamination of Boar Semen and its Relationship to Sperm Quality Preserved in Commercial Extender Containing Gentamicin Sulfate. Pol J Vet Sci. 2016 Sep 1;19(3):451-459. doi: 10.1515/pjvs-2016-0057.

Hasan Ahmadnia,¹ Alireza Akhavan Rezayat,^{2,*} Mahmood Hoseyni,³ Nooriye Sharifi,⁴ Mohhammad Khajedalooee,⁵ and Arash Akhavan Rezayat⁶. Short-Period Influence of Chronic

Morphine Exposure on Serum Levels of Sexual Hormones and Spermatogenesis in Rats. *Nephrourol Mon.* 2016 July; 8(4):e38052.

Khaki A1, Novin MG, Khaki AA, Nouri M, Sanati E, Nikmanesh M. Comparative study of the effects of gentamicin, neomycin, streptomycin and ofloxacin antibiotics on sperm parameters and testis apoptosis in rats. 2008 Jul 1 *Pak J Biol Sci.*;11(13):1683-9.

Latif R, Lodhi GM, Aslam M. Effects of amlodipine on serum testosterone, testicular weight and gonado-somatic index in adult rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008; 20(4): 8-10.

Levi AJ, Fisher AM, Hughes L, Hendry WF, Male infertility due to sulphasalazine. 1979 *Lancet*, 2: 276-278.

Mrinalini Kumari and Poonam Singh ,Tribulus terrestris ameliorates metronidazole-induced spermatogenic inhibition and testicular oxidative stress in the laboratory mouse. *Indian J Pharmacol.* 2015 May-Jun; 47(3): 304–310.

Nelson WO, Bunge RG ,The effect of therapeutic dosage of nitrofurantoin (furadantin) upon spermatogenesis in man. 1957 *J. Urol.* 77: 275-279.

Paul MF, Paul HE, Kopko F, Bryson MJ, Harrington C , Inhibition by furacin of citrate formation in testis preparation. 1954 *J. Biol. Chem.* 206: 491-499.

Raji Y, Awobajo FO, Kunle-Alabi OT, Gbadegesin MA, Bolarinwa AF In vivo and in vitro reproductive toxicity assessment of ampicillin and cloxacillin in mammalian models. 2006 *Int. J. Pharmacol.* 2:9-14.

Teusch L, Scherbaum N, Bohme H, Bender S, Eschmann-Mehl G, Gastpar M. Different patterns of sexual dysfunctions associated with psychiatric disorders and psychopharmacological treatment. Results of an investigation by semistructured interview of schizophrenic and neurotic patients and methadone-substituted opiate addicts. *Pharmacopsychiatry.* 1995;28(3):84–92.

Timmermans L Influence of antibiotics on spermatogenesis. *J.Urol.* 1974 112: 384-389.

Wilcox FH, Shorb MS The effect of antibiotics on bacteria in semen and on motility and fertilizing ability of chicken spermatozoa. 1958 Am. J. Vet. Res. 19: 945-948.