

ERKEK İNFERTİLİTESİ

GİRİŞ

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) erkek infertilitesi konsensus grubu, steril çiftlerde babayı primer klinik olgu olarak tanıır ve erkek infertilitesinin kendi kuralları içerisinde disiplinler arası bir konu olduğunu kabul eder. Erkek infertilitesinin bu şekilde tanımlanması, günlük pratikte ürolog olmayanlarla infertilitenin tüm yönlerinde işbirliğinin yanı sıra, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ESHRE Androloji Özel İlgi Grubu ve Avrupa Androloji Akademisi gibi tanınmış otoriteler tarafından yayımlanmış, konuyla ilgili diğer kılavuz bilgilerinin de paylaşılmasını ifade eder.

Tanımlama

“İnfertilite, cinsel yönden aktif ve kontrasepsiyon uygulamayan bir çiftin bir yıl içerisinde gebelik elde edememesi durumudur” (WHO).

Epidemiyoloji ve etiyoloji

Çiftlerin yaklaşık %25’i 1 yıl içerisinde gebelik elde edememekteirler, bunların da %15’i infertilite için medikal tedavi arayışında olup, %5’i istemelerine rağmen çocuksuz kalmaktadırlar. İnfertilite hem erkeği hem de kadını etkileyen bir durumdur. İstemelerine rağmen çocuk sahibi olamayan infertil çiftlerin %50’sinde erkeğe ait nedenler bulunur. Eğer infertiliteden sorumlu sadece bir faktör söz konusuysa, fertil olan eş diğerinin durumunu kompanse edebilir. Ancak çoğu çiftte, erkek ve kadına ait faktörler bir arada bulunur. İnfertilite, her iki eşin de subfertil ya da fertilitelerinin azalmış olması durumlarında belirgin hale gelir.

Erkek fertilitesinde azalma; konjenital ya da kazanılmış ürogenital bozukluklardan, genital sistem enfeksiyonlarından, skrotal ısı artımından (varikosel), endokrin bozukluklardan, genetik hastalıklardan ve immünolojik faktörlerden kaynaklanabilir. Olguların %60-75’inde sorumlu bir faktör bulunmaz (idiyopatik erkek infertilitesi). Böyle erkekler fertilitite problemiyle ilgili olabilecek geçmişe ait bir hikaye vermeksizin, normal fizik muayene bulguları ve endokrin laboratuvar sonuçlarıyla başvururlar. Semen analizinde spermatozoa sayısında azalma (oligozoospermi), motilite azalması (astenozoospermi) ve morfolojik incelemede çok sayıda anormal form (teratozoospermi) görülür. Genellikle bu bozukluklar bir arada bulunur ve oligo-

asteno-teratozoospermi (OAT) sendromu şeklinde tanımlanır. Erkek subfertilitesinin başlıca etyolojik nedenleri aşağıda özetlenmiştir.

7,057 erkek arasında erkek infertilitesinin etyoloji ve dağılımı (%)

• Cinsel faktörler	1.7
• Ürogenital enfeksiyonlar	6.6
• Konjenital anomaliler	2.1
• Kazanılmış faktörler	2.6
• Varikosel	12.3
• Endokrin bozukluklar	0.6
• İmmünolojik faktörler	3.1
• Diğer hastalıklar	3.0
• İdiyopatik semen bozuklukları (OAT sendromu) veya gösterilebilir bir neden yokluğu	75.1

İzah edilemeyen erkek infertilitesine kronik stres, çevresel kirlenmeye bağlı endokrin bozukluklar, oksidatif stres (ROS) ve genetik bozukluklar gibi çeşitli faktörler neden olabilir.

Prognostik faktörler

İnfertilitede prognozu etkileyen başlıca faktörler:

- İnfertilite süresi
- İnfertilitenin primer ya da sekonder olması
- Semen analiz sonucu
- Kadın eşin yaş ve fertilite durumu

Korunmasız cinsel ilişkiye rağmen infertilite süresinin dört yılı aşması durumunda, aylık gebelik oranı sadece %1.5'dir.

- İnfertiliteyi sınıflamak için, her iki eşin de eş zamanlı muayene edilmesi uygun olur.
- İnfertil çiftin değerlendirilmesinde infertilite süresi, önceki gebelikler ve kadın yaşı hakkında bilgi edinmek önemlidir.
- Erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinde, nihai sonucu saptayabileceği için, kadın eşin fertilite

şansını göz önünde tutmak esastır

- Bir ürogenital uzmanı olarak ürolog/androlog, fertilité şikâyeti ile gelen her erkeği ürogenital anormalite bakımından muayene etmelidir. Bu, sperm kalitesi azalmış her erkek için geçerlidir. Uygun tedaviye (ilaç, cerrahi, üremeye yardımcı teknikler) başlamak için bir tanı konulmuş olması zorunludur

TETKİKLER

Semen analizi

Semen analizi normal değilse, androlojik muayene gerekir. Tedaviyle ilgili önemli kararların alınması halen esas olarak semen analizine dayanmakta olduğu için, laboratuvar çalışmalarının da standardize edilmesi arzulanır. Ejakulat analizi WHO tarafından standardize edilerek, kurslar ve WHO Laboratory Manual for Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction yayınıyla sürekli olarak yaygınlaştırılmaya çalışılmıştır.

2010 WHO kriterlerine göre standart semen analiz değerlerinin genel tablosu

- Volüm: $\geq 1.5.0$ mL
- pH : 7.0-8.0
- Sperm konsantrasyonu: ≥ 15 milyon/mL
- Total spermatozoa sayısı ≥ 39 milyon/ejakulat
- Motilite: Ejakulasyonu takiben 60 dk içerisinde $\geq \% 40$ hareketli
- Morfoloji : $\geq \% 4$
- Canlılık : $> \%50$ spermatozoa
- Lökosit : < 1 milyon/ml
- Immunbead testi (IBT) : $< \%50$ partikül bağlanmış spermatozoa
- MAR testi**: $< \%50$ partikül bağlanmış spermatozoa

*Kruiger ve Menkfeld kriterlerine göre değerlendirim **MAR = Mixed antiglobulin reaction

Semen analiz sıklığı

Eğer değerler WHO kriterlerine göre normal gelmişse, tek test yeterli kabul edilmelidir. Sadece, en az iki testin de anormal bulunması durumunda, ileri androlojik araştırma gerekir.

Spermatolojik ileri tanısal testler

Bu rehber, kompüterize sperm analizini (CASA), akrozom reaksiyon testini, zona-free hamster egg penetrasyon testini ve sperm-zona pellusida bağlanma testini tartışmamaktadır. Standart

laboratuvar teknikleri kullanarak yapılacak bu özel testlerin dikkatle değerlendirilmesi, belirli tanısıl durumlar için kesinlikle gereklidir.

• En az iki testte de semen analizi anormal bulunursa androlojik inceleme gerekir. • Androlojik durum değerlendirilirken, infertil erkeğin WHO tarafından standardize edilmiş tetkik, tanı ve tedavi önerileri dikkate alınmalıdır. Bunu yaparken, interdisipliner üreme tıbbı alanında kanıta dayalı tıp esaslarına uyulmalıdır.

PRİMER SPERMATOGENİK YETMEZLİK

Tanım

Primer spermatogenik yetmezlik; hipotalamo-pitüiter hastalıklar dışında herhangi bir neden ile meydana gelen spermatogenik değişiklikler olarak tanımlanır. Primer spermatogenik yetmezliğin ciddi formları, değişik etiyolojileri bulunmasına rağmen klinik olarak nonobstrüktif azospermi olarak karşımıza çıkarlar. Testiküler histoloji, tübüler hasardan hipospermatogeneze kadar çeşitli derecelerde farklı spermatogenik değişiklikler gösterir. Sertoli cell-only sendromunda (SCOS) bile çeşitli derecelerde spermatogenez içeren seminifer tübüller bulmak olasıdır.

Etiyoloji

Spermatogenik yetmezlik nedenleri

- Anorşi
- Konjenital faktörler (testiküler disgenezi)
- Kazanılmış faktörler (travma, testiküler torsiyon, tümör, cerrahi)
- İnmemiş testis
- Klinefelter sendromu (bkz İnfertilitede genetik bozukluklar)
- Diğer kromozomal değişiklikler (bkz İnfertilitede genetik bozukluklar)
- Germ hücre aplazisi
- Komplet ve fokal germ hücre aplazisi (Sertoli cell-only sendromu), konjenital ya da kazanılmış: inmemiş testis, radyasyon, sitostatik ilaçlar
- Spermatogenik duraklama
- Post-enflamatuvar (orşit)
- Ekzojen faktörler (ilaç tedavileri, toksinler, radyasyon, sıcaklık)
- Sistemik hastalıklar (karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği) • Testis tümörü
- Varikosel

- Testisin vaskularizasyonunu bozabilecek cerrahiler
- İdiyopatik

Spermatogenik yetmezliği bulunan bir hastanın öykü ve fizik incelemesinde saptanan tipik bulgular:

- Kriptorşidizm
- Testiküler torsiyon
- Genitoüriner enfeksiyon
- Testiküler travma
- Çevresel toksinlere maruz kalma
- Gonodotoksik ilaç tedavisi
- Radyasyon ya da kimyasallara maruz kalma
- Testis kanseri
- Testislerin olmayışı
- Anormal sekonder seks karakterleri
- Jinekomasti
- Kriptorşidizm
- Anormal testiküler volüm ve/veya kıvam
- Varikosel.

Tanısal incelemeler

Rutin tanısal incelemeler; semen analizi ve hormonal değerlendirmedir. Diğer tanısal testler özel durumlara göre açıklanmıştır.

Semen analizi

Non-obstrüktif azospermide semen analizinde normal ejakulat volümü ve yapılan çok sayıda santrüfuj sonrasında azospermi görülür.

Hormonal belirleyiciler

Genellikle FSH düzeyleri, spermatogonia sayısı ile koreledir. Bu hücrelerin olmadığı ya da belirgin olarak zaldığı durumlarda, FSH düzeyleri genellikle yükselir. Spermatogonia sayısının normal fakat komplet spermatozoid ya da spermatid blokajının bulunduğu durumlarda FSH düzeyleri normal sınırlardadır. Ancak, tek bir hasta bazında, FSH düzeyleri spermatogenez

durumu hakkında tam bir öngörü sağlamaz. Önveriler, düşük inhibin B düzeyleri ve spermatogenetik hasar arasında daha güçlü bir korelasyon ortaya koymuşlardır. Bu gün için inhibin B'nin rutin değerlendirmesi önerilmemektedir.

Kombine obstrüktif/non-obstrüktif azospermi

Bazı azospermik hastalar, obstrüktif ve spermatogenik patolojilerin kombinasyonu ile ve yüksek FSH düzeyleri ile karşımıza çıkabilirler. Bu yüzden, bilinen ya da şüpheli seminal duktus obstrüksiyonu bulunan ya da bir testisin boyut ve/veya kıvamının azaldığı, yüksek FSH düzeyleri bulunan azospermik hastalarda testiküler biyopsi yapılması önerilebilir.

Sertoli cell-only sendromu (SCOS)

SCOS normal ya da yüksek FSH düzeyleri olan hastalarda saptanabilir. Hastalar genellikle azospermi ve normal ejakulat hacmi, artmış FSH düzeyleri, normal testosteron, luteinizan hormon (LH) ve prolaktin düzeyleri, normal sekonder seksüel karakterler ve bilateral küçük testisler ile karşımıza çıkarlar. LH ve testosteron düzeylerinin sadece klinik olarak hipogonadizm bulguları bulunan hastalarda araştırılması önerilir.

Testiküler biyopsi

Testis biyopsisi, obstrüktif ve non-obstrüktif azospermiyi ayırt edecek belirgin faktörleri (normal FSH ve normal testis volümü) bulunmayan hastalarda endikedir. Testis biyopsisi, non-obstrüktif azospermi klinik bulguları bulunan ve ICSI uygulamasına karar veren hastalarda tedavi sürecinin bir parçası olarak da uygulanabilir. Spermatojenenez fokal olabilir. Bu olgularda bir ya da daha fazla seminifer tübülde bulunurken diğerlerinde bulunmaz. Non-obstrüktif azospermisi bulunan erkeklerin yaklaşık %50-60'ında ICSI için kullanılacak spermatozoa içeren seminifer tübüller bulunur.

Tedavi

Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) obstrüktif azosperminin tedavisi amacı ile 1993 yılında tariflenmişlerdir. Kısa sürede bu tekniğin spermatojenezi yok gibi görünen azospermik erkeklerde de kullanılacağı keşfedilmiştir. Testis biyopsisinde spermatozoa saptandığı takdirde çifte taze ya da kriyoprezerve spermatozoadan ICSI önerilebilir.

Başarılı TESE'yi öngören faktörler

Serilerin çoğunluğunda, etyolojik faktörler, hasta yaşı, testis hacmi, serum FSH ve histopatolojik durum göstermiştir ki, başarılı şekilde sperm elde edilmesi ihtimalini ortadan kaldıracak potansiyel bir prediktif faktör bulunmamaktadır.

Klinefelter sendromunda TESE ve ICSI

Palermo non- mozaik Klinefelter sendromu olan 6 hastada uyguladığı 7 TESE işleminin dördünde sperm elde etmeyi başardı. Oositlerin %68'inde fertilizasyon sağlandı. Tamamı karyotipik olarak normal 5 sağlıklı bebek dünyaya geldi. Bunun dışında gebelikler rapor edilmiştir.

SONUÇLAR

1. Azalmış spermatogenez sıklıkla artmış FSH konsantrasyonu ile birlikte. Bununla birlikte, artmış FSH düzeyi olan erkekler normal spermatogenez gösterebilirler.
2. Testis biyopsisi, histolojik tanının ve sperm bulma olasılığının belirlenmesi için en iyi yöntemdir. Spermatozoa saptandığında, gelecekte uygulanacak ICSI prosedürlerinde kullanılmak üzere kriyoprezerve edilebilir.
- 3 Farklı bölgelerden alınan iki ya da üç testis dokusu örneği, spermatogenezdeki irregüler dağılımı daha iyi ortaya koyar. Ancak ince iğne aspirasyonu kullanılarak farklı testis bölgelerine daha kolaylıkla ulaşılabilir.
4. Non-obstrüktif azospermili hastaların yaklaşık %60'ında spermatozoa bulunur. Sperm elde edilmesi için aday olan bu erkeklere uygun genetik tavsiyelerin yapılması çok önemlidir. Mozaik ya da non-mozaik Klinefelter sendromu olgularında elde edilen gebeliklerde preimplantasyon tanısı önerilir.
5. Testis biyopsisinde spermatozoa bulunan non obstrüktif azospermili hastalar için taze ya da kriyoprezerve edilmiş spermatozoa ile ICSI tek tedavi alternatifidir.
6. Fertilizasyon ve gebelik %30-50 sağlanır. Spermatozoa ile yapılan ICSI sonuçları hayal kırıcıdır. Bu teknik halen deneysel olarak nitelendirilmelidir.

INFERTİLİTEDE GENETİK BOZUKLUKLAR

Kromozomal Bozukluklar

Anomali olasılığı spermatogenezdeki bozulma oranı arttıkça artmaktadır. IVF ve ICSI teknikleri sayesinde, çok düşük sperm sayılarına sahip erkekler, kabul edilebilir bir oranla babalık şansını elde edebilmektedir. Standart karyotip analizi IVF/ICSI ile fertilitte tedavisi düşünülen, spermatogenez bozuk tüm erkekler için önerilmelidir.

Seks kromozom anomalileri (Klinefelter sendromu ve varyantları (46, XY; 47, XXY; 47,XXY mozaizmi)) Klinefelter sendromu en sık seks kromozom anomalisidir. Klinefelter sendromlu yetişkin erkekte germ hücrelerinden yoksun küçük sert testisler bulunur. Fenotipleri normal virilize erkekten, dişli saç dağılımı, azalmış vücut kılları, geç epifiz kapanmasına bağlı uzun kol ve bacakların bulunduğu androjen eksikliği stigmaları varlığı gibi değişkenlik göstermektedir.

Klinefelter sendromlu erkekler yaşlandıkça androjen eksikliği riski taşırlar ve hormon replasmanı gerekebilir. Sperm elde edilmesi amacı ile testis biyopsisi uygulanan Klinefelter sendrom'lu tüm erkekler endokrin açıdan uzun dönem izleme alınmalıdır.

Otozomal anomaliler

Otozomal defekti olan erkekler zaman zaman IVF/ICSI'yi de içeren fertilitte tedavileri için başvurmaktadır. Bu durumlarda genetik danışmanlık gerekmektedir. Otozomal karyotip anomalisi bulunan veya olduğu bilinen erkek partner olan tüm çiftlere genetik danışmanlık önerilmelidir.

Genetik defektler

X'e bağlı genetik bozukluklar ve erkek infertilitesi

Erkeklerde sadece bir adet X kromozomu vardır. Bu da X'e bağlı resesif bozukluğun erkeklerde ortaya çıkacağını ve defektin kız çocuklara geçerken erkek çocuklara geçmeyeceği anlamına gelmektedir.

Kallmann sendromu

Kallmann sendromu infertilite pratiğinde en sık rastlanan X'e bağlı bozukluktur. En sık görülen formu Xp22.3 üzerindeki KALIG-a gen mutasyonu ile oluşan X'e bağlı resesif formudur. Kallmann sendromunun daha seyrek olan formu otozomal dominant formudur. Kallmann sendromlu hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm mevcuttur; anosmi, fasial asimetri, yarı damak, renk körlüğü, sağırılık, inmemiş testis ve renal anomaliler gibi klinik özellikler de birlikte bulunabilir.

Androjen duyarsızlığı: Reifenstein sendromu

Androjen duyarsızlığı ilk olarak infertilite ile ortaya çıkan nadir bir bozukluktur. Xq11-12 üzerinde lokalize androjen reseptör gen defektine bağlı, X'e bağlı resesif kalıtımı bulunmaktadır. Fenotipleri, komplet testiküler feminizasyondan, -nadir görülse de- infertilitesi olan normal bir erkeğe kadar değişkenlik gösterir.

Erkek infertilitesi ile ilişkili olmayan X'e bağlı bozukluklar

İnfertilite ile ilişkili olmayan X'e bağlı bir dizi bozukluk vardır. Resesif olduğunda erkek bebekte gözükmemekte ancak birkaç jenerasyonu atlayabilmektedir, bu nedenle aile hikayesi önemlidir. Bu gibi bozukluklara örnekler şunlardır:

- Retinitis pigmentosa
- Kronik granulomatöz hastalık
- Menkes sendromu

Y genleri ve erkek infertilitesi

Y mikrolelesyonlarına ait büyük sayılarda olgu serileri yayınlanmıştır. Mikrolelesyonlar fertil popülasyonda da oluşabileceği bilinmektedir , ancak infertil popülasyonda daha siktir. Mikrolelesyonlar Y kromozomunda, üç adet üst üste çakışmayan bölgede bulunmaktadır; AZF a-b-c- (22). RMB, DAZ, DFFRY, DBY ve XXX'i içeren bir çok gen tanımlanmıştır. DAZ genini içeren AZFc bölgesindeki mikrolelesyon en sık rapor edilen anomalidir. Ancak DAZ delesyonu ile spermatogenezin varlığı ve yokluğu arasında tam bir ilişki bulunmamaktadır.

Kistik fibrozis mutasyonları ve erkek infertilitesi

Kistik fibrozis beyaz ırktaki en sık rastlanan ölümcül otozomal resesif hastalıktır. Hastaların %4'ünde kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör (CFTR) geni içeren gen mutasyonu taşıyıcılığı vardır. Bu gen 7. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir. Bu gen iyon kanalı olarak fonksiyon gören bir membran proteinini kodlar ve ayrıca ejakulatuar kanal, seminal vezikül, vaz deferens ve epididimin distal 2/3'ün formasyonunu da etkiler. Konjenital vaz deferens agenezisi (CFTR) CFTR mutasyonu ile ilişkilidir ve Edinburg kliniğine başvuran obstruktif azospermisi olan erkeklerin yaklaşık %2'sinde bulunmuştur. Ancak obstruktif

azoospermi insidensi farklı ülkelerde değişkenlik göstermektedir. Olmayan vaz deferensin klinik tanısı kolaylıkla atlanabilir; özellikle semen hacmi ≤ 1.5 ml ve pH 7.0'dan az olan tüm azospermik erkekler konjenital bilateral vaz deferens agenezisini (KBVDA) ekarte etmek için dikkatlice muayene edilmelidir.

Genetik danışmanlık ve ICSI

Başlangıçta en iyi yaklaşım çiftlerin çocuğa ait riskler hakkında tam bilgilendirmeye, ICSI ile devam edip etmeyeceklerine karar verme konusunda yardımcı olmaktır. Ancak her iki partnerin de defekt taşıyıcısı olduğu biliniyorsa (örneğin, kistik fibrozis mutasyonları), birleşmeden oluşacak çocukta %50 olasılıkla klinik fibrozis gelişeceği ve yıllar süren morbidite sonrası öleceği bilgisi verilmelidir.

SONUÇLAR

İnfertilitenin genetik temeline olan yeni anlayış ve ICSI'nin gelişmesi klinisyenler ve hastalar arasında genetiğin iyi anlaşılmasını gerektirir. Tanı yöntemlerine ait gelişmeler oldukça, daha fazla bozukluğa ait genetik temeli ortaya koyacak, bilinen bozuklukların daha kolay ve ucuz tanısını sağlayacak ve bazı gen terapi yöntemleri pratikte uygulanabilir olacaktır.

OBSTÜKTİF AZOOSPERMİ

Tanım

Bilateral seminal kanal tıkanıklığına bağlı olarak semende ve ejaklasyon sonrası idrarda, hem spermatozoa ve hem de spermatogenetik hücrelerin bulunmama durumudur.

Sınıflama

İntratestiküler obstrüksiyon

İntratestiküler obstrüksiyon obstrüktif azospermi vakalarının % 15'de görülür. Konjenital formu (rete testis ve duktus efferentesin birleşme bozukluğu), akkiz formuna göre(örneğin enflamasyon veya travma sonrası obstrüksiyon) daha nadirdir. Akkiz formları sıklıkla epididim ve vas deferens tıkanıklığı ile birlikte dir.

Epididimal obstrüksiyon

Epididimal obstrüksiyon, serum FSH normal üst sınırının iki katından fazla olmayan

azoospermik erkeklerin % 30-67'de görülen, en sık obstrüktif azoospermi nedenidir. Konjenital epididimal obstrüksiyon, vakaların %82 de en az bir kistik fibrozis gen mutasyonunun eşlik ettiği, genellikle konjenital bilateral vas deferens yokluğu (CBAVD) şeklinde görülür. Cerrahi olarak epididim kist rezeksiyonu azoospermiye neden olabilir. Seminal kanal onarımlarında, uzun sürmüş olan distal obstrüksiyona sekonder epididimal tıkanıklık göz önünde tutulmalıdır.

Vas deferens obstrüksiyonu

Aile planlaması amaçlı vazektomi sonrası vas deferens obstrüksiyonu en sık görülen akkiz obstrüksiyondur. Vazektomi vakaların % 2-6 kadarı daha sonra vazektomi reversal işlemi istemektedirler. Fıtık ameliyatı sonrası da vasal obstrüksiyon olabilir. En sık konjenital vasal obstrüksiyon nedeni, sıklıkla kistik fibrozis hastalığının eşlik ettiği CBAVD dir

Ejakulatuar Kanal Obstrüksiyonu

Obstrüktif azoospermi vakalarının % 1-3 kadarını ejakulatuar kanal obstrüksiyonu yapar. Ejakulatuar kanal post enflamatuar obstrüksiyonu, sıklıkla akut, non-akut veya kronik üretraprostatite sekonderdir. Konjenital veya akkiz komplet ejakulatuar kanal tıkanıklığında sıklıkla semende düşük hacim; fruktoz eksikliği ya da yokluğu; asidik pH görülür. Semina vesikalisler sıklıkla dilatedir (anteriör-posterior çapı > 15 mm).

Tanısal Yaklaşım

Semen analizi

En az iki semen analizi 2-3 ay ara ile WHO (Dünya sağlık örgütü) kriterlerine göre yapılmalıdır. Azoospermi santrifüj sonrasında 400 büyütmede spermatozoa görülmemesi durumudur. Semen hacminin 1,5 ml altında olması ve asidik pH ve düşük fruktoz düzeyi bulunması ejakulatuar kanal obstrüksiyonu veya CBAVD varlığını düşündürür

Klinik hikaye

İnfertil erkeklerin incelenmesi sırasında klinik hikaye alınırken aşağıdaki durumların varlığı sorgulanmalıdır:

- Hematospermi
- Ejaklasyon sonrası ağrı
- Eski yada hale hazırdaki üretrit, prostatit
- Obstrüktif veya irritatif idrar semptomları

- Geçirilmiş skrotal şişme veya ağrı veya cerrahi
- Geçirilmiş inguinal herniorafi veya travma
- Kronik sinopulmoner enfeksiyon.

Fizik Muayene

Aşağıdaki bulgular obstrüktif azosperminin göstergesidir:

- Testislerden en azından birinin hacmi > 15 ml (bazı obstrüktif azospermili hastalarda küçük testis hacmi ve eşlik eden parsiyel testiküler yetersizlik olabilir)
- Genişlemiş ve sertleşmiş epididimit
- Vas deferensde veya epididimde nodül
- Vas deferensin yokluğu veya parsiyel atrezisi
- Üretrit bulgusu
- Anormal prostat bulguları

Hormon değerleri

Serum FSH düzeyi normal olabilir fakat testiküler kaynaklı azospermi göz ardı edilmemelidir (örneğin: Spermatogenik duraklama). Aslında primer spermatogenetik yetersizliği olan erkeklerin %40 da normal FSH değeri vardır. İnhibin B normal spermatogenezis varlığı için daha kuvvetli ön görüde bulunma şansı verdiği hakkında veriler vardır (4).

Ultrasonografi

Skrotal ultrasonografi obstrüksiyon bulgularının saptanmasında (örneğin: rete testisin dilatasyonu, epididimde kistik lezyon ile birlikte genişleme ve vas deferensin yokluğunun saptanması) ve ayrıca non-homojen testiküler yapı ve mikro kalsifikasyon ile giden testiküler disgenenezis bulgusunu göstermekte faydalı olabilir.

Transrektal ultrason (TRUS) düşük semen hacimli ve distal tıkanıklık şüphelenilen hastalarda yapılmalıdır.

Testis biyopsisi

Biyopsi bazı şecici vakada spermatogenetik yetersizliğin dışlanması endike olabilir. Eğer cerrahi olarak tıkanıklığın giderilmesi (rekanalizasyon) yapılamıyorsa ya da başarısız olmuş ise, biyopsi ile daha sonra ICSI uygulamasında kullanılmak üzere testiküler spermatozoa (TESE) elde edilebilir ve dondurularak saklanır.

Tedavi

İntratestiküler obstrüksiyon

Seminal kanalın bu seviyedeki tıkanıklığını düzeltilemeyeceğinden (rekanalizasyon) TESE veya ince iğne aspirasyonu gerekir. Elde edilen spermatozoa ICSI için hemen, taze kullanılabilir gibi; dondurularak saklanabilir.

Epididimal obstrüksiyon

Mikro cerrahi yolu ile epididimden sperm aspirasyonu (MESA) CBAVD olan erkeklerde endikedir. Elde edilen spermatozoa genellikle ICSI için kullanılır. Genel olarak bir MESA işleminde, birçok ICSI uygulaması için yeterli materyal (spermatozoa) elde edilir. Akkiz epididimal obstrüksiyonu olan azospermik hastalarda end-to-end veya end-to-side mikro cerrahi tekniği ile epididimovastosotomi gerekir.

Proksimal vas obstrüksiyonu

Vasektomi sonrası proksimal vas obstrüksiyonu, mikro cerrahi ile vasektomi reversal işlemi ile düzeltilebilir (bakınız: Vasektomi ve vasektomi reversal) Vasovasostomi ayrıca, nadir görülen (iatrojenik, post-travmatik, post-enflamatuvar) proksimal vasal obstrüksiyonlarda da uygulanmalıdır. Eğer ameliyat sırasında vas sıvısında spermatozoa yok ise ve özellikle proksimal vas içinde gelen sıvı kalın “diş macunu” kıvamında ise, tıkanılığa bağlı epididimal obstrüksiyon gelişmiş olabilir. Bu durumda mikro cerrahi ile vasoepididimostomi gerekir.

Distal vas deferens obstrüksiyonu

Çocukluk çağında fitik veya orchiopeksia ameliyatında istemeden çift taraflı vas deferens

kaybına neden olunmuş ise, bu durum genellikle düzeltilemez (12). Bu vakalarda proksimal vas deferensden sperm aspirasyonuna (32) veya TESE/MESA ile ICSI işlemine başvurulabilir. Tek taraflı geniş vas deferens kaybı ve diğer taraf testis atrofisi varlığında, atrofik testisin vas'ı çapraz vasovasostomi veya vasoepididimostomi için kullanılabilir.

Eskiden epididim veya proksimal vas deferense sperm rezervuarları denenmiştir, fakat iyi sonuç vermemiştir. Bu nedenle, artık bu tip ameliyatlar önerilmemektedir.

Ejakulatuar kanal obstrüksiyonu

Ejakulatuar kanal obstrüksiyonu tedavisi etiyojisine bağlıdır. Büyük post enflamatuar obstrüksiyonda eğer tek veya her iki ejakulatuar kanal orta hat intraprostatik kiste açılıyorsa, ejakulatuar kanalın transuretral rezeksiyonu (TURED) uygulanmalıdır.

SONUÇLAR

- Normal boyutlu testisi ve normal endokrin değerleri olan azospermik veya ağır oligozoospermik hastalarda seminal kanalın obstrüktif lezyonlarından şüphelenilmelidir.
- Rekonstrüktif mikro cerrahi sonuçların başarısı obstrüksiyonun nedeni, yeri ve cerrahın deneyimine bağlıdır. Standart yaklaşım vasovasostomi, epididimovasostomi ve TURED dir.
- TESE, MESA ve testiküler ince iğne aspirasyon yöntemleri ilaveten uygulanabilir. Bu yöntemler ile elde edilen materyalin dondurulup saklanma imkanı olan yerlerde yapılması konusunda fikir birliği vardır.

VARİKOSEL

Giriş:

Varikosele, aşağıda belirtilen çeşitli androlojik bulgulara yol açan ve sık görülen bir hastalıktır:

- Varikoselli tarafta (ipsilateral) testis büyüme ve gelişiminde gerileme
- Skrotal ağrı ve rahatsızlık gibi semptomlar
- İnfertilite

Sınıflama: uygulamada varikosele, aşağıda belirtildiği gibi sınıflandırılır:

- Subklinik: Fizik muayene sırasında dinlenme ve Valsalva manevrasıyla tespit edilememiş, ancak renkli Doppler ultrasonografi gibi radyolojik yöntemlerle tanı konulmuş varikosele “subklinik varikosele” denir.
- 1. derece: Valsalva manevrası sırasında palpe edilebilen varikosele,

- 2. derece: Valsalva manevrası yapılmadan palpasyon ile saptanabilen varikosel,
- 3. derece: Valsalvasız uzaktan, gözle görülebilen varikoseldir.

Tanı:

Varikosel tanısı Dünya Sağlık Örgütü “WHO” tarafından tanımlanmıştır. Varikoselin tanısı ve sınıflaması ve değerlendirme için gerekli incelemeler kabul edilen bu kriterleri içermelidir. Varikoselin tanısı fizik muayene ile konulur ve gereğinde renkli Doppler ultrasonografi ile konfirme edilebilir. Radyolojik antegrad veya retrograd skleroterapi veya embolizasyon uygulanan merkezlerde varikosel tanısı ek olarak venografi ile konfirme edilebilir.

Temel noktalar:

- Varikosel erişkin erkek populasyonun % 2-20'sinde görülen bir anormalliktir. Bozuk semen analizine sahip erkeklerin % 25'inde varikosel saptanması, infertil erkeklerde daha sıklıkla görüldüğünü göstermektedir.
- Varikoselle ilişkili ağrı ve skrotal rahatsızlık sıklığı % 2-10'dur. Sınırlı sayıda
- Varikosel ile erkek infertilite arasındaki ilişki tam olarak bilinmemesine rağmen, çalışma sonuçları bulunmakla birlikte, skrotal rahatsızlık tedavi için bir endikasyon olarak kabul edilir ve bu semptomların giderilmesi için tedavi önerilir.
- Çalışmalar gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgısına aşırı yanıt alınan varikoselli erkeklerin varikosel tedavisinden daha fazla yanıt alınabileceğini göstermiştir.
- Subklinik varikoselin tedavi edildiği bir prospektif randomize çalışmada tedavi ile fertilitate yararı gösterilemedi.

Tedavi:

Varikoselin tedavisinde çeşitli tedavi seçenekleri uygulanabilir. Tedavinin tipi seçimi klinisyenin deneyimine bağlıdır. Laparoskopik varikoselektomi de uygun tedavi seçeneğini oluştururken bu tedavi şeklinin maliyeti de düşünülmalıdır.

SONUÇ

Bugünkü bilgilerimiz ışığında bazı erkeklerde varikosel adolesan dönemden itibaren fertilitate potansiyelinde azalmayla sonuçlanan ilerleyici testis hasarına yol açabilir. Bununla birlikte infertil çiftlerde bu azalmış fertilitate potansiyeli varikoselle birlikte kadın fertilitate

potansiyelinde azalma varsa belirginleşir.

Adolesan erkeklerde varikoselin tedavisi etkin olmakla birlikte aşırı tedavinin riskleri vardır. Bu konuda devam eden çalışma daha fazla yarar sağlayacaktır.

HİPOGONADİZM

Giriş:

Hipogonad erkekler genellikle androjen yetersizliği semptomları ile başvururlar. Bazı hipogonadotropik hipogonadizm olguları, erkek infertilitesinde tedavi edilebilir bir sebeptir.

Erkek hipogonadizm ile birlikte görülen bozukluklar. Hipotalamik-hipofizer kaynaklı

- İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (Kallmann sendromu dahil)
- Gecikmiş puberte
- Hiperprolaktinemi
- İlaçlar/anabolik steroidler

Hipergonadotropik hipogonadizm(= testiküler yetmezlik)

- Anorşi
- Konjenital faktörler (testiküler disgenez)
- Edinsel sebepler (travma, testis torsiyonu, tümör, cerrahi)
- İnmemiş testis
- Klinefelter sendromu (infertilite ile birliktelik gösteren genetik bozukluklara bakınız)
- Diğer kromozomal bozukluklar (infertilite ile birliktelik gösteren genetik bozukluklara bakınız)
- Germ hücre aplazisi
- Tam veya fokal germ hücre aplazisi(SCOS) (konjenital ya da edinilmiş: inmemiş testis,radyasyon, sitotoksik ilaçlar)
- Spermatogenik arrest • Enflamasyon sonrası (orşit)
- Eksojen faktörler (ilaçlar, toksinler, radyasyon, ısı)
- Sistemik hastalıklar (siroz, böbrek yetmezliği)
- Testis tümörleri
- Varikosel
- Testis kanlanması bozabilecek cerrahiler

- İdiyopatik

Hedef organda androjen rezistansı

- Testiküler feminizasyon
- Reifenstein sendromu

Hipogonadotropik hipogonadizm

Primer hipogonadotropik hipogonadizm, hipotalamik ya da hipofizer hastalıklara bağlıdır. Hormonal bozukluk kolaylıkla tespit edilebilir. LH ve FSH salınımının az olmasına bağlı endokrin yetmezlik ve spermatogenezin ve testesteron salınımının yokluğu ile kendisini gösterir.

Tercih edilen tedavi insan koryonik gonadotropini(hCG) ve sonrasında testis hacmine bağlı verilecek insan menapozal globulinidir(hMG).

Hipergonadotropik hipogonadizm

Bilateral testis kanseri gibi hastalıklarda yapılan cerrahiler veya tedaviler sonrası testis kaybı yada testis hasarı genç erkeklerde görülen Hipergonadotropik hipogonadizmin sık görülen

Sonuç

Primer yada sekonder hipogonadizm olgularının testesteron replasmanı alması konusunda fikir birliği vardır.

KRİPTORŞİDİZM

Giriş

Kriptorşidizm doğumdaki %2-5'lik insidansı ile erkek genitaliyasının en sık görülen doğumsal anomalisidir. Doğum sonrası üçüncü ayda insidansı spontan olarak %1-2'ye geriler. İnmemiş testislerin yaklaşık %20'si muayenede palpe edilemez ve karın boşluğunda yerleşmiş olabilir. Kriptorşidizmin etiyolojisi multifaktoriyeldir ve endokrinolojik regülasyon bozuklukları ve pek çok genetik defekt etiyolojide rol oynar.

İnmemiş testis tedavisi

Hormonal tedavi

Güncel hormonal tedavi protokolü yüksek skrotal testislerde haftada bir defa olmak üzere üç enjeksiyonu içerir. Tedavi dozu her enjeksiyonda 1-3 yaş arası için 1500 IU, 4-6 yaş arası için 3000 IU, 6-15 yaş arası için 5000 IU olarak uygulanmalıdır. Bu tedavi için önerilen yaş 12-18 aylardır.

Cerrahi tedavi

İnmemiş testisli olgularda cerrahi tedaviyle başarı %70-90'dır. Spermatik kordun veya damarların testisin skrotuma indirilmesini güçleştirdiği olgularda aşamalı orşidopeksi (Fowler-Stephenson prosedürü) yapılabilir. Uygulanan teknikler açık cerrahi, laparoskopik veya mikrocerrahidir.

SONUÇ

Kriptorşidizm genetik faktörler ve gebeliğin erken dönemlerindeki endokrinolojik bozuklukların da neden olduğu multifaktoriyel nedenlere bağlı olarak gelişir. Kriptorşidizm infertilite ve germ hücre tümörü için risk faktörü olan ve sıklıkla testiküler disgenезisle birlikte dir. Erken cerrahi yaklaşım germ hücre kaybını engeller.

İDİOPATİK ERKEK İNFERTİLİTESİ

İnfertilitesi olan çoğu erkek hastada oligo-asteno-teratozoospermi (OAT) sendromu bulunur. İnfertil erkeklerin %40-75'inde OAT dışında gösterilebilir bir neden bulunamamıştır. İdiopatik erkek infertilitesinde ilaç tedavisi tartışmalıdır.

Ampirik Tedaviler

Her ne kadar ampirik yaklaşım için az miktarda bilimsel kanıt olsa da, geniş çeşitlilikte ampirik ilaçla tedavi yaklaşımı kullanılmaktadır. Gelecekte normal FSH ve inhibin B'ye sahip idiyopatik oligozoospermili hastalarda spermatogenezisin düzenlenmesinde rekombinant insan FSH'sının kullanımı tartışılabilir bir seçenek oluşturabilir. Daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

ENDOKRİN BOZUKLUKLAR

Giriş

Bir çok hayvan türünde üreme fonksiyonları, endokrin sistem tarafından kontrol edilmektedir. Çevresel kimyasal maddeler endojen hormonları taklit etmek veya bloke etmek yoluyla, endokrin sistemin ince ayarını bozabilmektedir.

Son yıllarda, insanlar ve vahşi hayvanların endokrin sistemlerinde bozulmalara yol açma potansiyeli olan çevresel maddelere olan ilgi giderek artış göstermiş bulunmaktadır. Şu ana kadar primer olarak ilgi odağı olan maddeler, daha çok östrojen aktivitesini taklit ederek endokrin sistemin normal aktivitesini bozan maddeler olmuştur. Fetüsün östrojen ve östrojen benzeri bileşiklere maruz kalması, disgenetik testise yol açabilir ve bu da inmemiş testis, erkek infertilitesi ve testis malinitelerinden sorumlu olabilir.

Endokrin-bozucu bileşiklere, özellikle süt ve süt ürünleri, balık ve et, meyve ve sebze gibi gıdalar başta olmak üzere hemen daima diyet yoluyla maruz kalınmaktadır.

Son zamanlarda, semen kalitesinde bozulma, inmemiş testis, hipospadias ve testis kanserinin testiküler disgenezis sendromu (TDS) olarak bilinen patolojinin birer semptomu olarak değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir.

EJAKÜLASYON BOZUKLUKLARI

Tanım

Ejakülasyon bozuklukları nadir görülmelerine rağmen erkek infertilitesinin önemli nedenleri arasındadırlar. Bu grup içinde, fonksiyonel veya organik olabilen değişik kökenli disfonksiyonlar bulunur.

Sınıflama ve etyoloji

Anejakülasyon

Normal antegrad veya retrograd ejakülasyonun olmamasıdır. Seminal keseler, prostat ve ejakülatör kanallar aracılığı ile semenin üretra içerisine iletilmemesi nedeni ile oluşur.

Gerçek anejakülasyon her zaman ilaçlar ve merkezi veya periferik sinir sistemi hastalıkları ile ilişkilidir.

Anejakülasyon nedenleri

Nörojenik sebepler	İlaçlar
Spinal kordon hasarı	Antihipertansifler
Kauda ekina lezyonu	Antipsikotikler
Retroperitoneal lenfadenektomi	Antidepresanlar
Aortoiliak veya atnalı böbrek cerrahisi	Alkol

Anorgazmi

Orgazm duyusuna ulaşamama olarak adlandırılır ve bu durum anejakülasyona neden olabilir. Ekseriyetle psikojenik kökenlidir ve primer bir durumdur. Nadiren bazı olgular, seksüel aktivite ile ilişkili olmayan ve uyku esnasında duyuşsal uyarımlar ile oluşun noktural emisyon veya ejakülasyon tarif edebilirler.

Gecikmiş ejakülasyon

Ejakülasyon ve orgazma ulaşabilmek için, erekte penisin normalin çok üzerinde bir stimülasyona ihtiyaç duymasındır. Anorgazminin hafif bir formu olarak da düşünülebilir ve her iki durum beraber de bulunabilir.

Retrograd ejakülasyon

Retrograd ejakülasyon, semenin tamamının veya bir kısmının mesane boynu yolu ile retrograd olarak mesane içine girmesidir. Paraplejik hastalar dışındaki olgular normal veya azalmış bir orgazm duyusu tarif ederler. Bulbo-üretal bezlerin salgısı parsiyel antegrad ejakülasyon ile karıştırılmamalıdır.

Retrograd ejakülasyon nedenleri

Nörojenik	Farmakolojik
Spinal kordon hasarı	Antihipertansifler

Kauda ekina lezyonları	Alfa-1 adrenoseptör antagonistleri
Multipl skleroz	Antipsikotikler
Otonomik nöropati (juvenil diabet)	Antidepresanlar
Retroperitoneal lenfadenektomi	
Sempatektomi	Mesane boynu yetersizliği
Kolorektal ve anal cerrahi	Konjenital hemitrigon defektleri
Üretral	Konjenital hemitrigon disfonksiyonu
Ektopik üreterosel	Mesane ekstrofisi
Üretral darlık	Mesane boynu rezeksiyonu
Üretral valvler veya veru hipertrofisi	Prostatektomi

Prematür-Erken Ejakülasyon

Prematür ejakülasyon, vaginal penetrasyon süresince ejakülasyonu “yeterli veya uygun” bir zaman dilimi için kontrol edememe olarak tanımlanır. Bu zaman diliminin ne olduğu konusunda henüz ortak bir karar bulunmamakla birlikte, bazı hastalar vaginal penetrasyondan veya birkaç intravaginal hareketten hemen sonra ejakülasyonu daha fazla geciktiremezler.

Referans: Avrupa Üroloji Derneği'nin (European Association of Urology (EAU)) erkek infertilitesi kılavuzundan özetlenerek hazırlanmıştır.