

Hipogonadizm

DR. MEMDUH AYDIN

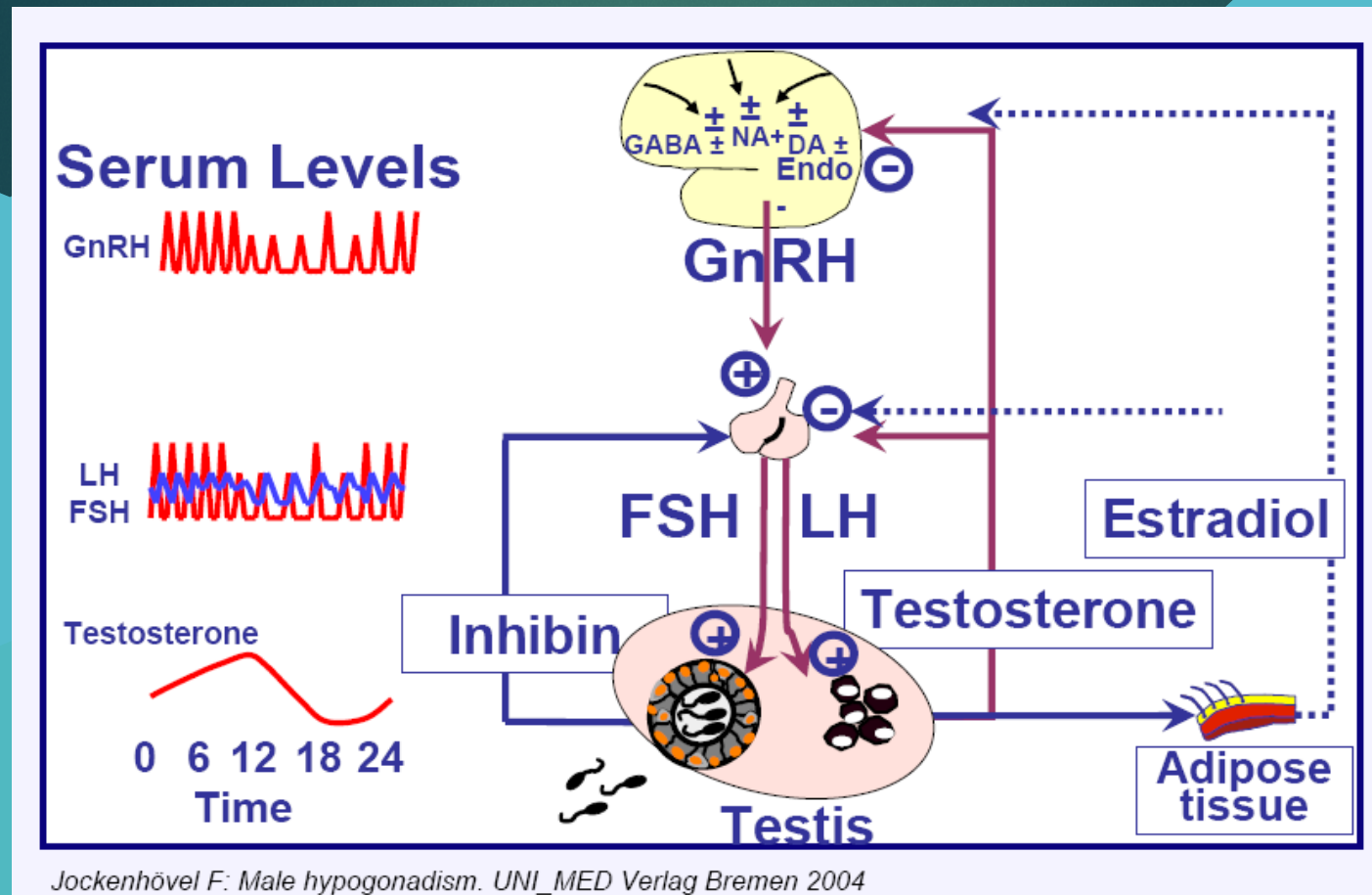
SBÜ TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

Hipogonadizm

- ▶ Hipofiz veya hipotalamusa ait patolojiler nedeni ile hipofizer hormon üretiminde / salgılanmasında ve buna bağlı testiküler hormonal yetersizlikle seyreden bir sendromdur

Testiküler Fonksiyonun Düzenlenmesi



Hipogonadizm Sıklığı

- ▶ Erkek hipogonadizmi, çoklu organ fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilen androjen eksikliğinden kaynaklanan klinik bir sendromdur.
- ▶ Orta yaşlı erkeklerde görülme sıklığı % 6'dır.
- ▶ Hipogonadizm, yaşlı erkeklerde ve obez erkeklerde daha yaygındır.
- ▶ Hipogonadizm,
 - ▶ 60'larındaki erkeklerin %19'unda,
 - ▶ 70'indeki erkeklerin % 28'inde
 - ▶ 80'indeki erkeklerin % 49'unda görülür.

HIPOGONADİZM ETİYOLOJİSİ

Primer hipogonadizm

Sekonder hipogonadizm

Hedef organ direnci

Yaşla ilişkili hipogonadizm

Geç başlayan hipogonadizm

- Androjen direnci ya da 5 alfa redüktaz eksikliğinden dolayı feminizasyon
- Aromataz eksikliğine bağlı östrojen yetmezliği

Testiküler sebebler

- Klinefelter sendromu
- Orşit
- Konjenital ya da kazanılmış anorşi
- İnmemiş testis
- Testiküler tümör

Hipotalamik sebebler

- İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm
- Kalman Sendromu
- Konjenital büyüme ve gelişme geriliği

Pituiter sebebler

- Hipopituiterizm
- Pituiter tümör

Prepubertal başlangıçlı hipogonadizmi düşündüren belirti ve bulgular

- ▶ Gecikmeli ergenlik
- ▶ Küçük testisler
- ▶ Kriptorşidizm
- ▶ Jinekomasti
- ▶ İnce ses
- ▶ Kapanmamış epifizler
- ▶ Seyrek vücut kılı / yüz kılı
- ▶ Kısırlık
- ▶ Düşük kemik kütlesi
- ▶ Sarkopeni
- ▶ Azalan cinsel istek / aktivite

Yetişkin başlangıçlı hipogonadizm ile ilişkili belirti ve bulgular



Testosteron

- ▶ Testosteron, üç hormon gibi davranabildiği için birçok biyolojik etkiye sahiptir.
 - ▶ Testosteron doğrudan androjen reseptörüne etki edebilir
 - ▶ 5-alfa redüktaz enzimi yoluyla dihidrotestosterona (DHT) dönüşerek farklı dokulara etki edebilir
 - ▶ Testosteron, aromataz ile estradiol'e dönüşerek östrojen görevi görebilir.
- ▶ Bu 3 eylem, androjen replasman tedavisinin olumsuz etkilerini anlamak için son derece önemlidir.

Testosteron için normalin alt sınırı nedir?

- Total: 12 nmol/L (300 ng/dL)
- Serbest: 250 pmol/L (72 pg/mL)
- TT < 8 nmol/L (230 ng/dL) : TRT
- Bir erkekte sabah erken alınan kandaki testosteron miktarı, 300 ng / dL ile 1000 ng / dL olmalıdır.
- Test sonuçları klinik bilgilerle birlikte yorumlanmalı
- Çoklu semptomları olan ve subnormal test sonuçları olan hastalar tedavi edilebilir

Testosteron ve Fertilizasyon

- ▶ Kan-testis bariyerinin oluřumunda
- ▶ Post-mayotik germ hücresinin (uzamış spermatid evresinde) yeniden şekillenmesinde
- ▶ Hücreler arası bağlantıların güçlenmesinde
- ▶ Spermin salınımında görev alır
- ▶ Germ hücreleri eksikliğinde Sertoli hücreler tarafından salınımına uğramadan fagositoza uğrar.

EAU Hipogonadizm tanı 2012-2017

Recommendations for screening	GR
Screening for testosterone deficiency is only recommended in adult men with consistent and preferably multiple signs and symptoms, listed in Tables 2 and 3.	C
Adult men with established severe hypogonadism should be screened for concomitant osteoporosis.	B
Total testosterone assessment should be repeated at least on two occasions with a reliable method. <ul style="list-style-type: none"> In men with total testosterone levels close to the lower normal range (8-12 nmol/l), the free testosterone level should be measured to strengthen the laboratory assessment. In men with suspected or known abnormal sex hormone-binding globulin (SHBG) levels, free testosterone should also be included. 	A

2012

Recommendations for diagnosis evaluation	LE	GR
Restrict the diagnosis of testosterone deficiency to men with persistent symptoms suggesting hypogonadism (Tables 3 and 4).	3	C
Measure testosterone in the morning before 11.00 hours, preferably in the fasting state.	2	A
Repeat total testosterone on at least two occasions with a reliable method. In addition, measure the free testosterone level in men with: <ul style="list-style-type: none"> Total testosterone levels close to the lower normal range (8-12 nmol/L), to strengthen the laboratory assessment. Suspected or known abnormal sex hormone-binding globulin (SHBG) levels. 	1	A

2017

EAU Hipogonadizm tanı 2017

Assess testosterone in men with a disease or treatment in which testosterone deficiency is common and in whom treatment may be indicated. This includes men with: - Sexual dysfunction. - Type 2 diabetes. - Metabolic syndrome. - Obesity. - Pituitary mass, following radiation involving the sellar region and other diseases in the hypothalamic and sellar region. - Treatment with medications that cause suppression of testosterone levels - e.g. corticosteroids and opiates. - Moderate to severe chronic obstructive lung disease. - Infertility. - Osteoporosis or low-trauma fractures. - HIV infection with sarcopenia.	2	B
Analyse LH serum levels to differentiate between primary and secondary forms of hypogonadism.	2	A

Diagnostik Deęerlendirme

- ▶ Hipogonadizmi düşündüren inatçı semptomları olan erkeklerde testosteron eksikliği tanısı (LE 3 GR C)
- ▶ Testosteronu sabah 10: 00'dan önce, tercihen aç durumunda ölçün (LE 2 GR A)
- ▶ Primer ve sekonder hipogonadizm formlarını ayırt etmek için LH serum seviyelerini analiz edin. (LE 2 GR A)

Diagnostik Deęerlendirme

- ▶ Sabah saat 8:00 ve saat 10:00'da enaz 2 kere güvenilir metod ile serum testosteron ölçümü aç karna yapılmalıdır.
- ▶ Bunun yanında,
 - ▶ FSH (folikül uyarıcı hormon),
 - ▶ LH (luteinize edici hormon),
 - ▶ Prolaktin,
 - ▶ TSH (tiroid uyarıcı hormon),
 - ▶ tam kan sayımı (CBC)bakılmalıdır

Testosteron Tedavi Endikasyonları

- ▶ Gecikmiş ergenlik (idiyopatik, Kallmann sendromu)
- ▶ Klinefelter sendromu
- ▶ Cinsel işlev bozukluğu ve düşük testosteron
- ▶ Hipogonadizmde düşük kemik kütlesi
- ▶ Obezite ve komorbiditelerin başarısız tedavisini takiben, düşük testosteron ve tercihen çoklu hipogonadizm belirti ve semptomları olan yetişkin erkekler
- ▶ Hipopitüiterizm
- ▶ Testiküler disgenez ve hipogonadizm
- ▶ Hipogonadizm ile birlikte Tip 2 diabetes mellitus

Testosteron Tedavisinin Kontrendikasyonları

- ▶ Lokal ileri veya metastatik prostat kanseri
- ▶ Erkek meme kanseri
- ▶ Çocuk sahibi olma isteği olan erkekler
- ▶ Hematokrit > 0.54
- ▶ Ağır kronik kalp yetmezliği
- ▶ PSA'nın >4 olması

Enjektabl	Testosterone cypionate	200-400 mg 3-4 haftada bir IM
	Testosterone enanthate	200-400 mg 2-4 haftada bir IM
	Mikst testosteron esterleri	250 mg her 3 haftada bir
	Testosterone undecanoate	1000 mg 12 haftada bir
Oral	Fluoxymesterone*	5-20 mg her gün
	Methyltestosterone*	10-30 mg her gün
	Testosterone undecanoate	120-200 mg her gün
	Mesterolone	25-75 mg her gün
Subkutan	Testosteron implantları	1200 mg her 6 ayda bir
Transdermal	Skrotal yapışan bant	2,5-7,5 mg gün
	Non-skrotal yapışan bant	10-15 mg gün
	Jel formları	2,5-10 g/gün

EAU 2017 Testosterone Replasma Terapisi

Recommendations for testosterone replacement therapy	LE	GR
Fully inform the patient about expected benefits and side-effects of the treatment option. Select the preparation with a joint decision by an informed patient and the physician.	3	A
Use short-acting preparations rather than long-acting depot administration when starting the initial treatment, so that therapy can be adjusted or stopped in case of adverse side-effects.	3	B
Do not use testosterone therapy in patients with male infertility and active child wish since it may suppress spermatogenesis.	1b	A
Only use human chorionic gonadotropin treatment for hypogonadotropic hypogonadal patients with simultaneous fertility treatment.	1b	B
In patients with adult-onset hypogonadism, only prescribe testosterone treatment in men with multiple symptoms and if weight loss, lifestyle modification and good treatment balance of comorbidities have proven unsuccessful.	2	A

Testosteron Replasman Terapisi(EAU)

- ▶ İlk tedaviye başlarken uzun etkili depo uygulaması yerine kısa etkili preparatlar kullanın, böylece olumsuz yan etkiler durumunda tedavi ayarlanabilir veya durdurulabilir. (LE 3 GR B)
- ▶ Spermatogenezi baskıladığı için, erkek infertilitesinde ve aktif çocuk isteği olan hastalarda testosteron tedavisi kullanmayın. (LE 1b GR A)

Uzun Etkili Testosteron

- ▶ 2014 yılında FDA, testosteron undekanoat adı verilen ekstra uzun etkili intramüsküler enjeksiyon formunu onayladı
 - ▶ 750 mg doz ve 4 hafta sonra ikinci bir doz ve daha sonra her 10 haftada bir doz
 - ▶ Testosteron undekanoat, birinci basamak tedavi seçeneği değildir, ancak hastalar diğer tedavi şekillerine erişemediğinde kullanılır.

Testosteron Replasman Terapisi

- ▶ Eşzamanlı fertilitte tedavisi olan hipogonadotropik hipogonadal hastalar için sadece insan koryonik gonadotropin tedavisi kullanın. (LE 1b GR B)
- ▶ Yetişkin başlangıçlı hipogonadizmi olan hastalarda, sadece birden fazla semptomu olan erkeklerde testosteron tedavisi verilir (LE 2 GR A)

Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy.


Hsieh TC¹, Pastuszak AW, Hwang K, Lipshultz LI.

⊕ Author information

- ▶ 26 hasta Testosteron günlük transdermal veya haftalık intramusklere e zamanlı olarak günlük 500IU hCG balanmış
- ▶ Hastalar 1 yılın sonunda semen parametreleri bozulmamış, hiçbir hastada azospermi gelimemi.

Testosteron Dışı Hipogonizmde Kullanılanlar

- ▶ Seçici östrojen reseptör modölatörleri (SERM'ler),
- ▶ İnsan koryonik gonadotropin (hCG)
- ▶ Aromataz inhibitörleri (AI'ler) gibi alternatif tedavileri de kapsar.

- 
- The background is a dark teal color with several decorative elements: a large light teal circle on the left, a smaller light teal circle at the top right, a red vertical rectangle at the top right, and a small light teal circle at the bottom right.
- ▶ Fertilité isteyen hastalarda,
 - ▶ AI,
 - ▶ hCG,
 - ▶ SERM'ler kullanılmalıdır
 - ▶ Bunlar spermatogenezi baskılamazlar

Varikoselektomi + Testosteron Terapisi

- ▶ Varikozel varlığı Leydig hücre fonksiyonunu bozabilir, bu da erkeklerde testosteron üretiminin azalmasına neden olabilir.
- ▶ Varikoselektomi ve testosteron replasman tedavisi yaşlı erkek hastalarda hipogonadizm için uygun bir tedavi seçeneğidir.

Testosteron replasman tedavisi

- Erkek infertilitesinin tedavisinde daha önce denenmiş, başarılı bulunmamış
- Eksojen T → HHG Aks supresyonu
 - FSH ↓
 - LH ↓
 - İntratestiküler T ↓
 - Spermatogenez ↓
- İnfertilite tedavisinde kontrendike (EAU-Kanıt düzeyi A)

DİKKAT!!! Ürologların %25-30'u, Andrologların %7-10'u infertilite tedavisinde Testosteron veriyor

The background is a dark teal color. It features several light teal circles of varying sizes. One large circle is on the left, another large one is on the right, and a smaller one is at the top. A small red rectangle is located in the top right corner.

Azospermi

Azospermi

- ▶ Santrifüj edilmiş semende spermatozoa bulunmamasıdır.
- ▶ Tüm toplumda %2, infertil grupta %10-20 arası gözlenmektedir.
- ▶ 1/3 obstrüktif azospermi (OA)
- ▶ 2/3 non-obstrüktif azospermi (NOA)
- ▶ NOA sperm bulma oranı %50-60
- ▶ OA'de ise sperm bulma oranı %100

Azoospermi

- ▶ **Obstrüktif azoospermi**
 - ▶ Testis boyutu normal
 - ▶ Serum FSH normal
 - ▶ Testiste spermatogenez mevcut
- ▶ **Nonobstrüktif azoospermi**
 - ▶ Testis boyutu küçük
 - ▶ Serum FSH sıklıkla yüksek
 - ▶ Testiste spermatogenez yok veya odaklar halinde

Obstrüktif Azospermi

- ▶ Vazektomi
- ▶ Konjenital vaz deferens yokluğu
- ▶ Hidrosel
- ▶ Herni ve diğer genital bölgeleri ilgilendiren operasyonlara veya kazalara bağlı epididim travmaları
- ▶ Ejakülatör kanal kistleri
- ▶ Epididimit

Obstrüktif Azospermi

- ▶ İntratestiküler obstrüksiyon %15
- ▶ Epididimal obstrüksiyon %30-67
- ▶ Vazal obstrüksiyon
- ▶ Ejakülator kanal obstrüksiyon %1-3

*Ejakülatuar kanalın konjenital
veya
kazanılmış komplet obst.*

semen volümü ↓
seminal fruktoz ↓
asit PH ↓

Seminal veziküller sıklıkla dilatedir.
(ant-post çap > 15 mm)

NOA etiyolojisi

- ▶ Anorşi
- ▶ Konjenital
- ▶ Edinsel (Tm, travma, torsiyon)
- ▶ İnmemiş testis
- ▶ Klinefelter sendr.
- ▶ Orşit
- ▶ Gonadotoksinler
- ▶ Sistemik hast.
- ▶ Varikozel
- ▶ İdiopatik

Sperm elde etme teknikleri

- ▶ Epididimal sperm
 - ▶ MESA
 - ▶ PESA
- ▶ Testiküler sperm
 - ▶ TESA
 - ▶ TESE
- ▶ Vasal sperm aspirasyonu
- ▶ Seminal vesikül sperm aspirasyonu



ELSEVIER

The effect of pure FSH administration in non-obstructive azoospermic men on testicular sperm retrieval

EUROPEAN JOURNAL OF
OBSTETRICS &
GYNECOLOGY
AND REPRODUCTIVE BIOLOGY

mikroTESE +

pFSH alan



TESE results of 108 azoospermic patients with primary testicular failure

	Rate of sperm detection and [quantity of spermatozoa ^a]		Odds ratio (95% CI)
	Control pts.	pFSH-treated pts.	
Normal spermatogenesis	2/7 (28%) [0.4 (0-1)]	4/9 (44%) [1.0 (0-2)]*	2 (0.24-16.36)
Hypospermatogenesis	4/16 (25%) [1.0 (0-2)]	13/20 (65%) [1.6 (0-2)]*	5.57 (1.30-23.93)
	3/8 (37%) [0.6 (0-1)]	5/11 (45%) [1.2 (0-2)]*	1.39 (0.22-8.92)
	6/14 (42%) [1.2 (0-2)]	18/23 (78%) [1.7 (0-2)]*	4.80 (1.13-20.46)
	15/45 (33%) [0.8]	40/63 (64%) [1.3]	3.48 (1.56-7.78)

Comparison of the sperm retrieval rates and the average sperm quantity values between control and pFSH-administered groups in each histopathological typing are seen.

^a (0) no spermatozoa in each microscopic field; (1) a single spermatozoon either occasionally or in each microscopic field; (2) more than one sperm cell in each field.

* $P < 0.05$.

TESE



FSH	LH	T	E
↓	↓	↓	

HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZİM

KLOMEN
1x1/g

hCG 1500-5000 IU
2-3xhft

max 2 ay

TESTOSTERON ↑

rFSH/HMG 75-150
IU 3-7xhft

Ejakulat +

↓
ICSI

Ejakulat -

↓
mTESE

max 6 ay

TESE



FSH	LH	T	E
↑	↑	↓	↓

PRİMER TESTİKÜLER YETMEZLİK

TESTOSTERON

**TESTOJEL
NEBİDO
SUSTANON**

FSH

Ejakulat +

ICSI

max 6 ay

Ejakulat -

mTESE

TESE results of 108 azoospermic patients with primary testicular failure

	Rate of sperm detection and [quantity of spermatozoa [†]]		Odds ratio (95% CI)
	Control pts.	pFSH-treated pts.	
Sertoli cell-only	2/7 (28%) [0.4 (0-1)]	4/9 (44%) [1.0 (0-2)]	2 (0.24-16.26)
Focal spermatogenesis	4/16 (25%) [1.0 (0-2)]	13/20 (65%) [1.6 (0-2)]	5.57 (1.30-23.93)
Maturation arrest	3/8 (37%) [0.6 (0-1)]	5/11 (45%) [1.2 (0-2)]	1.39 (0.22-8.92)
Hypospermatogenesis	6/14 (42%) [1.2 (0-2)]	18/23 (78%) [1.7 (0-2)]	4.80 (1.13-20.46)
Total	15/45 (33%) [0.8]	40/63 (64%) [1.3]	3.48 (1.56-7.78)

Comparison of the sperm retrieval rates and the average sperm quantity values between control and pFSH-administered groups in each histopathological typing are seen.

Üriner hFSH (urofollitropin) FSH	Fostimon im/sc flk	75 IU 150 IU	55.87 TL 113.32 TL	75 IU başına 55.87 TL 56.66 TL
rFSH (follitropin alfa/beta) FSH	Gonal-F flk	75 IU 450 IU 1050 IU	79.23 TL 502.19 TL 966.69 TL	79.23 TL 83.69 TL 69.04 TL
	Puregon sc kartuş	300 IU 600 IU 900 IU	270.32 TL 517.13 TL 860.65 TL	67.55 TL 64.64 TL 71.72 TL
Üriner hMG+hCG (menotropin) FSH	Menogon, Merional im,sc flk	75 IU 150 IU	178.44 TL	Yok 89.22 TL
	Menopur im, sc amp	75 IU Multidoz 600 IU Multidoz 1200 IU	178.44 TL 503.06 TL	Yok 22.3 TL 31.44 TL
Üriner hCG LH	Pregnyl flk	1500 IU 5000 IU	54.08 TL 27.34 TL	1500 IU başına 54.08 TL 27.34 IU
	Choragon flk	5000 IU	42.62 TL	42.62 TL
	Choriomon flk	2000 IU 5000 IU	23.55 TL 53.08 TL	23.55 TL 53.08 TL
r-hHCG (koryogonadotropin alfa) LH	Ovitrelle 250mcg/ml	250mcg = 6500 IU	87.69 TL	87.69 TL
rLH (lutropin alfa; r-hLH) LH	Luveris-75 sc flk	75 IU	86.07 TL	86.07 TL

EAU 2017'de çıkarıldı

Recommendation for obstructive azoospermia	GR
In azoospermia caused by epididymal obstruction, scrotal exploration with microsurgical epididymal sperm aspiration and cryopreservation of spermatozoa should be performed. Microsurgical reconstruction should be performed, if applicable. Results of reconstructive microsurgery depend on the cause and location of the obstruction, and the surgeon's expertise.	B
In azoospermia caused by epididymal obstruction, reconstructive procedures can include tubulovastomy.	B
Sperm retrieval techniques, such as MESA, TESE, and PESA, should be used additionally. These methods should be applied only, when cryostorage of the material obtained is available.	B

2015

Recommendations	GR
Perform microsurgical vasovasostomy or tubulovasostomy for azoospermia caused by vasal or epididymal obstruction.	B
Use sperm retrieval techniques, such as microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA), TESE, and percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA) only when cryostorage of the material obtained is available.	B

2017

2017'de bu zorunluluk kaldırılmıştır

Klinefelter Sendromu Tanılı Olgularda TESE Öncesi Aromataz İnhibitörleri

▶ Azospermik erkeklerin yaklaşık %11'inde gözlenen Klinefelter sendromu tanılı olgularda geçmiş deneyime göre TESE başarısı %30 oranında bildirilmektedir.

Ref.	Mean age (yr)	Mean FSH (IU/liter)	No. of TESE procedures	Successful sperm retrievals (%)	Clinical pregnancies
Friedler <i>et al.</i> (10)	28.7	38.3	12	5 (41.7)	4 of 10 cycles
Levron <i>et al.</i> (11)	Not reported	26.1	20	8 (40.0)	4 of 8 cycles
Vernaev <i>et al.</i> (15)	29.5	31.2	50	24 (48)	Not reported
Present series	32.8	33.2	54	39 (72)	22 of 39 cycles
Totals	37.6	32.2	136	77 (56)	30 of 57 cycles

Klinefelter sendromu



Uzun boy

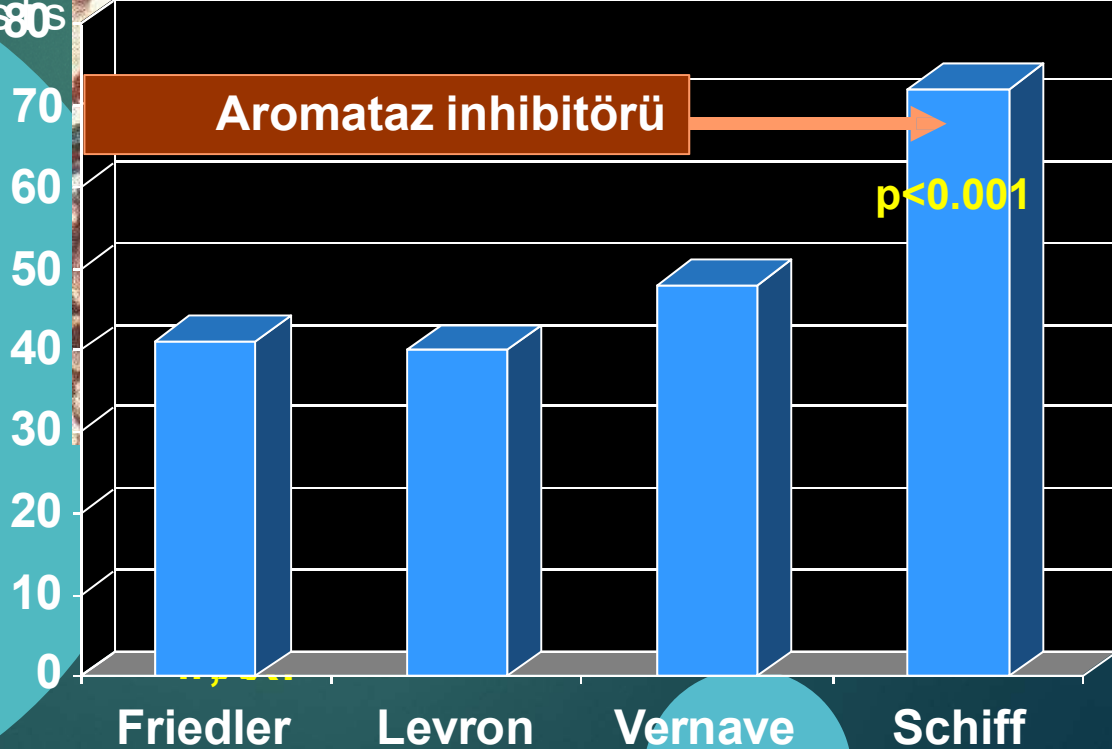
Jinekomas

Küçük, sert testis

TESE ile sperm bulma

1/1000
ve 46,XY/47,XXY mozaik

Histologic pattern	No.	Successful retrieval (%)
Sertoli cell only	34	24 (71)
Leydig cell hyperplasia	9	3 (33)
Focal hypospermatogenesis	3	2 (67)
Maturation arrest	1	0 (0)
Unknown histology	7	6 (86)



TESE & Hormon kullanımı

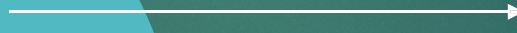
Rasyonel Yaklaşım

Hipogonadotropik Hipogonadizm



Replasman Tedavisi

Klinefelter Sendromu



Aromataz İnhibitörleri

Azospermi-Varikozel

- ▶ Azospermi tanısı alan erkeklerde yaklaşık %5-10 arasında varikozel birlikteliği saptanmaktadır.
- ▶ Klinik olarak palpe edilen varikozelli erkeklerde genetik açıdan negatif bir bulgu yoksa mikroskopik varikozelektomi önerilmektedir.

Varicocele Repair in Patients With Nonobstructive Azoospermia: A Meta-Analysis

John W. Weedın,*† Mohit Khera‡ and Larry I. Lipshultz§

From the Scott Department of Urology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Cerrahi sonrası ejakülatta canlı sperm bulma %39 ve %6 hamilelik oranı bulunmuştur.

Varikozel-NOA başarısını öngörme

References	Timing of Biopsy Relative to Varicocele Repair	Biopsy Technique	Histopathology	No. Varicocele Repair	No. Sperm in Postop Ejaculate	% Successful	p Value
Matthews et al ⁹	Before repair	Not available	SCO	3	0	0	0.02*
			MA	3	3	100	
			HS	4	4	100	
Kim et al ¹⁰	Time of repair	Unilat	SCO	3	0	0	0.23*
			MA	13	5	39	
			HS	18	10	56	
Kadioglu et al ¹¹	Time of repair	Unilat	SCO	5	0	0	0.34*
			MA	14	3	21	
			HS	5	2	40	
Cakan and Altug ¹²	Before or at time of repair	Bilat	SCO	5	0	0	0.39*
			MA	3	1	33	
			HS	5	2	40	
Esteves and Glina ¹⁴	Time of repair	Bilat	SCO	6	0	0	0.01*
			MA	5	3	60	
			HS	6	5	83	
Poulakis et al ¹⁶	Time of repair	Unilat	SCO	2	0	0	0.75*
			MA	5	2	40	
			HS	5	3	60	
Pasqualotto et al ¹⁷	Time of repair	Bilat	SCO	10	4	40	0.75*
			MA	8	3	38	
			HS	9	2	22	
Lee et al ¹⁹	Time of repair	Unilat	SCO	10	1	10	0.03*
			MA	6	4	67	
			HS	3	2	67	

İkinci TESE öncesi ne kadar süre beklenmeli?

TESE sonrası;

- ▶ Hematom
- ▶ Enfeksiyon
- ▶ Vasküler hasara bağlı devaskülarizasyon
- ▶ İntratestiküler fibrozis gibi enflamasyona ait bulgular yaklaşık 6 ay içinde gerilediğinden, bu sürenin bir sonraki girişim için dikkate alınması önerilmektedir.

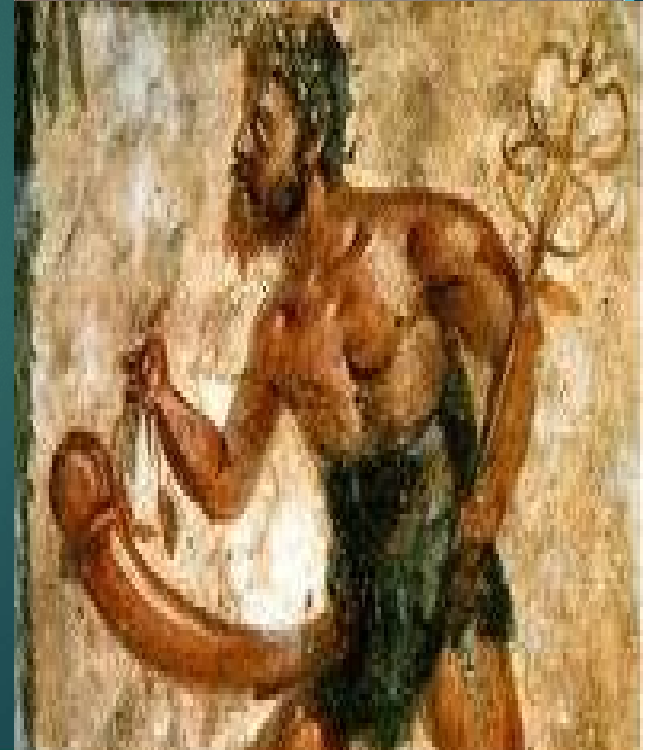
Schlegel et al. Hum Reprod. 1997

The background is a dark teal color. It features several overlapping circles in a lighter teal and blue color. In the top right corner, there is a small red rectangle.

Priapizm

Priapizm

- ▶ Priapizm
 - ▶ Cinsel istek ve uyarı olmaksızın uzamış ereksiyon durumudur
 - ▶ EAU konsensus: Ereksiyon süresi >4 saat = uzamış ereksiyon
- ▶ İlk defa 1845'de Tripe tarafından tanımlanmıştır



Sınıflama

- ▶ Priapizm 3 grupta incelenir,
 - ▶ **İskemik** (veno-oklusif, düşük akımlı)
 - ▶ En sık gözlenen form (80-90%)
 - ▶ Ağrılı ve rijid ereksiyon
 - ▶ Kavernozaal akım yok ya da çok azalmış (kompartman)
 - ▶ **Non-iskemik** (arteriyel, yüksek akımlı)
 - ▶ Genellikle travmaya sekonder
 - ▶ Anormal kavernozaal akım (fistül)
 - ▶ Ağrı genellikle yok, semi rijid ereksiyon
 - ▶ **Stuttering** (tekrarlayan, düşük akımlı)
 - ▶ İskemik priapizmin tekrarlayan formu
 - ▶ Hematolojik hastalıklarla birliktelik
 - ▶ Arada flask periyodların olduğu ağrılı ereksiyon hali

İskemik Priapizm Etiyoloji

- ▶ İdiopatik
- ▶ Hematolojik hastalıklar
 - ▶ orak hücre hastalığı talasemi
- ▶ lösemi
 - ▶ multipl myelom
 - ▶ hiperalimentasyon sırasında yağ embolisi
- ▶ Hemodiyaliz
- ▶ İnfeksiyonlar (toksin vasıtasıyla)
 - ▶ akrep sokması
 - ▶ örümcek ısırığı
 - ▶ Sıtma

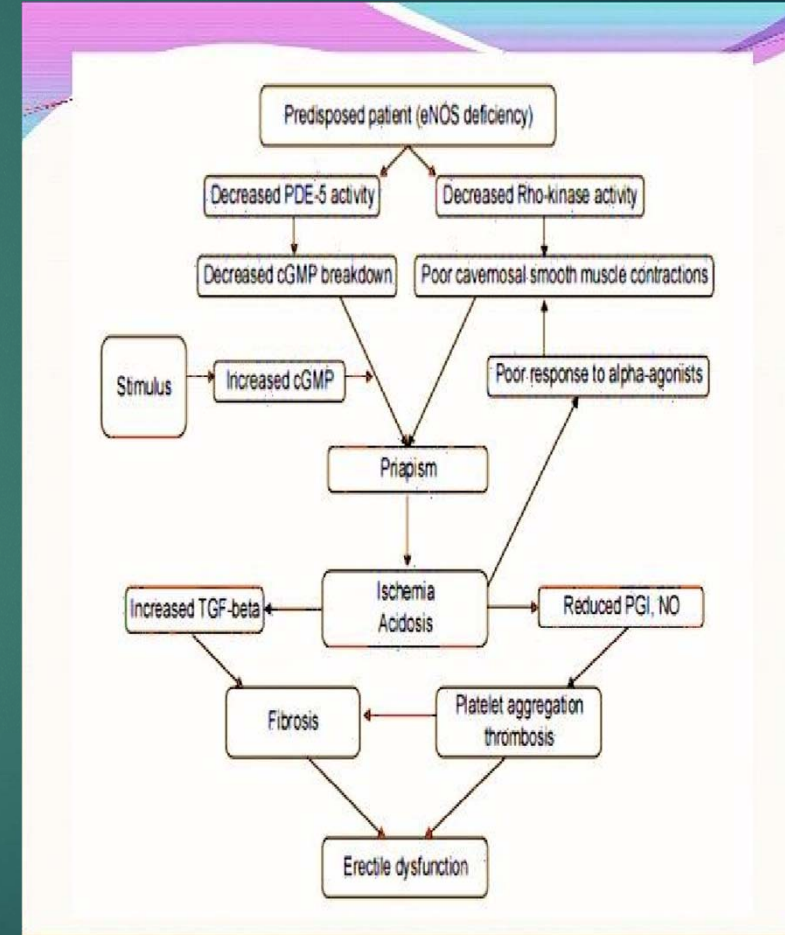
- Metabolik hastalıklar
 - amiloidoz
 - Fabry hastalığı
 - Gut
- Nörojenik hastalıklar
 - Sifiliz
 - spinal kord yaralanması
 - otonomik nöropati
 - lumbardisk herniasyonu
 - beyin tm
 - spinal anestezi...

Etyoloji

- Neoplazmlar (metastatik yada rejyonal infiltrasyon)
 - Prostat
 - üretra
 - testis
 - mesane
 - rektum
 - akciğer
 - böbrek
- İlaçlar
 - PDE5-inhibitörleri?
 - Vazoaktif erektil ajanlar
 - Alfa blokörler
 - Anksiyolitikler
 - Antikoagülanlar
 - Antidepresanlar
 - Hormonlar

Patofizyoloji

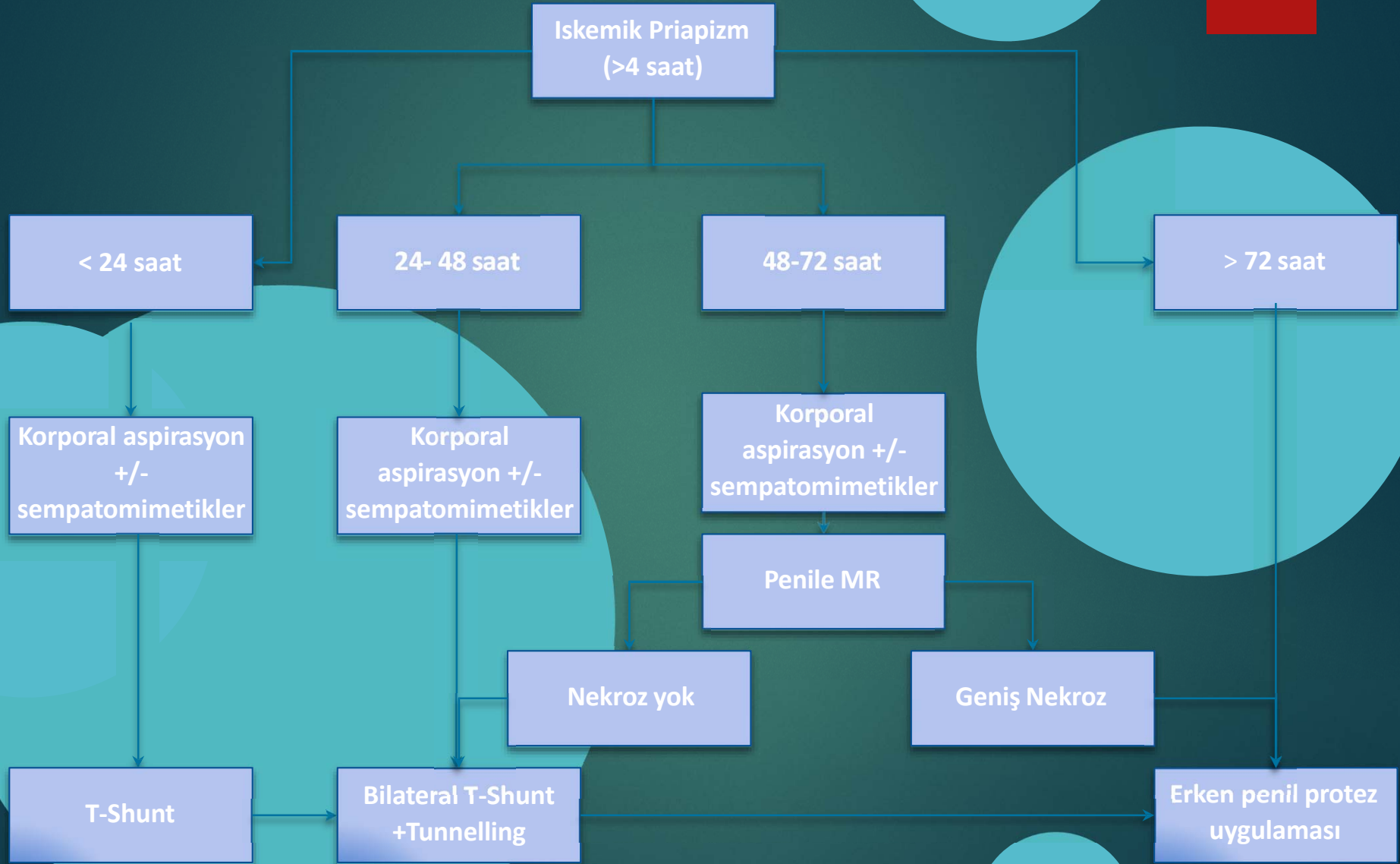
- ▶ eNOS ve RhoA/ROCK salınımında disregülasyon
- ▶ NO biyoyararlanımında bozulma
- ▶ Artmış oksidatif stres



Histopatoloji

- ▶ Tedavi edilmemesi halinde,
 - ▶ **12. saatte:**
 - ▶ korpustalarda interstisyel ödem,
 - ▶ **24. saatte:**
 - ▶ sinüzoidal epitelyum hasarı
 - ▶ bazal membranın ortaya çıkması
 - ▶ trombosit aderensi
 - ▶ **24 saat sonra % 90 erektil disfonksiyon****
 - ▶ **48. saatte:**
 - ▶ sinüzoidal boşluklarda trombuslar bulunur,
 - ▶ düz kas nekrozu ve
 - ▶ fibroblast-benzeri hücreler görülür.

İskemik priapizm yönetimi



Kan Gazı Analizi

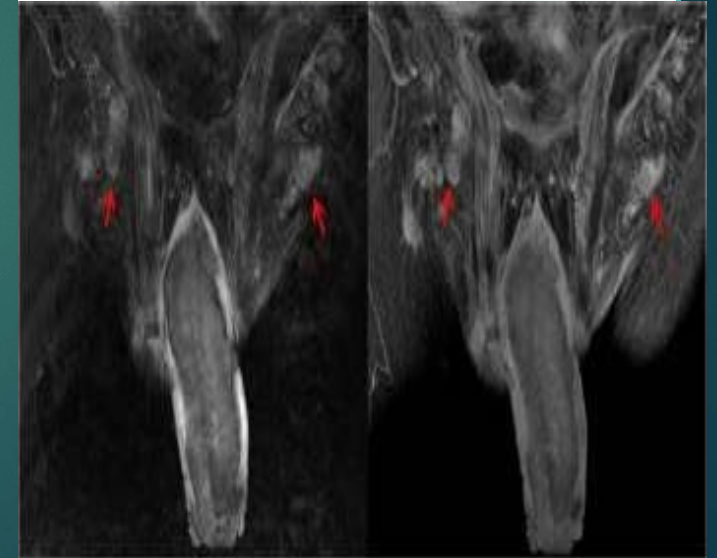
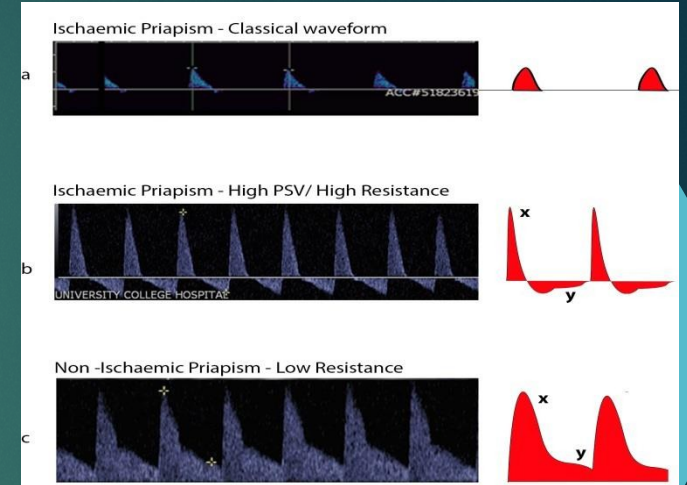
	P_{O_2}	P_{CO_2}	pH
İskemik priapizm	<30	>60	<7.25
Normal arterial kan	>90	<40	7.40
Normal venöz kan	40	50	7.35

$PO_2 > 70 \text{ mmHg}$ ise yüksek akımlı priapizm

$PO_2 < 40 \text{ mmHg}$ ise iskemik priapizm

Görüntüleme

- ▶ Doppler US (penil shaft ve perineal bölge):
 - ▶ Aspirasyondan önce yapılmalı.
 - ▶ İskemik priapizm'de kavernoöz arterde kan akımı yok.
 - ▶ Arteriyal priapizm'de artmış kan akımı.
- ▶ MR:
 - ▶ Tanıdaki rolü tartışmalı?
 - ▶ Korpus kavernozum'un canlılığı,
 - ▶ Penil fibrozis varlığı



EAU Arteryeel Priapism 2014-2015-2016

Recommendations for the treatment of arterial priapism	GR	Recommendations for the treatment of arterial priapism	GR	Recommendations for the treatment of arterial priapism	GR
The management of high-flow priapism is not an emergency and definitive management can therefore be considered	B	The management of high-flow priapism is not an emergency and definitive management can therefore be considered.	B	Because high-flow priapism is not an emergency, perform definitive management at the discretion of the treating physician.	B
Conservative management includes the use of ice applied to the perineum or site-specific perineal compression. It may be successful, particularly in children	C	Conservative management includes the use of ice applied to the perineum or site-specific perineal compression. It may be successful particularly in children.	C	Manage conservatively with the use of ice applied to the perineum or site-specific perineal compression	C
Selective artery embolization, using temporary or permanent substances, is the suggested treatment modality and has high success rates	B	Androgen deprivation therapy may enable closure of the fistula reducing spontaneous and sleep-related erections.		as the first step, especially in children. Use androgen deprivation therapy only in adults.	
The recurrence of arterial priapism following selective artery embolization requires the procedure to be repeated	B	Selective artery embolisation, using temporary or permanent substances, is the suggested treatment modality and has high success rates. No definitive statement can be made on the best substance for embolisation in terms of sexual function preservation.	B	Perform selective artery embolisation, using temporary or permanent substances.	B
The preservation rate of sexual function preservation rates is about 80%. No definitive statement can be made on the best substance for embolization in terms of sexual function preservation	C	The recurrence of arterial priapism following selective artery embolisation requires the procedure to be repeated.	B	Repeat the procedure for the recurrence of arterial priapism following selective artery embolisation.	B
Selective surgical ligation of the fistula should be reserved as a last treatment option when embolization has failed	C	The preservation rate of sexual function is about 80%.	C	Reserve selective surgical ligation of the fistula as a final treatment option when embolisation has failed.	C
		Selective surgical ligation of the fistula should be reserved as a last treatment option when embolisation has failed.	C		

2014

2015

2016

İSKEMİK PRIAPİZMDE TEDAVİ ALGORİTMASI

Figure 2: Treatment of ischaemic priapism

The treatment is sequential and the physician should move on to the next stage if the treatment fails.

Initial conservative measures

- Local anaesthesia of the penis
- Insert wide bore butterfly (16-18G)
- Aspiration cavernosal blood until bright red arterial blood is obtained

Cavernosal irrigation

- Irrigate with 0.90% w/v saline solution

Intracavernosal therapy

- Inject intracavernosal adrenoceptor agonist
- Current first-line therapy is phenylephrine (*) with aliquots of 200 micrograms being injected every 5-10 minutes until detumescence is achieved [Maximum dose of phenylephrine is 1mg within 1 hour(*)]

Surgical therapy

- Surgical shunting
- Consider primary penile implantation if priapism has been present for more than 36 hours

(*) The dose of phenylephrine should be reduced in children. It can result in significant hypertension and should be used with caution in men with cardiovascular disease and monitoring of pulse, blood pressure and electrocardiogram (ECG) is advisable in all patients during administration and for 60 minutes afterwards. Its use is contraindicated in men with a history of cerebro-vascular disease and significant hypertension.

Korporal Aspirasyon

- ▶ Korpus kavernozum drenajı
(irrigasyonlu yada irrigasyonsuz)

% 24- 36* (%30)

- ▶ Sempatomimetik enjeksiyonu
(ICI sonrası aspirasyonsuz)

%58- 77

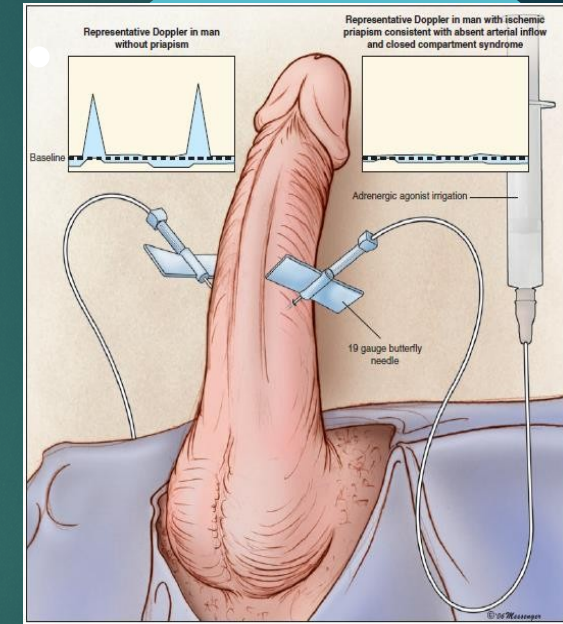
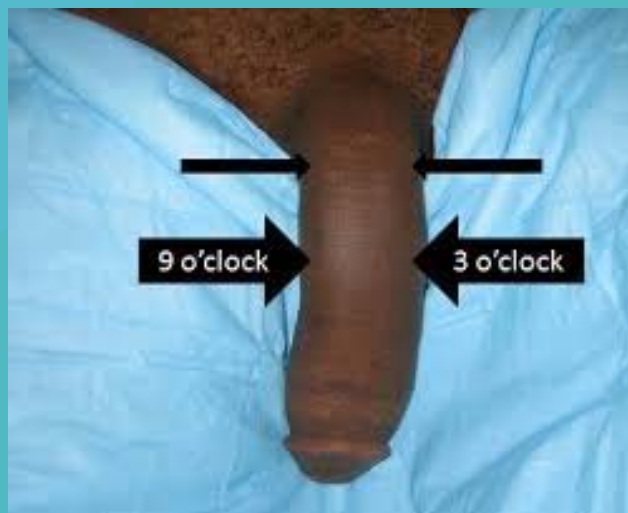
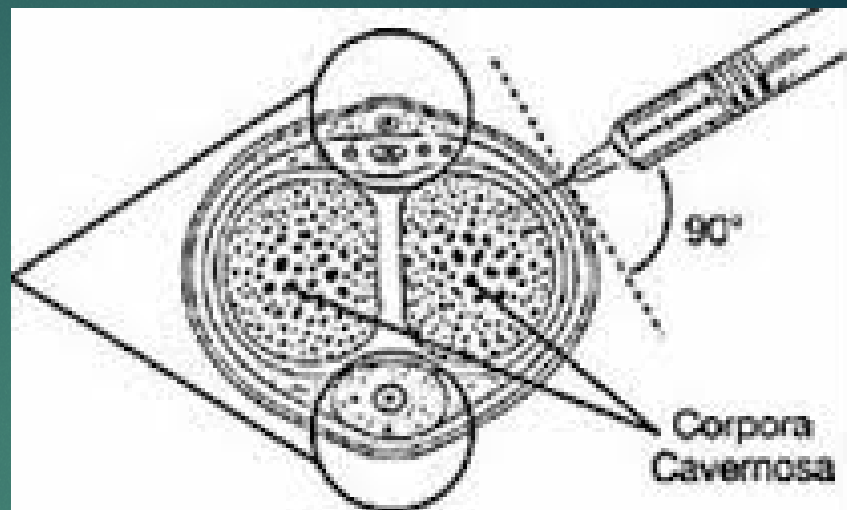
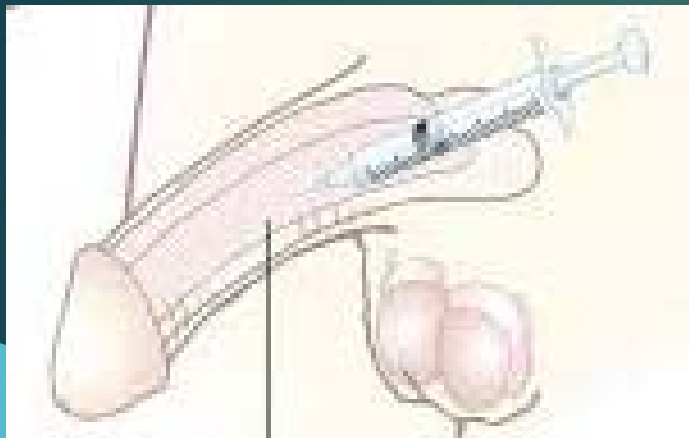


Figure 1 Initial assessment of priapism requires assessment of corporal blood flow by: Inspection of aspirate (color, consistency), corporal blood gas (pH, PO₂, PCO₂) or color Duplex Ultrasound. No Doppler flow is evident in ischemic priapism. (J Sex Med 2006; 3:749-752).

Korporal Aspirasyon



Intrakavernozal sempatomimetikler



İlaç	Doz/kullanım
Fenilefrin	<ul style="list-style-type: none">Her 3-5 dk da 200 µg intrakavernozalMax doz 1 saate 1 mgÇocuklarda ve ciddi kardiovasküler hastalığı olanlarda düşük dozKardiyak yan etkileri (Başağrısı, sersemlik, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi, çarpıntı) sebebiyle uygulama sırasında tansiyon-nabız monitorizasyonu önerilir. (Subaraknoid kanama oluşumu, literatürde bir vaka da bildirilmiştir)
Etilefrin	1-2 ml izotonik içinde 2.5 mg konsantrasyonunda
Metilen mavisi	50-100 mg injeksiyon sonrası 5 dk beklenir, daha sonra aspire edilerek penis'e 5 dk kompres uygulanır
Adrenalin	20 dakikada bir, beş kereye kadar 2 ml 1/100.000 adrenalin solüsyonu . Ülkemizde en sık uygulanan yöntem.
Terbutalin	2.5 saatten uzun süren ereksiyonlarda , vasoaktif ilaç sonrası 5 mg oral olarak kullanılır.

Şant Operasyonları

1. Perkütan distal şantlar (Korporoglanüler)

- ▶ Winter
- ▶ Ebbelohj
- ▶ Lue (T- şant)

2. Açık distal şantlar

- ▶ Al-Ghorab
- ▶ Burnett (Corporal “Snake” Manevrası)

3. Açık proksimal şantlar (Korporospongiosal)

- ▶ Quackels
- ▶ Sacher

4. Ven anastomoz ve şantlar

- ▶ Grayhack (Safenöz)
- ▶ Barry (Superfisyal veya derin dorsal ven)

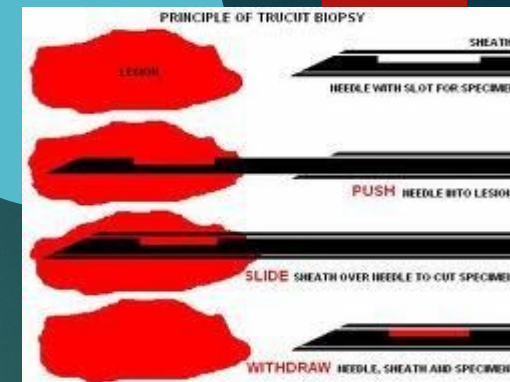
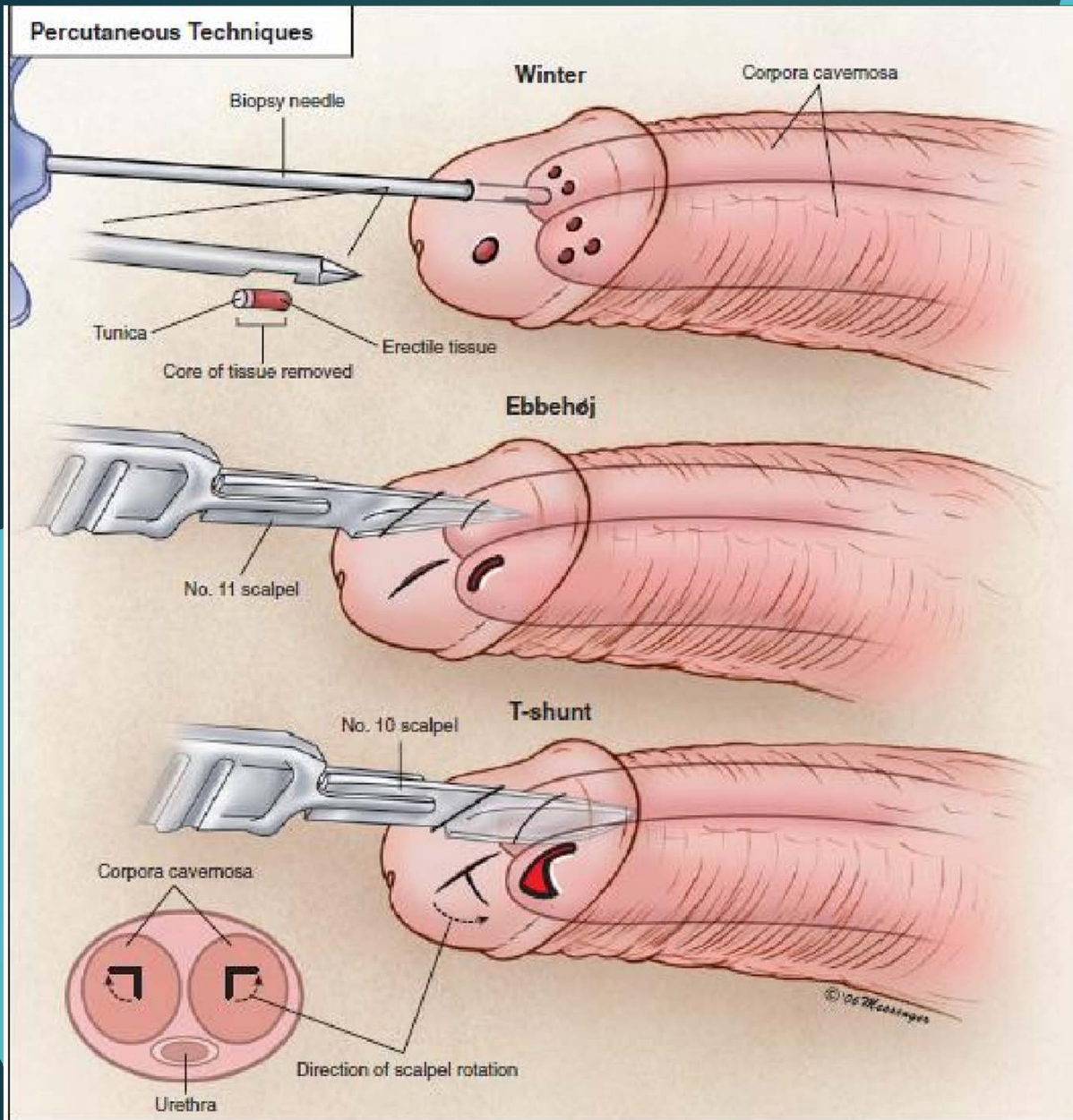


Figure 3 Percutaneous distal corporoglanular shunts may be performed in outpatient setting after penile block. The objective is to create a corpus cavernosum—glans communication for drainage and permit resumption of cavernous arterial inflows. Three surgical options are: Winter, Ebbehøj or T-shunt described by TF Lue. (J Sex Med 2006;3:749–752)

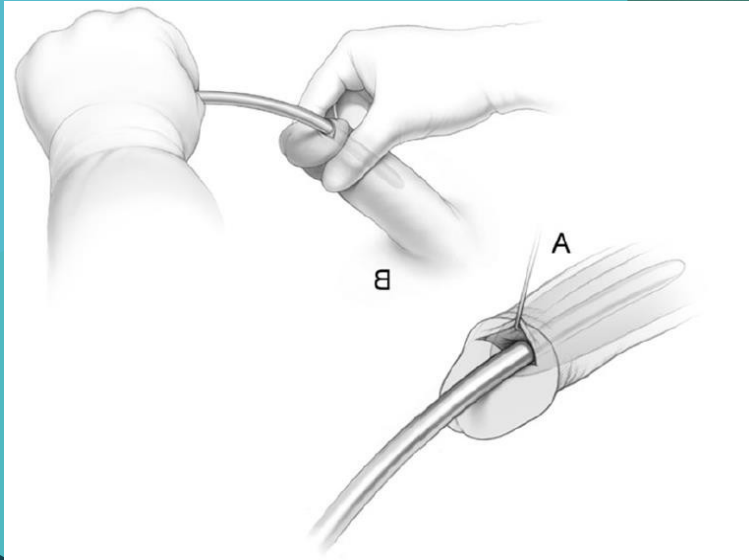
T Shunt Cerrahi Tekniđi

- ▶ No 10 bisturinin glanstan korpus kavernosuma kadar vertikal yerleşimi
- ▶ Üretral yaralanmanın önlenmesi için 4 mm mesafe bırakılması
- ▶ 90° rotasyondan sonra bistüri çıkarılır
- ▶ 50 mm² şant alanı rotasyondan sonra oluşmalıdır.



Korporal Tünel, Ne zaman?

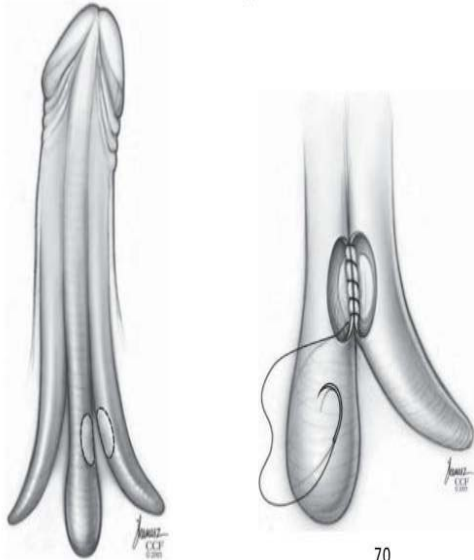
- ▶ 2-3 günden uzun süren priapizmlerde, T-şant sonrası penis hala rijid ise korporal tünel uygulanır.
- ▶ 20 Fr dilatatör ve 7/8 Hegar dilatatör kullanılır.



Proksimal şantlar

- ▶ Proksimal şantlar, distal şant + korporal tünel'in birlikte uygulanmasından sonra önemini kaybetmiştir .

Quackels /Sacher



İskemik priapizmin akut tedavisinde penis protezi uygulanması

- ▶ Komplikasyon oranı düşük
- ▶ Hasta memnuniyeti yüksek
- ▶ Penil kısalma görülmez
- ▶ Teknik olarak daha kolay
- ▶ Geç dönemde fibrozis \uparrow →yüksek infeksiyon riski, peniste belirgin kısalma.

Practical Management of Patients with Priapism

Ates Kadioglu*, Oner Sanli, Murat Celtik, Murat Cakan, Hakan Taskapu, Tolga Akman

Section of Andrology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Turkey

Role of Penile Prosthesis in Priapism: A Review

Amit G. Reddy, Laith M. Alzweri, Andrew T. Gabrielson, Gabriel Leinwand, Wayne J.G. Hellstrom

Department of Urology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, LA, USA

European
Association
of Urology
Guidelines

2018 edition

 European
Association
of Urology

Aspirasyon ve
Sempatomimetik
injeksiyon etkisiz (>1 SAAT)
CERRAHİ

Recommendations	GR
Start management of ischaemic priapism as early as possible (within four to six hours) and follow a stepwise approach.	B
First, decompress the corpora cavernosa by penile aspiration until fresh red blood is obtained.	C
In priapism secondary to intracavernous injections of vasoactive agents, replace blood aspiration with intracavernous injection of a sympathomimetic drug as the first step.	C
In priapism that persists despite aspiration, proceed to the next step, which is intracavernous injection of a sympathomimetic drug.	B
In cases that persist despite aspiration and intracavernous injection of a sympathomimetic drug, repeat these steps several times before considering surgical intervention.	C
Treat ischaemic priapism due to sickle cell anaemia in the same fashion as idiopathic ischaemic priapism. Provide other supportive measures (intravenous hydration, oxygen administration with alkalinisation with bicarbonates, blood exchange transfusions), but do not delay initial treatment to the penis.	B
Proceed to surgical treatment only when blood aspiration and intracavernous injection of sympathomimetic drugs have failed or for priapism events lasting < 72 hours.	C
Perform distal shunt surgical procedures first followed by proximal procedures in case of failure.	C
<u>Discuss the immediate implantation of a penile prosthesis with the patient in cases of priapism presenting > 36 hours after onset, or in cases for which all other interventions have failed.</u>	B

Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation

Evangelos Zacharakis*†, Gulio Garaffa*, Amr A. Raheem*, Andrew N. Christopher*, Asif Muneer* and David J. Ralph*

- N: 95 PİRİAPİZM SONRASI PP
- N: 68 ERKEN DÖNEM (< 7 GÜN) (64 MPP & 4 IPP)
- N: 27 GEÇ DÖNEM (>5 AY) (12 MPP & 15 IPP)

	Group 1 Early, %	Group 2 Delayed, %	P
Penile shortening	3	40	<0.001
Satisfaction	96	60	<0.001
Revision rate	9	27	<0.03

Group	Infection, %	Erosion, %	Penile curvature, %	Malfunction, %
Early	7	0	2	0
Delayed	19	4	0	4

BJU Int 2014; **114**: 576–581

Non-iskemik priapizm

- ▶ Arterio-sinüzoidal fistül
- ▶ Travmaya sekonder
- ▶ Şant cerrahisini takiben izlenebilmektedir.
- ▶ Erektile disfonksiyon ve fibrozis riski azdır.
- ▶ Şantın distalinde kan akımı azaldığı için ED gelişimi oluşabilir.

Tanı

- ▶ Ağrı yoktur.
- ▶ Tümenses hali vardır, tam rijidite yoktur.
- ▶ Aspirasyon kanı açık renktedir.
- ▶ Kan gazları arteriyel özelliktedir.
- ▶ Renkli doppler USG de fistül ve türbülans.
- ▶ MRI küçük penil damarları göstermede yetersiz.
- ▶ Selektif pudental anjiyografi embolizasyon düşünülüyorsa yapılmalı.

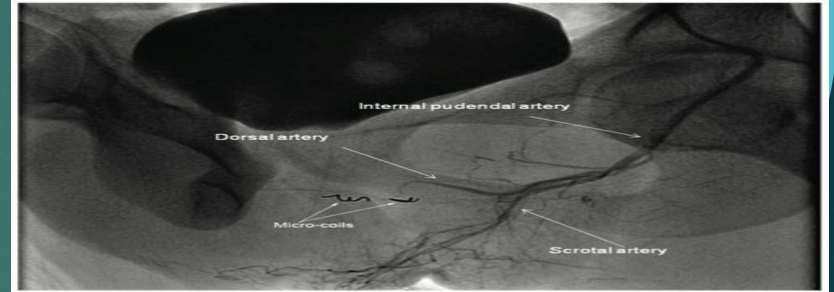
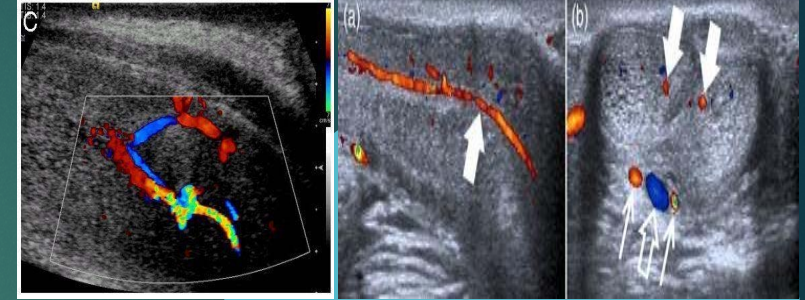
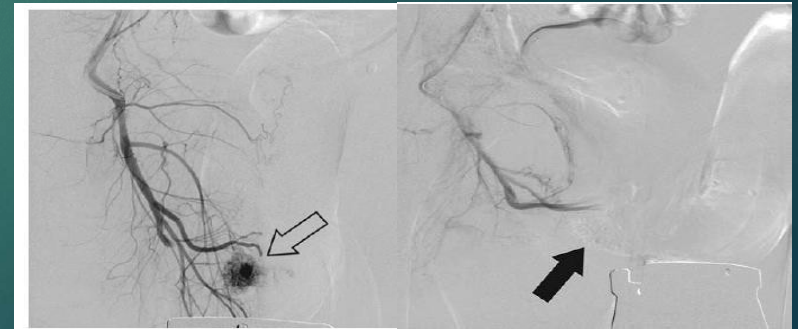


Figure 2. Angiogram showing the presence of microcoils and closure of arterio-venous fistula.



Tedavi

- ▶ Vakalarının 2/3'ü kendiliğinden geçmektedir
- ▶ **Kavernozal aspirasyon ve alfa adrenerjik agonist kontrendikedir.**
- ▶ Yatak istirahati, buz uygulaması ve arterio-sinuzoidal fistül trombozu uygulanabilir.
- ▶ **Altın standart tedavi anjiyografi ve süper-selektif embolizasyondur**
- ▶ Alternatif olarak kavernoza arter oklüzyonu yapılabilmektedir
- ▶ Açık cerrahi sonrası erektil disfonksiyon oranı %50 civarında olduğundan diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu durumlarda uygulanmalıdır.

EAU Arteryeel Priapism 2018

Recommendations	GR
Because high-flow priapism is not an emergency , perform definitive management at the discretion of the treating physician.	B
Manage conservatively with the use of ice applied to the perineum or site-specific perineal compression as the first step, especially in children. Use androgen deprivation therapy only in adults.	C
Perform selective artery embolisation , using temporary or permanent substances.	B
Repeat the procedure for the recurrence of arterial priapism following selective artery embolisation.	B
Reserve selective surgical ligation of the fistula as a final treatment option when embolisation has failed.	C

Stuttering priapizm

- ▶ Stuttering priapizm varlığında tekrarlayan ağrılı ereksiyonlar ve aralarda tamamen detümesans izlenmektedir
- ▶ Priapizm atakları genellikle kendiliğinden geçmekte ve yaklaşık olarak 3 saat sürebilmektedir.
- ▶ Genellikle geceleri meydana gelmekte ve cinsel aktivite ile birlikte görülme olasılığı da artmaktadır.
- ▶ Stuttering priapizm orak hücreli anemisi (OHA) olan hastalarda daha sık izlenmektedir.
- ▶ OHA tanısı olan hastaların %25-40'ında priapizm

Tedavi

- ▶ Stuttering priapizmin tedavisindeki amaç akut atakların acil tedavisi ile birlikte sonraki atakların engellenmesidir
- ▶ Epizotları önlemek için birçok medikasyon bildirilmiş, ancak literatür oldukça zayıftır.

Randomized Controlled Trial of Sildenafil for Preventing Recurrent Ischemic Priapism in Sickle

Cell Disease

Arthur L. Burnett, MD, MBA¹, Uzoma A. Anele, MD¹, Irene N. Trueheart, RN¹, John J. Strouse, MD,

PhD², James F. Casella, MD²

1. The James Buchanan Brady Urological Institute and Department of Urology, The Johns Hopkins

Sildenafil Citrate-Restored eNOS and PDE5 Regulation in Sickle Cell Mouse Penis Prevents Priapism Via Control of Oxidative/Nitrosative Stress

Trinity J. Bivalacqua^{1*}, Biljana Musicki^{1*}, Lewis L. Hsu^{2,3}, Dan E. Berkowitz⁴, Hunter C. Champion⁵, Arthur L. Burnett^{1*}

¹The James Buchanan Brady Urological Institute, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, United States of America, ²Vascular Medicine Branch, National Heart Lung Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, United States of America, ³Department of Pediatrics, University of Illinois, Chicago, Illinois, United States of America, ⁴Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, and Biomedical Engineering, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, United States of America, ⁵Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, United States of America

Profilaksi-1

- ▶ Alfa adrenerjik agonistler
 - ▶ Pseudoefedrin en sık kullanılan oral ajandır.
 - ▶ Etilefrin oral 50-100 mg/ gün. Yanıt oranı % 72.



- ▶ Hormonal manipölasyonlar
 - ▶ GnRH agonist/antagonist: En etkili tedavi.
 - ▶ Antiandrojen
 - ▶ Östrojen
 - ▶ Ketokonazol
 - ▶ 5-alfa-redüktaz-inhibitörleri
 - ▶ Tedavi süresi konusu tartışmalı

- ▶ Digoxin
 - ▶ 0.25-0.5 mg/gün
 - ▶ Düz kas tonusunu ayarlar
- ▶ Terbutalin
 - ▶ Beta agonist
 - ▶ Düz kas relaksanı
 - ▶ Etkinliği % 36-42
- ▶ Gabapentin
 - ▶ Antikonvüsan, anksiyolitik, antiepileptik
 - ▶ Ca kanal blokeri
 - ▶ T ve FSH düzeyini düşürür.
 - ▶ Anorgazmi yapar.

- ▶ Baklofen
 - ▶ GABA derivativesidir.
 - ▶ Kas gevşeticisidir.
 - ▶ Oral formu zayıf etkilidir.
 - ▶ İntratekal şekli daha etkilidir.
- ▶ Hidroksiüre
 - ▶ DNA sentez inhibitörüdür.
 - ▶ Orak hücreleri S fazında durdurur.

▶ PDE5-I

- ▶ Düşük günlük doz
- ▶ Akut faz döneminde kontrendike
- ▶ Akut tedaviden 1 hafta sonra başlanmalı.
- ▶ İntrakavernozal injeksiyon
 - ▶ Oral tedavilerin başarısızlığında başlanılmalı.
 - ▶ En sık Fenilefrin ve etilefrin kullanılmaktadır.
 - ▶ Self enjeksiyon öğretilmeli
- ▶ Doku plazminojen aktivatörü (TPA)
 - ▶ Fibrinolitik özelliği var.
 - ▶ Tedaviye dirençli olgularda intrakavernozal tek doz başarılı olabilir.
 - ▶ Orta derecede kanama riski taşımaktadır.

EAU Stuttering Priapism 2014-2016

Recommendations for the treatment of stuttering priapism	GR
The primary goal in the management of patients with stuttering priapism is the prevention of future episodes, which can generally be achieved pharmacologically. The management of each acute episode is similar to that for ischaemic priapism	B
Hormonal therapies (mainly gonadotropin-receptor hormone agonists or antagonists) and/or antiandrogens may be used for the prevention of future episodes. They should not be used before sexual maturation is reached	C
Phosphodiesterase type 5 inhibitors have a paradoxical effect in alleviating and preventing stuttering priapism, mainly in patients with idiopathic and sickle cell disease associated priapism. Treatment should be initiated only when the penis is in its flaccid state	C
Other systemic drugs (digoxin, alpha-adrenergic agonists, baclofen, gabapentin, terbutaline) can be considered, but data are even more limited	C
Intracavernosal self-injections at home of sympathomimetic drugs can be considered for the treatment of acute episodes on an interim basis until ischaemic priapism has been alleviated	C

Recommendations for the treatment of stuttering priapism	GR
Manage each acute episode similar to that for ischaemic priapism.	B
Use hormonal therapies (mainly GnRH agonists or antagonists) and/or antiandrogens for the prevention of future episodes in patients with frequent relapses. Do not use them before sexual maturation is reached.	C
Initiate treatment with PDE5Is only when the penis is in its flaccid state.	C
Use digoxin, α -adrenergic agonists, baclofen, gabapentin or terbutaline) only in patients with very frequent and uncontrolled relapses.	C
Use intracavernosal self-injections at home of sympathomimetic drugs for the treatment of acute episodes on an interim basis until ischaemic priapism has been alleviated.	C

GnRH = gonadotropin-receptor hormone
PDE5Is = phosphodiesterase type 5 inhibitors