

Erkek İnfertilitesinde Değerlendirme, Medikal ve Cerrahi Tedavi

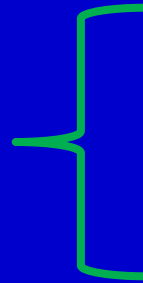
Prof. Dr. Selahittin Çayan



İnfertilite prevalansı: % 15

Primer: % 90

Sekonder: % 10



Erkek: % 20-30

Kadın: % 30-40

Beraber: % 30-40

Açıklanamayan: % 10

Erkek partnerin değerlendirilmesi:

- ⌘ İnfertilitenin düzeltilebilir patolojilerinin saptanması ve tedavisi
- ⌘ İnfertilite ile görülebilen hayatı tehdit edici hastalıklarının tanınması ve tedavisi
- ⌘ ÜYTY gereksinimi azaltmak- maliyetin düşürülmesi
- ⌘ ÜYTY ile çocuklara geçebilecek genetik geçişli patolojilerin saptanması ve çiftlerin bilgilendirilmesi

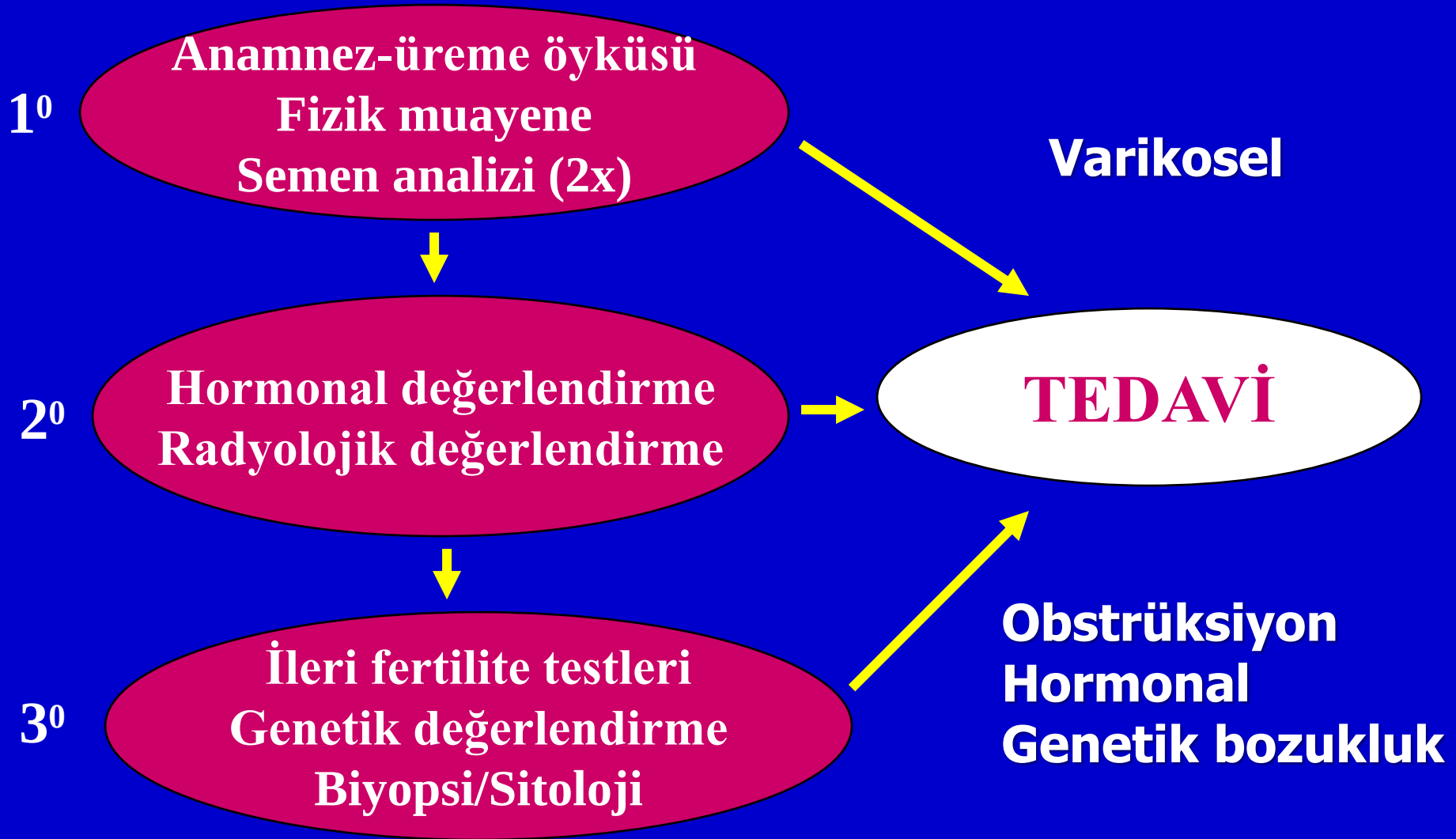
Erkek infertilitesi nedenleri (n: 10.469)

Idiopathic male infertility	31 %
Maldescended testes	7.8 %
Urogenital infection	8.0 %
Disturbances of semen deposition and sexual factors	5.9 %
General and systemic disease	3.1 %
Varicocele	15.6 %
Hypogonadism	8.9 %
Immunological factors	4.5 %
Obstructions	1.7 %
Other abnormalities	5.5 %

Nieschlag E, Behre HM. Andrology (Eds), Male reproductive health and dysfunction, 2nd Ed. Springer Verlag, Berlin, Chapter 5, pp.83-87.



Erkekte Üreme Potansiyelini Değerlendirme



Prognostik faktörler

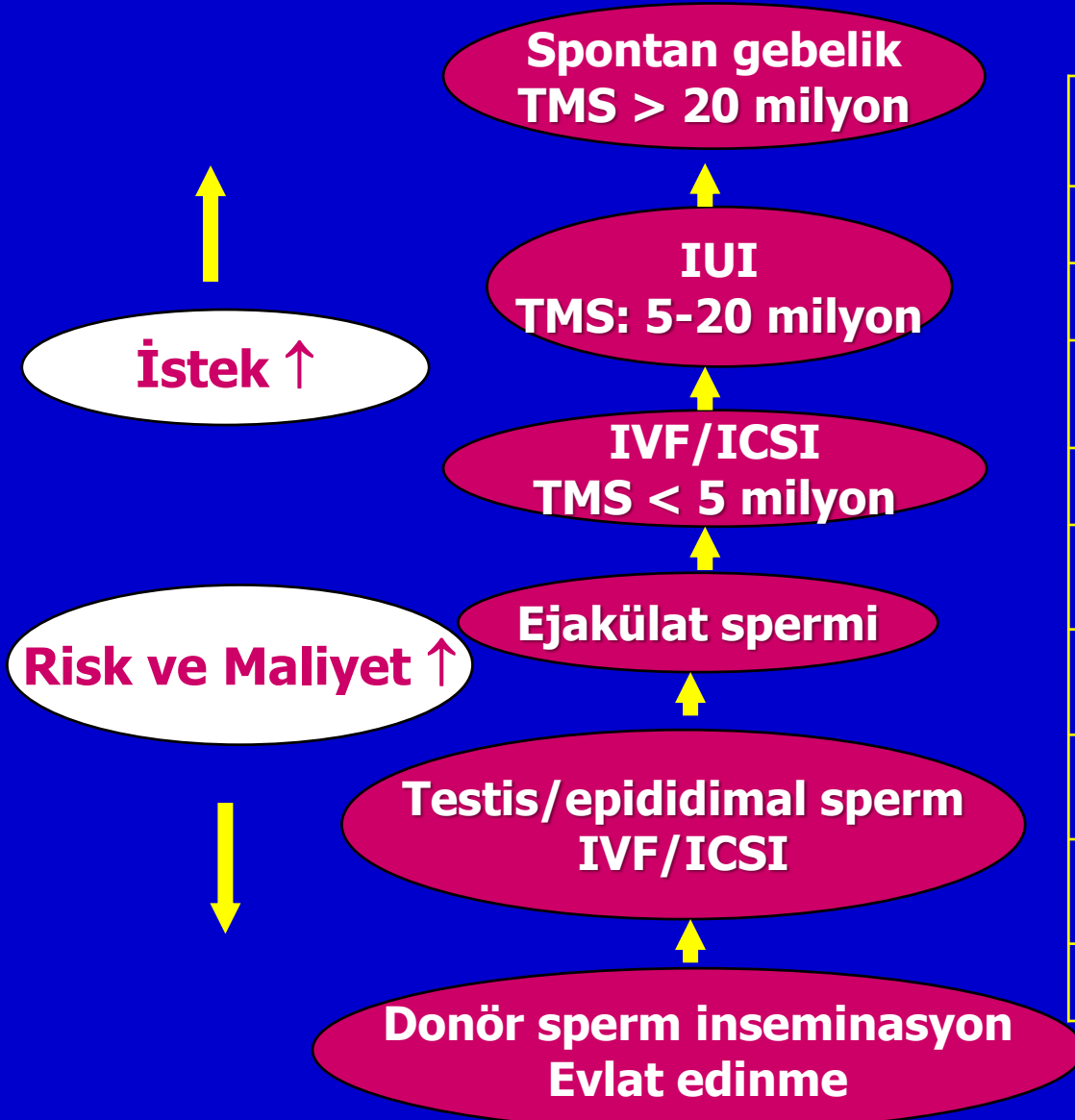
İnfertilite süresi (<4 yıl)

Primer ya da sekonder infertilite olması

Semen analizi sonuçları (>5 milyon/ml)

Partnerin fertilite potansiyeli (<37 yaş)

İnfertil Erkeklerde Fertilite Potansiyeli



Semen analizi	Normal referans değerleri
Ejakülat volümü	> 1.5 ml
Sperm sayısı	> 15 milyon/ml.
Total sperm sayısı	> 39 milyon/ejakülat
Motilite	> % 40
İleri motilite (a+b)	> % 32
Normal morfoloji (Kruger)	> % 4
Vitalite (canlı sperm)	> % 58
Peroksidaz + lökosit	< 1 milyon/ml.
pH	≥ 7.2

WHO 2010 Kılavuzu

Ejakülat hacmi (1.5 ml <)

Ejakülat kaynağı

- ♂ Seminal vezikül: % 60-70
- ♂ Prostat: % 20-30
- ♂ Diğer: % 10
 - ♂ Epididim
 - ♂ Vaz deferens
 - ♂ Periuretral bez

Düşük ejakülat volümü (< 1.5 ml.)

- ♂ Toplama sorunu
- ♂ Düşük testosteron düzeyi
- ♂ Ejakülatör kanal patolojileri
 - ♂ Kist, taş, agenezi
- ♂ Vaz deferens agenezisi
- ♂ Prostat kanseri

Sperm sayısı (> 15 milyon/ml)

♂ Azoospermi

- ♂ Ejakülatta sperm yokluğu

♂ Santrifüj

- ♂ Ejakülat- 3000 hız/dak., 15 dk.

♂ Azoospermi nedenleri

- ♂ Obstrüksiyon
- ♂ Primer testiküler yetmezlik
- ♂ Hipogonadotropik hipogonadizm
- ♂ Varikozel
- ♂ Gonadotoksinler

♂ Oligospermi

- ♂ 5 milyon < Sperm sayısı < 15 milyon

♂ Ağır oligospermi

- ♂ Sperm sayısı < 5 milyon

♂ Oligospermi nedenleri:

- ♂ Primer testiküler yetmezlik
- ♂ Hipogonadotropik hipogonadizm
- ♂ Varikozel
- ♂ Gonadotoksinler
- ♂ Ejak. kanal obst. (Parsiyel)
- ♂ Endokrin nedenler
 - ♂ Hiperprolaktinemi, tiroid hast.

- ♂ **Oligo-astenospermi nedenleri:**
(Sperm sayısı < 15 milyon, Motilite < % 40)
 - ♂ Primer testiküler yetmezlik
 - ♂ Hipogonadotropik hipogonadizm
 - ♂ Varikosel, Gonadotoksinlere maruz kalınım
 - ♂ Ejakülator kanal obstrüksiyonu (Parsiyel)
 - ♂ İdyopatik, Endokrin nedenler (Hiperpr, tiroid hast.)

İzole Astenospermi (Motilite < % 40):

- ♂ İmmunolojik-infeksiyon varlığı, Uzamış abstinens
- ♂ Spermatozoa yapı bozukluğu
 - ♂ İmmotil silia sendromu
 - ♂ Primer siliyer diskenezi
- ♂ Parsiyel ejakülator kanal obstrüksiyonu
- ♂ Kullanılan ilaçlar-gonadotoksinler, Varikosel
- ♂ Serbest oksijen radikalleri

Hormonal değerlendirme

- ✎ Sperm sayısı < 5-10 milyon/ml.
- ✎ Cinsel fonksiyon bozukluğu (ED, libido kaybı)
- ✎ Endokrinopatiyi düşündürecek klinik bulgular varlığı
- ✎ **Başlangıç tetkikleri:** FSH, total testosteron
- ✎ **İleri tetkikler:** Serbest testosteron, Prolaktin, LH

Klinik durumlar	FSH	LH	Testosteron	Prolaktin
Normal spermatogenez	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipogonadotropik hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
Spermatogenez bozukluğu	Yüksek	Normal	Normal	Normal
Total testiküler yetmezlik	Yüksek	Yüksek	Düşük	Normal
Prolaktin salgılayan hipofiz tümörü	Normal/Düşük	Normal/Düşük	Düşük	Yüksek

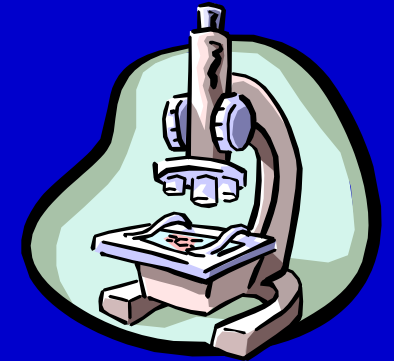
Retrograd Ejakülasyon

Tanı:

- İdrar santrifüjü: 3000 rpm- 10-15 dak. (400x)
 - Azoospermi: Santrifüjde sperm (+)
 - Oligospermi: Santrifüjde > % 5 TMS

Değerlendirme endikasyonları:

- Ejakulat volümü <1.5 ml.
- Diyabet
- Geçirilmiş pelvik cerrahiler

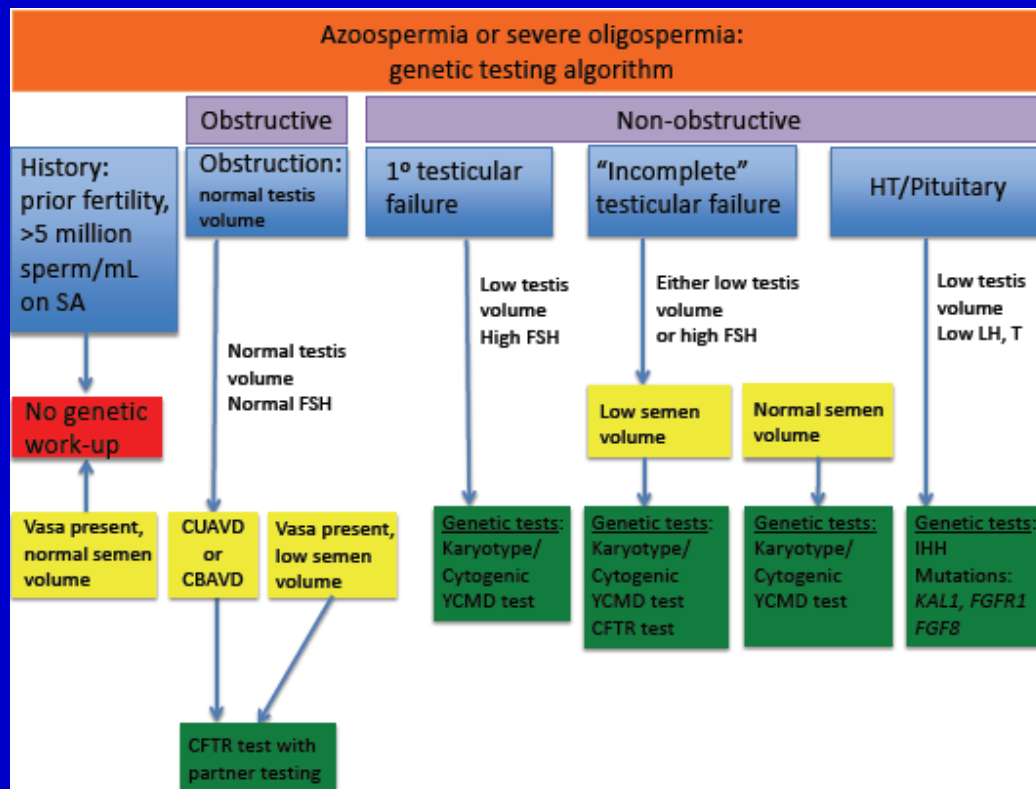


Tedavi:

- Alfa-adrenerjik agonistler
 - Jenerik: Disophrol, Sudafed 100-240 mg/gün
- Anti-kolinerjikler
 - İmipramin 100 mg/gün (Jenerik: Tofranil 25, 50 mg)

Genetik inceleme

- **Karyotip bozukluğu (% 2-15)**
47XXY, 47 XYY
- **Y kromozom mikrolelesyonları (% 6-8)**
 - ♂ AZFa, AZFb, AZFc
- **Kistik fibroz gen mutasyonları**
 - ♂ Konjenital bilateral vaz deferens agenezisi



Wosnitzer MS,
Trans Androl Urol, 2014

Olgu

- **39 yaş erkek, 37 yaş kadın, primer infertilite (3 yıldır)**
- **Erkek fizik muayene:**
Testis volümleri: 14 ml./14 ml. Normal kıvam
Varikozel (-), Ek patoloji (-)
- **Semen analizi:**
Ejakülat volümü: 3.2 ml.
Sperm sayısı: 6 milyon/ml.
Motilite: % 26 (a+b)
Toplam motil sperm sayısı: 5 milyon
- **Toplam motil sperm sayısı:**
$$\frac{\text{Ejakülat volümü} \times \text{Motilite (a+b) (\%)} \times \text{Sperm sayısı}}{100}$$

Olgu

- **Ek değerlendirme ?**
- **Hormonal değerlendirme**
 - Sperm sayısı <5-10 milyon varlığında (Başlangıç tetkik: FSH, testosteron → LH, prolaktin (Testosteron↓ varlığında))
- **Radyolojik değerlendirme**
 - Obstrüksiyon varlığında!
- **Genetik testler**
 - Sperm sayısı <5 milyon varlığında
- **Kadın değerlendirmesi ?**
 - Her olguda gerekli

Olgu

- **Erkek serum hormon değerleri:**
FSH: 12 mIU/ml. (N: 3-8)
Testosteron: 4 ng/ml. (N: 3-9)
- **Kadın: Menstrüel siklus düzenli /28 gün**
 - FSH: 8 mIU/ml.
- **ÖZET**
39 yaş erkek, 37 yaş kadın
Toplam Motil Sperm sayısı: 5 milyon
Erkek: Düzeltilebilir patoloji (-)
Kadın: Normal değerlendirme

Yaklaşım

A. İzlem-Bekleme

3 yıldan itibaren spontan gebelik beklentisi gerçekçi değildir.

B. Ampirik medikal tedavi (3-6 ay)

(Aromataz inh, tamoksifen vs.)

Kılavuzlar eşliğinde ampirik tedavinin yeri yoktur.

C. IUI (3-4 siklus)

TMS 5 milyon ile gebelik şansı % 0-5.

D. IVF (sadece)

Sadece IVF günümüzde artık kabul görmüyor.

E. ICSI (direkt)

Bu olguda ICSI endikasyonu vardır.

Fertilitede Prognostik Faktörler

İnfertilite süresi

Semen analizi bulguları

Kadın yaşı

Kadın fertilite durumu

Spontan gebelik

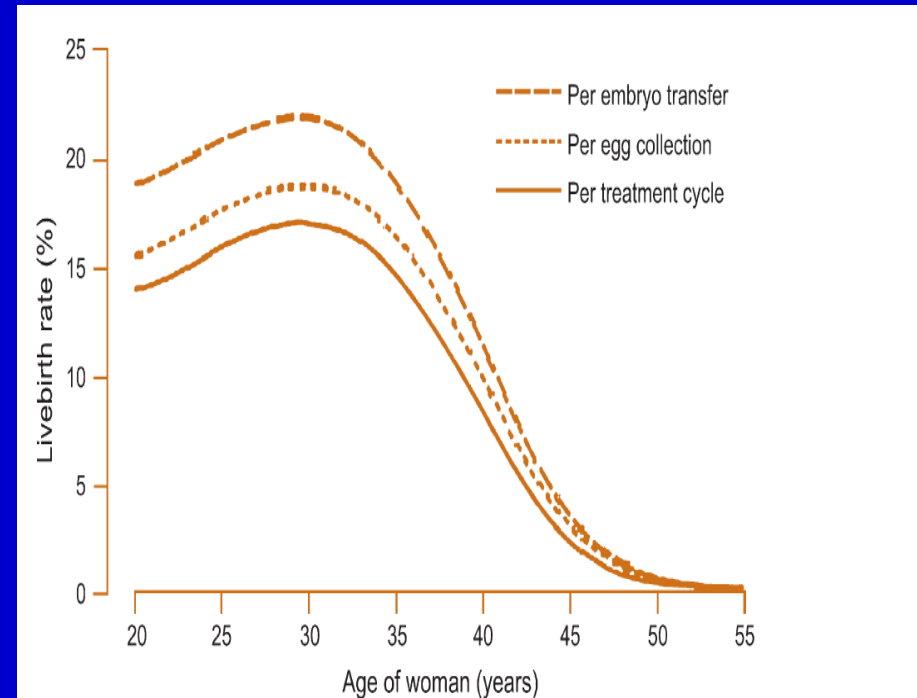
Siklus başına fekundite %20-25

30 yaş: % 75

35 yaş: % 66

40 yaş: % 44

ICSI



Best pract Res Clin 2007: 21(1); 5-20
Dohle G, EAU İnfertilite kılavuzu, 2008

Benzer olgu-Yaklaşım?

Toplam motil sperm sayısı: 8.3-9 milyon
Düzeltilbilir patoloji ø

- A. İzlem-Bekleme (1 yıl daha)**
- B. Ampirik/destekleyici tedavi**
- C. İntrauterin inseminasyon (IUI)**
- D. IVF/ICSI**

Hangi Ampirik/Destekleyici Tedavi?

- **Hormonal tedaviler**

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)

Gonadotropinler (hCG, hMG, rFSH, rLH)

Androjenler-testosteron

Antiöstrojen tedavi

- ✧ Klomifen sitrat

- ✧ Tamoksifen sitrat

- ✧ Aromataz inhibitörleri (Anastrozol, letrozol)

Büyüme hormonu ve klonidin

- **Hormonal olmayan ampirik tedaviler**

Karnitin, oral kallikrein, pentoksifilin, antioksidanlar, non-steroidal antinflamatuvar ajanlar, alfa blokerler ve mast hücre blokerleri

Gonadotropin Tedavisi

- hCG, hMG, rhFSH, rhLH
- **Kullanım alanları:**
 - Hipogonadotropik hipogonadizm
 - İdiyopatik erkek infertilitesi
 - Spermatogenez indüksiyonu
 - IVF/ICSI başarısını artırmak

Antiöstrojenler

- Klomifen sitrat (25 mg. 2x1/gün)
- Tamoksifen sitrat (10 mg. 2x1/gün)
- Etki: Östrojen reseptörlerine kompetitif bağlanma →
 - GnRH, FSH, LH ↑
 - Spermatogenez indüksiyonu
- Yan etkiler: Bulantı, kilo artışı, jinekomasti
- Gebelik: % 8-58
- Meta-analizler
 - Tedavi ile gebelikte 2.5x artış (O'Donovan, 1993)
 - Tedavi yararsız (WHO, 1992; Kamischke, 1999)
 - Kontrole göre fark yok (5 çalışma, 738 erkek)
 - Cochrane database (Vandekerckhove et al, 2000)
 - Gebelik tedavi grubu: % 15.4, kontrol: % 12.5
- Testis volümü ve FSH normal sınırlardaysa daha faydalı
- Tedavi: 3-6 ay , daha uzun kullanılmamalı

Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis

^{1,2}M. E. Chua, ³K. G. Escusa, ¹S. Luna, ³L. C. Tapia, ^{4,5}B. Dofitas and ^{1,6}M. Morales

- **n=11 → 31 Mart 2013 e kadar randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi** → Rönnerberg, 1980; Wang et al., 1983; Micic & Dotlic, 1985; Török, 1985; AinMelk

et al., 1987; Sokol et al., 1988; Krause et al., 1992; World Health Organization, 1992; Kotoulas et al., 1994; Adamopoulos et al., 1997; Cakan et al., 2009)

- **Amaç → idiyopatik infertil olan hastalara tamoksifen veya klomifen (östrojen reseptör antagonisti) verilerek östrojen reseptörlerinin hipotalamo-hipofizer aksta bloke edilmesi böylece;**

GnRh ↑, FSH ↑, LH ↑, Leydig hücrelerinde testosteron ↑, spermatogenez ↑

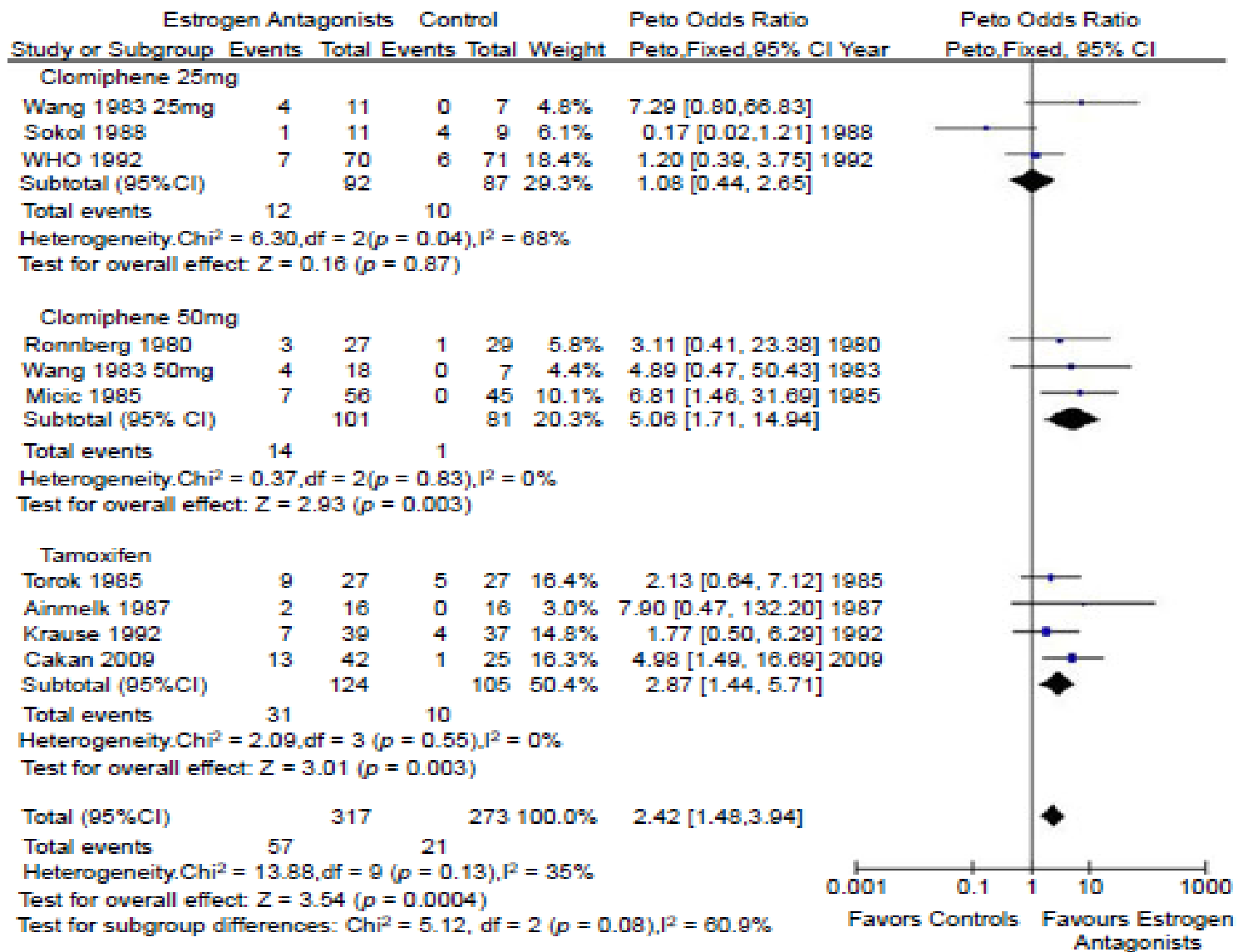
- **Değerlendirme parametresi: GEBELİK ORANI** (Comhaire, 1997; Kumar et al., 2006)
- **12 ay korunmasız cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamayan çiftlerde erkeğe verilen östrojen antagonisti , gebelik oranı açısından plasebo ve ilaç verilmeyen çiftlerle karşılaştırıldı.**
- **Kadın hastalar ya fertil olmalı, ya da infertiliteilerini açıklayacak sebep olmamalı**

Gereç-Yöntem

- Çalışmalar değerlendirilirken ön yargı riskini en aza indirmek için; ön yargı değerlendirmede Cochrane metodları kullanıldı(Higgins veGreen,2011).
- 903 hasta → yaş: 20-49 arası
- Tüm hastalarda düşük sperm konsantasyonu veya hareketlilik
- **TAMOKSİFEN SİTRAT 20-30 mg**
KLOMİFEN SİTRAT 25-50 mg
- Kontrol grubuna ;
 - 9 çalışmada plasebo
 - 2 çalışmada ilaç yok (*Micic & Dotlic, 1985; Cakan et al., 2009*)

Tedavi süresi: 3-12 ay arası, ort. 3 ay tedavi sonrası takip zamanı

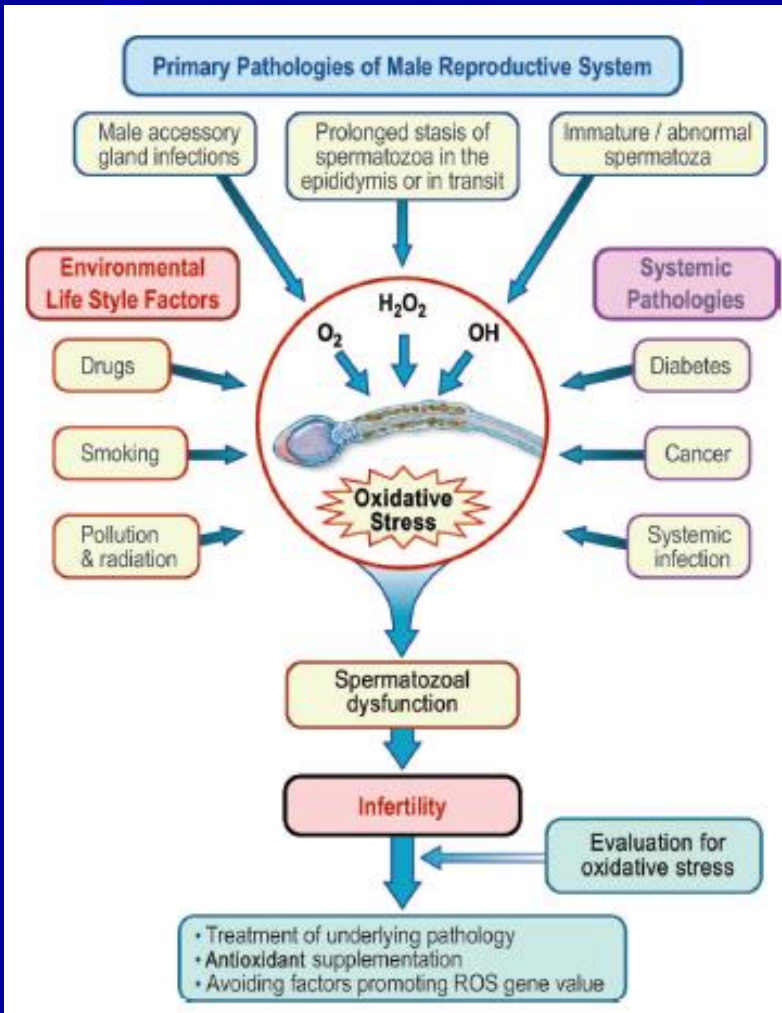
DEĞERLENDİRME → Gebelik oranı için farklı veriler odds ratio(OR), % 95 güven aralığı (CI), etki tahminleri Peto metodu, semen ve endokrin değişiklikler için ağırlıklı ortalama farkı (WMD), ve SD kullanıldı.



Sonuç

- **Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında gebelik oranında anlamlı artış**
 - (toplanmış **OR 2.42**; 95% CI 1.47–3.94; $p = 0.0004$).
- **Semen sayı ve hareketlilik yüzdesinde anlamlı artış**
 - (WMD 5.24; 95% CI 2.12, 88.37; $p = 0.001$), (WMD 4.55; 95% CI 0.73, 8.37; $p = 0.03$)
 - **Testosterone ve FSH ta anlamlı artış**
 - (WMD 4.19 95% CI 2.05, 6.34; $p = 0.0001$), (WMD 54.59; 95% CI 15.92, 93.27; $p = 0.006$)
 - Grup ve kontroller arasında yan etki açısından fark yok.
- **Ösrojen antagonistleri: İdiopatik erkek infertilitesinde ciddi olmayan yan etkileriyle birlikte spontan gebelik oranını, sperm konsantrasyon ve hareketliliğini artırabilmektedir.**

Serbest oksijen radikalleri



	ROS koruyucu	Zincir kırıcı	Enerji sağlayıcı	Anti-apoptotik etki	Protein sentezi
L-Karnitin	+		+	+	
Selenyum	+			+	
Vitamin C	+	+			
Koenzim Q10	+	+	+		
Çinko	+			+	+
Folik asit	+			+	+

Klomifen sitrat + E vitamini

- n: 60 idiyopatik infertil erkek
 - Oligospermi
 - Normal FSH düzeyi
 - Normal testis hacmi
- 6 ay tedavi
 - Klomifen sitrat+E vitamini (n=30)
 - Plasebo (n=30)
- 6 ay tedavi sonrası gebelik oranları
 - Klomifen sitrat + E vitamini: % 36.7
 - Plasebo: % 13.3
- Klomifen sitrat+E vitamini kombine kullanımında sperm parametrelerinde ve gebelik oranlarında anlamlı iyileşme



Anti-oksidanlar

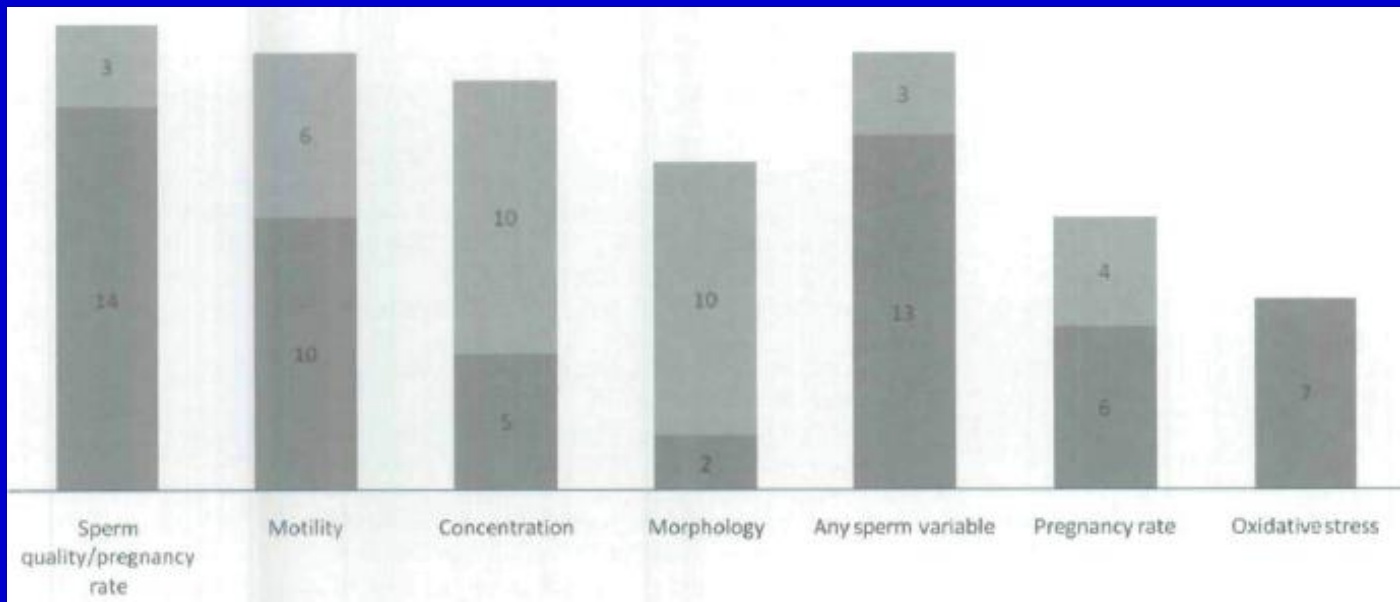
- **Glutatyon** (600 mg/gün, İM)
 - Spermatozoada hidrojen peroksid oluşumunu engeller
 - Plasebo kontrollü çalışma (Lenzi et al, 1992)
 - Sperm motilitesinde anlamlı artış
 - Gebelik oranları belli değil!
- **Likopen** (4 mg/gün)
 - İnfertil erkeklerde fertillere göre düşük likopen
 - Antioksidan kapasitede artış
 - Sperm sayı ve motilitede artış, morfoloji (-), Gebelik: % 20
 - Semende likopen düzeyi ölçülmemiş (Gupta ve Kumar,2002)
- **E vitamini (α -tokoferol)** (400-800 mg/gün)
 - Semende var, infertil erkeklerde azaldığı varsayımı
 - Plasebo kontrollü çift kör çalışma (Rolf et al, 1999)
 - Yüksek doz E (800 mg) ve C (1 gr) vitamini tedavisi (2 ay)
 - Sperm parametrelerinde değişiklik yok
 - Gebelik $\emptyset$

Sperm canlandırıcılar

- **Kallikrein** (600 IU 4 kez/gün)
 - Testis kan akımı ↑, Sertoli hücre uyarılması
 - Gebelik: tedavi grubu: % 38, plasebo: % 16
 - Meta-analiz: Faydalı etki yok (Kamischke et al, 1994)
- **Pentoksifilin** (1200 mg/gün)
 - ATP, cAMP ↑ → Motilite ↑
 - Mikrotestiküler kan akımında artış
 - Motilitede artış: % 41, Gebelik: % 17
 - Randomize çalışmada yararı yok (Wang et al, 1983)
- **Karnitin** (1 gr. 2-4 kez/gün)
 - Epididimde var, sperm enerji ve motilite için gereksinim
 - İnfertilitede azalmış L-karnitin düzeyi, Motilite ↓
 - 2 randomize-kontrollü çalışma
 - Spem par. anlamlı iyileşme, %8 gebelik (Lenzi et al, 2003)
 - Sadece motilitede artış, % 13 gebelik (Lenzi et al, 2005)
 - Meta-analiz (Zhou et al, 2007):
 - Gebelikte 4 kat artış, sadece motilitede anlamlı artış

Oral Antioksidan tedavisinin sperm parametreleri ve gebeliğe etkisi

- 17 randomize kontrollü çalışma (n= 1665)
- Çeşitli antioksidan tedavi: C ve E vitamini, çinko, folik asit, selenyum, karnitin, N-asetil sistein, karotenoid



Ross et al, Reprod BioMed Online, 2010

Oral Antioksidan tedavisinin sperm parametreleri ve gebeliğe etkisi

- 17 randomize kontrollü çalışma (n= 1665)
- Çeşitli antioksidan tedavi: C ve E vitamini, çinko, folik asit, selenyum, karnitin, N-asetil sistein, karotenoid

Study	Antioxidant	Effect of antioxidants on pregnancy rate
Suleiman et al. (1996)	Vitamin E	21% (11/52) versus 0% (0/35), $P = 0.003^a$
Omu et al. (1998)	Zinc sulphate	Live birth rate 17% (9/52) versus 0% (0/35), $P = 0.009$
Scott et al. (1998)	Selenium, vitamins A, C and E	22% (11/49) versus 4% (2/48), $P < 0.03^a$
Rolf et al. (1999)	Vitamins C and E	11% (5/46) versus 0% (0/18), $P = 0.15^a$
Lenzi et al. (2004)	Carnitine	0% (0/15) versus 0% (0/16), $P = 1^a$
Cavallini et al. (2004)		13% (4/30) versus 0% (0/26), $P = 0.04^a$
Balercia et al. (2005)		$P = 0.01^a$
Comhaire et al. (2005)		$P = 0.028^a$
Galatioto et al. (2008)	Vitamins A, C and E, N-acetyl cysteine and zinc	5% (1/20) versus 0% (0/22), $P = 0.95^a$
Tremellen et al. (2007) ^b	Menevit	64% (23/36) versus 38% (6/16), $P = 0.077$
		Viable pregnancy rate at 13 weeks (38% (20/52) versus 16% (4/25), $P = 0.046$

**GEBELİK: % 19 versus % 3
OR: 7.9**

OLGU

**27 yaş ♂, 25 yaş ♀
2 yıldır primer infertilite**

Erkek FM;

- **Testis hacmi: 5 ml / 3 ml.**
- **Kıvamları yumuşak**
- **Varikozel Ø**
- **Başka genital patoloji Ø**
- **Genital ve yüzde kıllanma az**

- **Semen analizi (1):**
V: 0.7 ml., Pellet (-) azoospermi
- **Semen analizi (2):**
V: 0.8 ml., Pellet (-) azoospermi

Serum hormon (Erkek)

- **FSH: 0.8 mIU/ml. (N: 3-8)**
- **LH: 1 mIU/ml. (N: 3-7)**
- **Testosteron: 1.1 ng/ml.
(N: 4-9 ng/ml)**

Kadın: Menstrüel siklus düzenli

Yaklaşım

- A. İzlem-Bekleme**
- B. Medikal tedavi**
- C. Tanısal testis biyopsisi**
IVF/ICSI öncesi (+ dondurma)
- D. Testiküler sperm + IVF/ICSI siklus günü**

Hipogonadotropik Hipogonadizm

- Doğumsal:

İdiyopatik

Kallman Sendromu

Prader-Willi Sendromu

Laurence-Moon-Bardet-

Biedl Sendromu

- Edinsel:

- Anatomik nedenler

İnfiltratif hastalıklar

Yer kaplayan lezyonlar

Hipofiz adenomları

Hemokromatozis

Tümörler

Granülomatöz hastalıklar

Lenfositik hipofizit

- Travma

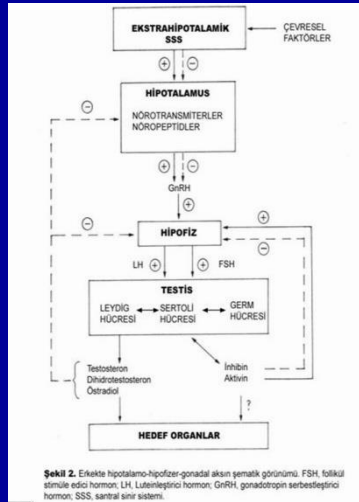
- Psikojenik stres

- Aşırı egzersiz

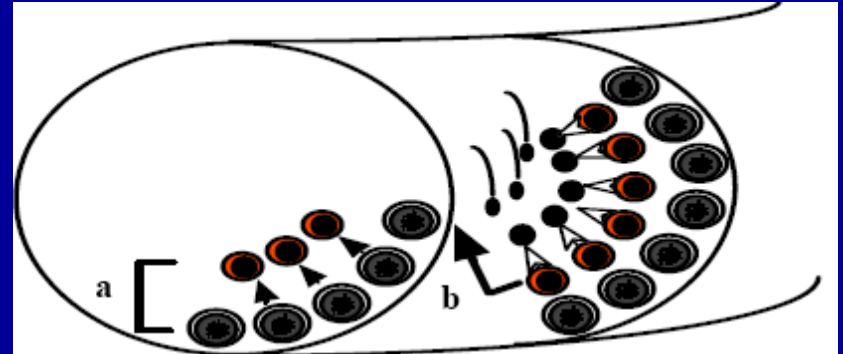
- Malnütrisyon

HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM

- ❑ İnfertil erkeklerde sıklık: < %1.
- ❑ Serum gonadotropinler ve testosteron düzeyi düşüktür.
- ❑ Erkek infertilitesinin spesifik medikal tedaviye (hormon replasman) cevap veren nadir durumlarından birisi olması nedeniyle klinik öneme sahiptir.



- FSH: Spermatogenez başlatılması ve sürdürülmesi
- LH: Spermatogenezin sürdürülmesi
- FSH preparatları:
 - hMG
 - FSH
 - rFSH

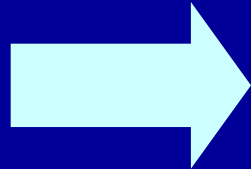


TEDAVİ ?

A-) hCG

B-) hCG + Testosteron

C-) hCG + rhFSH



hCG 1500 IU x2-3/hafta- 3-6 ay
Testosteron ↑ (normal düzey)

D-)Testosteron + rhFSH

hCG + rhFSH: 150 IU x 3/hafta
12-18 aya kadar devam

hCG + rhFSH tedavisi sonrası;

9. ay → Ejakülatta sperm (+)

**12. ay → Ejakulat volüm: 2.9 ml.
Sperm sayısı: 2 milyon/ml.
Motilite: % 30 (TMS: 1.8 milyon)**

**Beklenti → Spontan gebelik
→ Üremeye yardımcı tedavi yöntemleri**

IUI **IVF/ICSI**

The Efficacy of Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone in the Treatment of Various Types of Male-Factor Infertility at a Single University Hospital

OZAN EFESoy, SELAHİTTİN ÇAYAN, AND ERDEM AKBAY

From the Department of Urology, University of Mersin School of Medicine, Mersin, Turkey.

n: 21, Hipogonadotropik hipogonadizm+azoospermi

Yaş: 23.19±7.79 yıl, Tedavi süresi: 13.6±4.7 ay

Total Motil Sperm Sayısı (milyon)			Serum FSH düzeyi (mIU/ml)		
Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
0.00±0.00	4.77±1.3	0.002	0.71±0.15	3.79±0.37	0.001

% 71.4 (15/21 hasta) ejakülatta sperm (+).

Ejakülatta sperm (+) için tedavi süresi: 7 ay.

Efesoy & Çayan, J Androl, 2009

Hiperprolaktinemi

- **Nedenleri:**
 - **Hipofiz tümörleri, Stres, İlaçlar, İdiyopatik, Hipotiroidizm**
- **Prolaktin ↑ → Gonadotropinler ↑
Spermatogenez ↓
Testosteron ↓**
- **Tedavi:**
 - **Medikal**
 - **Bromokriptin (Parlodel® 5-10 mg/gün)**
 - **Kabergolin (Dostinex® 2x0.5 mg/hafta)**
Uzun etkili sentetik-kullanımı kolay
Oto-antikor gelişimi yok
 - **Cerrahi**
 - **Radyoterapi**

İzole LH yetmezliği

Oldukça nadir görülür

Testis boyutları normaldir

Düşük hacimli ejakülat

Az sayıda spermatozoa

Plazma testosteron ve LH seviyeleri düşük

Plazma FSH seviyesi normal

İzole LH yetmezliği

Testis Bx:

- Germinal epitelde maturasyon
- Leydig hücresi görülmez

hCG stimülasyonu ile testosteron artışı normal
Leydig Hücre fonksiyonunu gösterir

Testosteron seviyesi artışı ile spermatogenez
sağlanabilir

İzole FSH yetmezliği

Normal serum LH ve testosteron seviyeleri

Virilizasyon normal

FSH seviyesi düşüktür

Oligospermi ya da azospermi görülür

hMG takviyesi ile spermatogenez sağlanır

Rekombinan insan FSH tercih edilir.

Androjen fazlalığı

Ekzojen ya da endojen androjen fazlalığı



Negatif feed back



FSH & LH azalma



Spermatogenezin inhibisyonu

Tiroid fonksiyon bozukluğu

- **Hipertiroidi infertiliteye neden olabilmektedir. Nadiren infertilite nedeniyle tanı konulur.**
- **Hipertiroidi androjen metabolizması ve spermatogenez üzerine etkilidir.**
- **Testis biyopsilerinde maturasyon aresti gösteren çalışmalar mevcuttur.**
- **Hastanın ötiroid hale gelmesi ile infertilite ortadan kalkar.**
- **Hipotiroidizmin fertilite üzerine etkisi hipertiroidizme göre daha azdır.**
- **Hastanın ötiroid hale gelmesi ile infertilite ortadan kalkar.**
- **Çocukluk çağında başlayan, tedavi edilmemiş ciddi hipotiroidizm kalıcı infertiliteye neden olabilmektedir.**

Genitoüriner infeksiyonlar+ İnfertilite

- **Tek başına infeksiyonların infertilite nedeni olması tartışmalı**
- **Semende lökosit sayımı (N: <1 milyon/ml)**
- **Lökospermi (-) → Tedavi uygun değil**
- **Lökosit ↑ :**
 - **Kültürde üretilen etkene göre uygun antibiyoterapi**
 - **Kültür (-): Kinolon 4-6 hafta**

Olgu

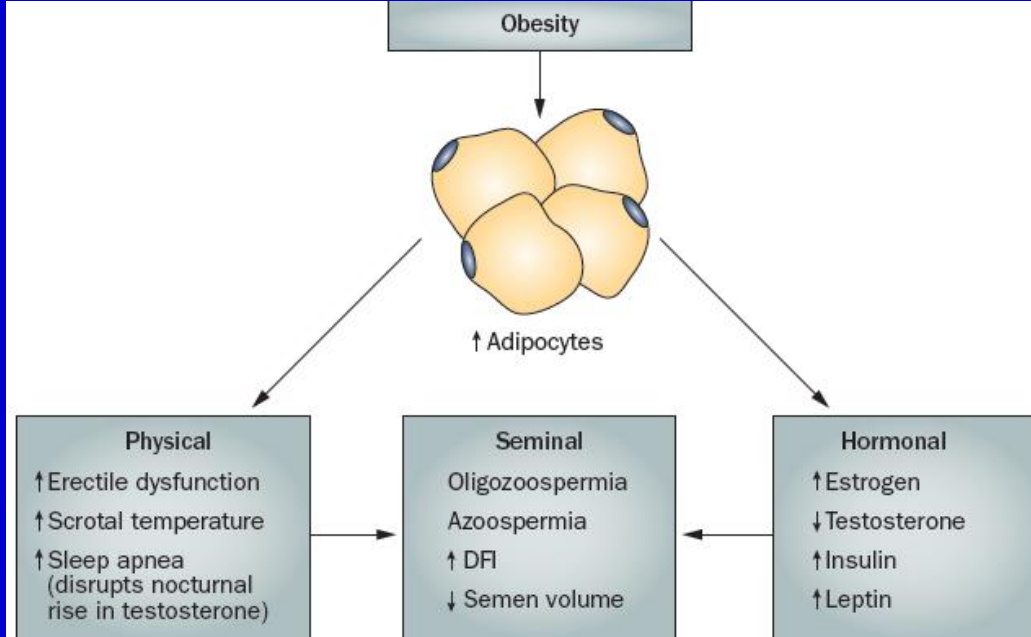
- **32 yaş obez erkek, 27 yaş kadın,**
 - **3 yıllık primer infertilite**
- **Fizik muayene (VKİ: 34):**
 - **Testis volümleri: 8 ml/ 6 ml. yumuşak kıvam**
- **Semen analizi:**
 - **Volüm 3 ml, pellet (-) azoospermi**
- **Serum hormon:**
 - **FSH: 28 mIU/ml, Testosteron 1.1 ng/ml., E2: 36**
- **Genetik testler:**
 - **Y kromozom delesyon Ø, 46 XY**

Yaklaşım

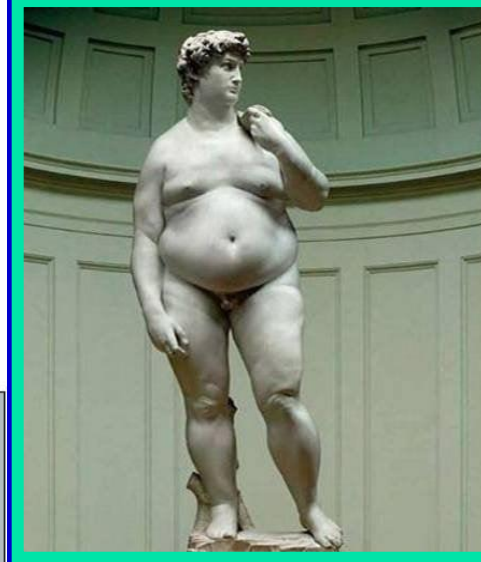
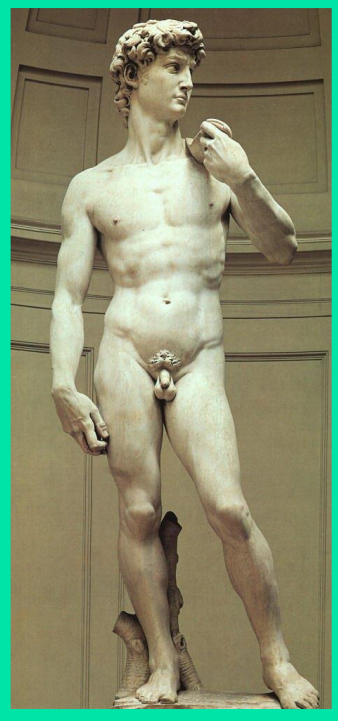
- A. İzlem-Bekleme**
- B. Yaşam stili değişiklikleri-Medikal tedavi**
- C. Tanısal testis biyopsisi**
IVF/ICSI öncesi (+ dondurma)
- D. Testiküler sperm + IVF/ICSI siklus günü**

Obezite – İnfertilite ilişkisi

- Türkiye’de prevalans: % 21
- İnfertil erkeklerde 3 kat artmış obezite sıklığı



- Serum hormon değerleri
 - Azalmış inhibin B ve testosteron, artmış E2 düzeyi
- Skrotal ısıda artış
- Semen parametreleri:
 - Azalmış sperm sayı ve motilite
 - DNA fragmantasyon indeksinde artış



Obezitede Fertilitiyi Düzeltme Stratejileri

Study	Patients, n	Study population	Results/conclusion
Chavaro et al. (2009) ⁶⁵	483	Male partners of subfertile couples	BMI unrelated to sperm concentration, motility or morphology. Ejaculate volume decreased steadily with increasing BMI levels. Men with BMI >35 kg/m ² had a lower total sperm count than normal-weight men. Considerably more sperm with high DNA damage in obese men than in normal-weight men
Rybar et al. (2009) ⁶⁶	153	Male partners of couples attending fertility clinic	No significant differences in the mean BMI and standard semen parameters were found
Hofny et al. (2009) ⁶⁷	124	Obese fertile and infertile males only	BMI correlated positively with abnormal sperm morphology, correlated negatively with sperm concentration and motility
Pauli et al. (2008) ⁶⁸	87	Men with BMI of 16.1–47.0 kg/m ²	No correlation of BMI or skin-fold thickness with semen parameters. Obesity is an infertility factor in otherwise normal men
Aggerholm et al. (2008) ⁶⁹	2,139	Men in database at University Hospital in Denmark	Marked change in sex hormone profile, but only marginal reduction of semen quality (not significant)
Hammoud et al. (2008) ⁷⁰	526	Male in couples presenting for infertility treatment	Incidence of oligospermia and prevalence of a low progressively motile sperm count increased with increasing BMI
Agbaje et al. (2007) ⁷¹	56	Type 2 diabetic and nondiabetic patients	Reductions in semen volume and a higher mean incidence of nuclear DNA fragmentation seen in diabetic men compared to those without type 2 diabetes
Nguyen et al. (2007) ⁷²	26,303	Retrospective cohort study of pregnancies	Odds ratio for infertility 1:20 for overweight men and 1:36 for obese men relative to men with low-normal BMI; when BMI was divided into eight categories, there was a trend of increased infertility with increased male BMI
Fejes et al. (2006) ⁷³	42	Normal weight, overweight and obese oligozoospermic patients	High BMI group (obese and overweight patients) had lower sperm concentrations than the low BMI group (underweight or normal patients)
Kort et al. (2006) ⁷⁴	520	Grouped in normal, overweight, obese men	Fewer normal chromatin-intact sperm cells per ejaculate in men with BMI >25 kg/m ²
Zorn et al. (2006) ⁷⁵	210	Male partners from infertile couples	High leptin levels in obese men not correlated with semen parameters
Fejes et al. (2005) ⁷⁶	81	Patients presenting with infertility	Waist circumference and hip circumference negatively correlated with sperm count, sperm concentration, total motile sperm cell count and rapid progressively motile sperm count
Jensen et al. (2004) ⁷⁷	1,558	Young Danish men registering for military service	High and low BMI associated with reduced semen sperm count and concentration
Baccetti et al. (2002) ⁷⁸	46	Men affected by type 1 diabetes	Severe structural defects in sperm from men with diabetes compared with sperm from controls

▪ Kilo kaybı

- Diyet, egzersiz → testosteron ve inhibin B'de % 30 artış
- Skrotal lipektomi → Skrotal ısı ↓ → Gebelikte % 20 artış
- Gastrik by-pass ve bant-kelepçe cerrahisi → Östrojen ↓, Testosteron ↑

▪ Serum testosteron yükseltme tedavisi

Du Plessis et al, Natur Rev Urol, 2010

İnfertil erkeklerde Testosteronu yükseltme stratejileri

- **Hipogonadizm insidansı: % 47 (↑ dislipidemi 3.3x)**
- **Aromataz inhibitörleri**
- **β HCG**
- **Klomifen sitrat**
 - **Androksal (ABD'de devam eden faz 3 çalışma)**
 - **Gonadotropin/östrojeni artırmadan T yükseltme tedavisi**
- **Testosteron**
- **Tedavi tipi ile TESE'de sperm bulma oranlarını karşılaştıran randomize çalışma/metaanaliz yok!**

İnfertil Erkeğin Medikal Tedavisi

Sonuç

- **Spesifik hormonal bozukluk varsa tedavi edilmeli**
 - **Hipogonadotropik hipogonadizm**
 - **Hiperprolaktinemi**
- **Kanıtlanan genitoüriner infeksiyonlar ve ejakülasyon bozuklukları tedavi edilmeli**
- **Çeşitli nedenlere bağlı düşük serum testosteron varlığında testosteron düzeyini artırma stratejisi uygulanmalıdır. Ancak ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.**
 - **Meta-analizlerde etkileri tam olarak kanıtlanmamış.**
 - **$T/E_2 \leq 10$ varlığında aromataz inhibitörleri faydalı olabilir.**
 - **Normal testis volümü ve FSH varlığında destek tedavisi olarak sperm canlandırıcılar metanalizlerde gebelik oranını artırmaktadır.**
 - **Maturasyon duraklaması varlığında spermatogenez indüksiyonu için gonadotropinler faydalı olabilir.**

Sonuç

- **Düzeltililebilir patolojisi saptanmayan infertil erkeklerin bir kısmında medikal tedaviye gereksinim vardır.**
- **Destekleyici tedaviler arasında sperm canlandırıcıların olumlu etkisi gösterilmiştir.**
- **L-karnitin, asetil L-karnitin, Selenyum, Koenzim Q-10, çinko ve folik asitten oluşan kombinasyon tedavisi, bir grup infertil erkekte sperm parametrelerini artırarak gebelik olasılığını artırmaktadır.**
- **Ampirik destek tedavisi spontan gebelik şansı isteyen veya ICSI ile gebelik olasılığının artmasını isteyen çiftlerde faydalı olabilir.**

Tartışmalı konular

- **Plasebo kontrollü randomize klinik çalışmaların azlığı,**
- **Çalışma dizaynlarının ve değerlendirme kriterlerinde farklılıklar,**
- **Hangi antioksidan tedavi?**
- **Ne kadar süreli tedavi?**
- **Sigara kullanımı, spor gibi yaşam stili değişikliklerinin etkisi?**

Olgu

- **30 yaş erkek, 29 yaş kadın (3 yıllık evli)**
1. yıl korunma, sonrasında 2 yıllık primer infertilite
- **Fizik muayene:**
Sol gr. 3, sağ gr. 1 Varikozel
Testis volumü: 18 ml normal/16 ml. hafif yumuşak
- **Semen analizi:**
Volüm: 3ml.
Sperm sayısı: 12 milyon/ml. , Motilite % 30 (a+b)
TMS: 10.8 milyon
- **Morfoloji (WHO 2010): % 3**
- **Kadın: Normal menstrüel siklus/30 gün, FSH: 6 mIU/ml.**

Yaklaşım

A. İzlem-Bekleme

B. Varikoselektomi

C. İntrauterin inseminasyon (IUI) (3-4 siklus)

D. İn vitro fertilizasyon (IVF)

E. IVF/ İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI)

Varikosel

- **Görülme sıklığı**
 - Genel popülasyon: % 15
 - İnfertilite popülasyonu: % 30-40
- **Fertilite üzerine etkileri**
 - Semen anomalileri
 - Sperm sayısı, motilite ve morfolojide bozulma
 - Testiküler volümde azalma
 - Leydig hücre fonksiyonunda azalma



Varikosel: Tanı, Değerlendirme

- **Fizik muayene**
- **Renkli Doppler ultrasonografi**
- **Venografi**
- **Skrotal ultrasonografi**
- **Radyonüklit anjiyografi-sintigrafi**
- **Doppler stetoskop**
- **Skrotal termografi**



Fizik muayene:

1. derece: Valsalva ile palpabl
2. derece: Direkt palpabl
3. derece: Muayenesiz gözle görülen

- Varikoselli infertil bir erkeğin rutin standart değerlendirmesi tıbbi ve üreme öyküsünü içeren dikkatli bir anamnez, fizik muayene ve en az 2 semen analizini (2 semen analizi arasındaki süre 7 günden az ve 3 haftadan uzun sürede olmamak şartıyla) içermelidir.
- Varikoselli infertil her olguda rutin endokrin ve genetik testlere gerek yoktur.
- Varikoselin tanısı fizik muayene ile konulur ve tanı için ek görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur.
- Ancak, fizik muayeneyi güçleştiren durumların varlığında renkli Doppler ultrasonografi gerekli olabilir.

Varikosel-Tedavi Endikasyonları

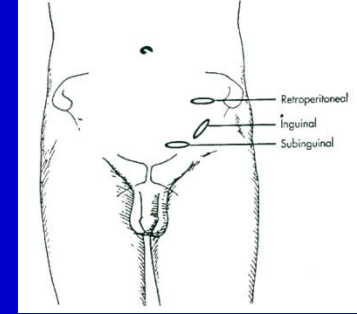
- **İnfertilite**
- **Semptomatik varikosel**

- **İnfertil bir çiftin erkek partnerinde varikosel saptandığında tedavi endikasyonları:**
 - Varikoselin palpabl olması
 - Çiftin bilinen infertilitesinin bulunması
 - Kadın partnerin fertilitésinin normal olması veya potansiyel olarak düzeltilebilecek bir infertile nedeninin bulunması
 - Erkek partnerin bir veya daha fazla anormal semen parametreleri veya sperm fonksiyon testlerine sahip olması.
- **Varikosel tedavisi, normal semen analizi saptanan erkeklerde veya subklinik varikosel varlığında endike değildir.**
- **Palpabl varikoseli olan ve anormal semen parametrelerine sahip ancak çocuk sahibi olmayı o an için düşünmeyen erişkin erkeklere de tedavi önerilmelidir.**
- **Varikoseli saptanan sekonder infertil olgularda varikosel tedavisi önerilmelidir.**
- **Hastayı rahatsız eden ağrı varlığında varikosektomiye karar vermeden önce konservatif yöntemler denenmeli, ancak konservatif tedaviye yanıt vermeyen olgularda varikosektomi düşünülmelidir.**

Varikoselli infertil erkeğe yaklaşım

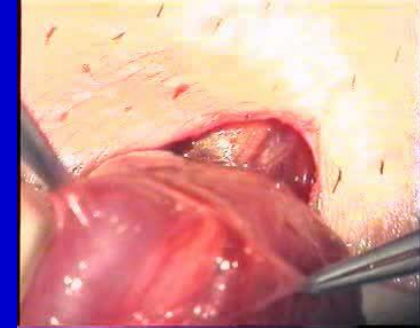
♂ Varikosel tedavisi

- ♂ Cerrahi (Açık, laparoskopik)
 - ♂ **Mikroskopik Varikoselektomi**
- ♂ Radyolojik embolizasyon



♂ Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri

- ♂ IUI, IVF/ICSI



Çayan S ve ark, Urology, 2000

Çayan S ve ark, J Urol, 2002

Türk Androloji Derneği, Varikosel Kılavuzu, 2005

Varikoselektominin Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri başarısına etkisi-Meta-analiz

- **7 çalışma (1241 erkek)**
- **Azoospermi/Oligospermi+Varikosel**
- **TESE, ICSI ve IUI üzerine etkisi**
 - **TESE'de sperm bulma ↑: 2.5**
 - **ICSI ile gebelik ↑: 1.76**
 - **ICSI'de canlı doğum↑: 1.69**
 - **IUI ile gebelik ↑: 8.36**
- **Varikosele sahip başarısız ART sonrası varikoselin tedavisi düşünülmelidir.**

Kirby et al, Fertil Steril, 2016

Başarılı Varikoselektominin Belirteçleri

- İleri derecede varikosel
- Normal/normale yakın testis volümleri
- Normal FSH/testosteron, düşük inhibin B
- Toplam motil sperm sayısı > 5 milyon
- Normal genetik testler
- Kısa infertilite süresi
- Moleküler bozukluk saptanmaması

**Fretz PC & Sandlow JI, Urol Clin North Am, 2002
Türk Androloji Derneği, Varikosel Kılavuzu, 2005
Çayan et al, Urology 2001, Zorba et al, Urology 2009**

Treatment of Palpable Varicocele in Infertile Men: A Meta-analysis to Define the Best Technique

Review

SELAHITTIN ÇAYAN,* SHAVKAT SHAVAKHABOV,† AND ATEŞ KADIOĞLU†

From the *Department of Urology, University of Mersin School of Medicine, Mersin, Turkey; and the †Section of Andrology, Department of Urology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

▪ Ortalama gebelik: % 39.07 (1748/4473)

Yüksek ligasyon: % 37.69

Mikrocerrahi: % 41.97

Laparoskopik: % 30.07

Radyolojik: % 33.2

Makroskopik: % 36

P değeri: 0.001

Technique	Authors	n	Pregnancies, No. (%)
Palomo	Çayan et al (2000)	232	44/1178 (37.89)
	Menchini-Fabris et al (1985)	324	47/140 (33.57)
	Madgar et al (1995)	25	11/324 (34.2)
	Watanabe et al (2005)	50	11/25 (44)
	Shlansky-Goldberg et al (1997)	149	18/50 (35.8)
	Nieschlag et al (1993)	38	50/149 (34)
	Hirokawa et al (1993)	58	11/38 (29)
	Ragetti et al (1992)	55	32/58 (55.2)
	Cockett et al (1984)	56	23/55 (42)
	Baker et al (1985)	283	14/56 (25)
Microscopic Subinguinal	Watanabe et al (2005)	66	127/283 (45)
	Jungwirth et al (2001)	272	90/12337 (41.97)
	Orhan et al (2005)	65	34/66 (50.9)
	Kumar and Gupta (2003)	100	130/272 (48)
	Kamal et al (2001)	159	22/65 (33)
	Marmar and Kim (1994)	466	17/50 (34)
	Perimenis et al (2001)	146	76/159 (48)
	Orhan et al (2005)	147	180/466 (35.6)
	Ito et al (1993)	31	67/146 (46.6)
	Goldstein et al (1992)	357	60/147 (41)
Inguinal	Çayan et al (2000)	236	17/31 (55)
	Çayan et al (2002)	540	152/357 (43)
	Watanabe et al (2005)	33	57/133 (42.85)
	Mehan et al (1992)	51	163/445 (36.6)
	Enquist et al (1994)	14	40/133 (30.07)
	Jarow et al (1993)	19	12/30 (40.4)
	Milad et al (1996)	32	16/38 (42)
	Yavetz et al (1992)	51	2/14 (14.3)
	Nabi et al (2004)	71	5/19 (26)
	Shlansky-Goldberg et al (1997)	197	5/32 (16)
Laparoscopic	Ferguson et al (1995)	87	167/503 (33.2)
	Nieschlag et al (1993)	33	10/51 (20.6)
	Vermeulen et al (1986)	90	18/45 (40)
	Newton et al (1980)	149	77/197 (39)
	Marks et al (1986)	130	29/87 (33)
	Yavetz et al (1992)	43	11/33 (33)
			22/90 (24)
			116/322 (36)
			50/149 (34)
			50/130 (39)
Radiologic embolization	Newton et al (1980)	149	16/43 (38.2)
	Marks et al (1986)	130	
	Yavetz et al (1992)	43	
Macroscopic inguinal			

Çayan et al, J Androl, 2008

Varikozel tedavisinde en iyi teknik hangisi?

Nüks (%) Hidrozel (%)

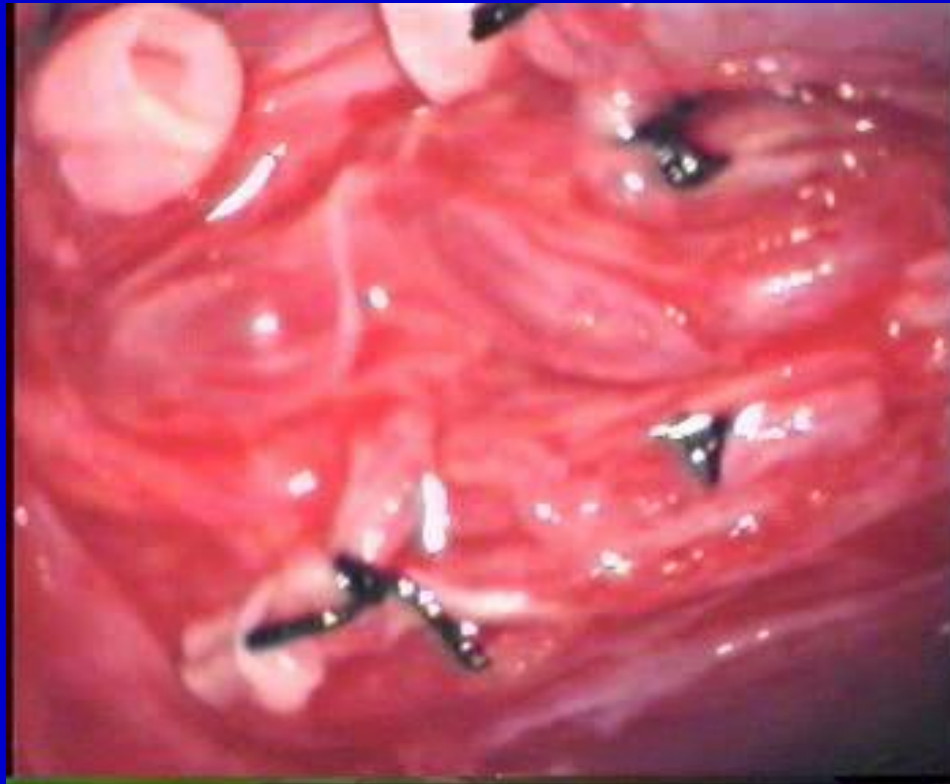
• Yüksek ligasyon:	14.97	8.24
• Mikrocerrahi:	1.05	0.44
• Laparoskopik:	4.3	2.84
• Radyolojik:	12.7	
• Makroskopik:	2.63	7.3
• P değeri:	0.001	0.001



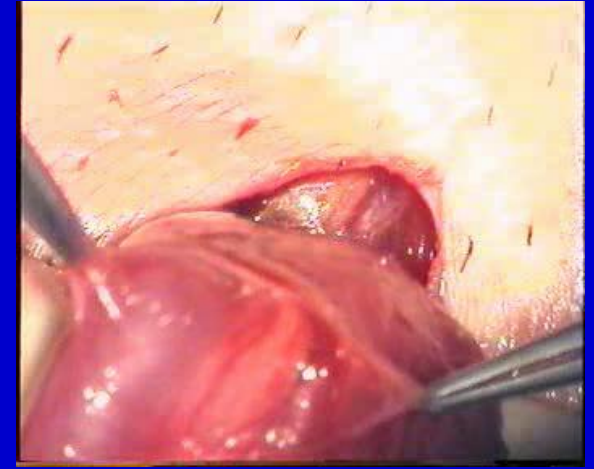
Radyolojik başarısız girişim: % 13.05

Laparoskopik major komplikasyon: % 7.59

Mikroskopik Varikoselektomi



Varikoselektomi En İyi Teknik?



1980-2008
36 çalışma

metaanaliz

Spontan Gebelik Nüks Hidrosetel

Palomo	%37.69	%14.97	%8.24
Mikrocerrahi inguinal	%41.97	%1.05	%0.44
Laparoskopik	%30.07	%4.3	%2.84
Embolizasyon	%33.2	%12.7	-
Makroskopik	%36	%2.63	%7.3



Çayan & Kadioğlu, J Androl, 2009

Mikroskopik varikoselektomi sonrası

n=540

**Postop izlem: 36.4 ± 22.8 ay
(14 - 64)**

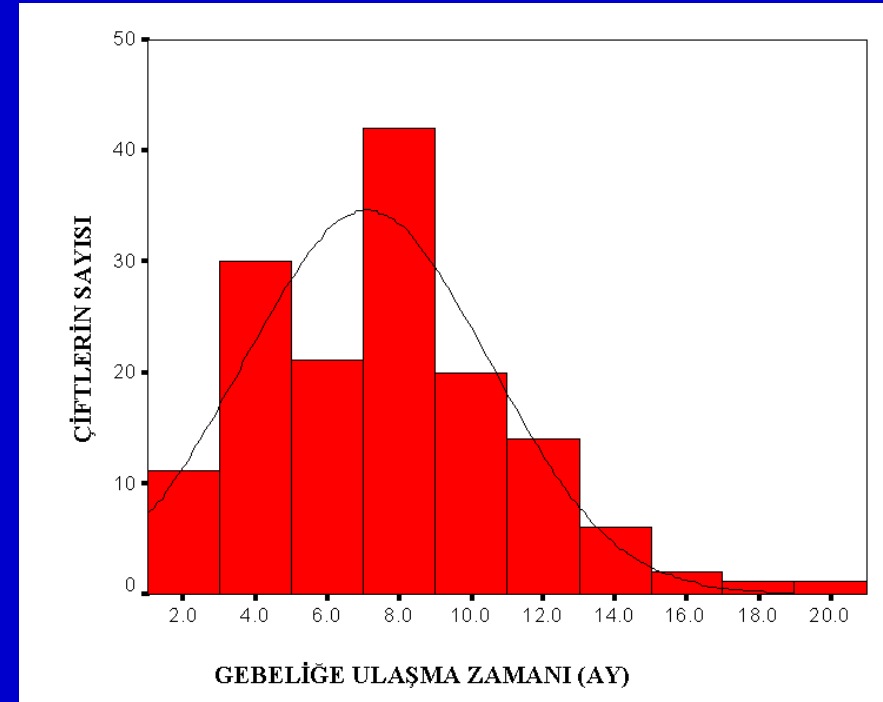
Pozitif yanıt*: % 50.2

Negatif yanıt: % 49.8

*** TMS'de % 50 artış**

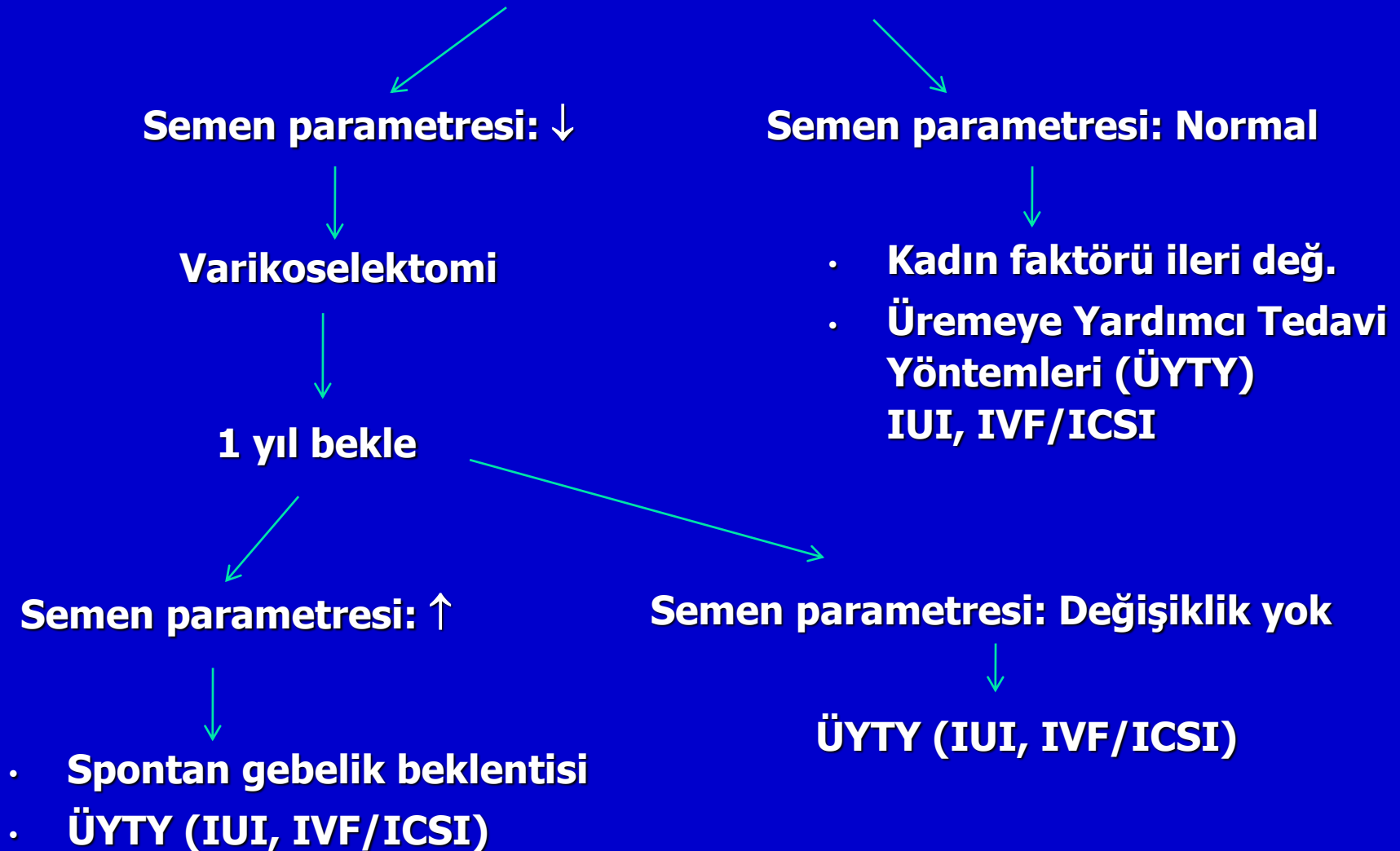
Spontan gebelik: % 36.6

**Gebeliğe ulaşma zamanı: 7 ± 3.4 ay
(1 - 19 ay)**



Çayan S ve ark, J Urol, 2002

Varikosel + İnfertilite: Algoritm



Adolesan varikozel- Tedavi endikasyonları

Mutlak endikasyon:

- **2 ml. veya %10'dan fazla volüm kaybı**

Görece endikasyonlar:

- Testis kıvamında yumuşama
- Sperm parametrelerinde bozulma
- Bilateral palpabl varikozel
- Semptomatik ileri derecede varikozel
- GnRH stimulasyonuna aşırı FSH-LH yanıtı

İnmemiş testis

6-12 aydan önce cerrahi tedavi önerilmektedir.

Testisin seviyesi ile fertilite düzeyi ilişkilidir.

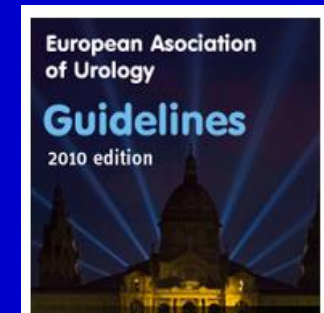
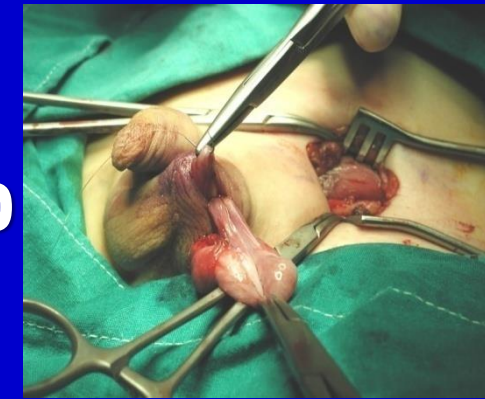
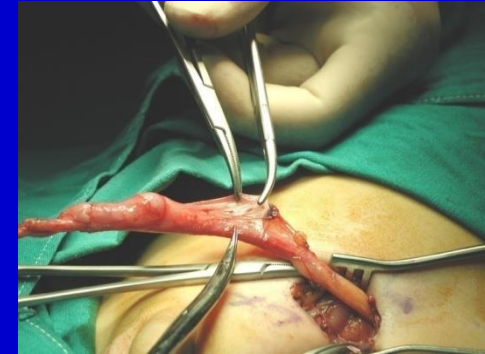
Testis ne kadar yukarıda ise fertilite seviyesi o kadar düşüktür.

Abdominal yerleşimli testislerde % 90 germ hücresi görülmemektedir.

Cerrahi düzeltme sonrası fertilite:

Tek taraflı → % 78-92

Bilateral → % 30-50



Olgu

- **28 yaş erkek, 24 yaş kadın, primer infertilite**
- **Fizik muayene:**
Testis volümü: 20 ml/ 20 ml. Normal kıvam
Bilateral vaz deferens agenezisi
- **Semen analizi:**
Volüm: 0.5 ml
Pellet (-) azoospermi

Ek değerlendirme

- **Radyolojik inceleme:**
 - Abdominal USG → %10 unilat renal agenezi, %20 renal hipoplazi/atrofi
 - TRUSG → %20 – 27 bilateral vezikülo seminalis agenezisi
- **Genetik tarama-danışmanlık:**
 - CFTR gen mutasyonları → 900'den fazla tip belirlenmiş olup en sık belirlenen tipleri $\Delta F508$ ve 5T allelliğidir.
 - Görülme sıklığı %72 – 91
 - Anne adayında görülme ihtimali %4

Yaklaşım

Sperm kaynağı ?

A. PESA + IVF/ICSI

B. MESA + IVF/ICSI

C. TESA + IVF/ICSI

D. TESE + IVF/ICSI

E. Mikro TESE + IVF/ICSI

Olgu

- 28 yaş erkek, 24 yaş kadın, primer infertilite
- Geçirilmiş üretrit ve orşiepididimit

- **Fizik muayene:**

Testis volümü: 20 ml/ 20 ml. Normal kıvam

Dilate epididimler

- **Semen analizi:**

Volüm: 2.1 ml

Pellet (-) azoospermi

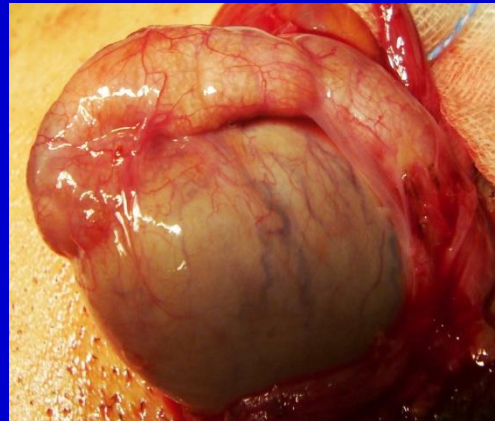
- **Hormon:**

- FSH: 2.6 mIU/ml

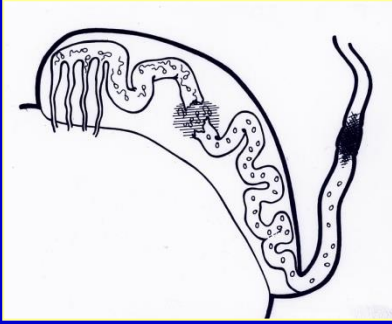
- T. Testosteron: 4.6 ng/ml

- **FNA Bx:**

- Normal spermatogenez

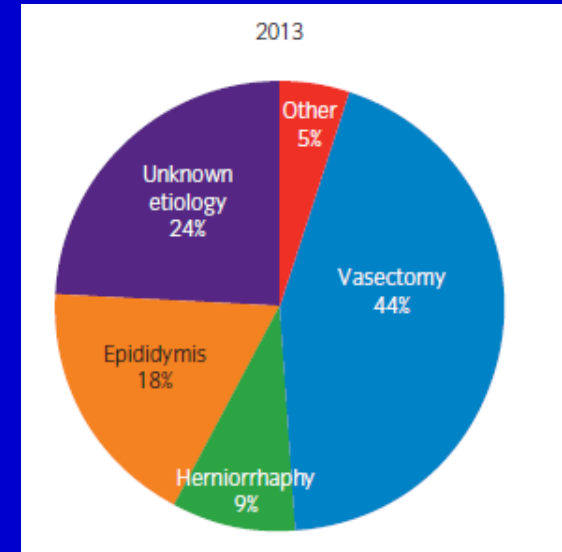
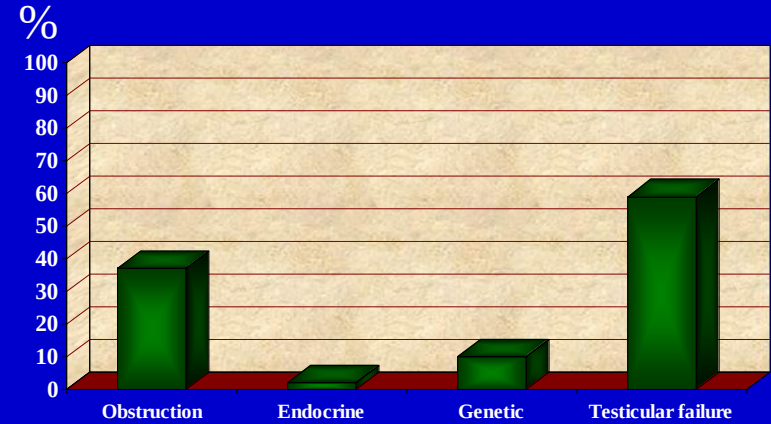


İnfertilite - Azoospermi: % 5-20



Obstrüksiyon tanısı:

- Normal testis hacmi
- Normal serum FSH and T düzeyleri
- Azoospermi
 - Proksimal obs: Normal semen pH ve hacim (fruktoz +)
 - Distal obs: Hacim ↓, fruktoz (-)
- Testis bx: Normal spermatogenez



Proksimal obstrüksiyonlarda cerrahi tedavi alternatifleri

Cerrahi düzeltme:

✓ Vazo-vazostomi

✓ Epididimo-vazostomi

Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri

(IVF/ICSI):

✓ MESA

✓ TESA

✓ Mikro-TESE

Tedavi	
İntratestiküler	TESE / iğne aspirasyon
Epididimal	MESA (CBAVD olgularında) Mikrocerrahi - Epididimovazostomi (edinsel olgularda)
Vaz deferens	Mikrocerrahi vazovazostomi (vazektomi sonrası) Distal olgularda proksimal vaz deferens aspirasyonu
Ejakulatör kanal	TURED MESA, TESE, proksimal vaz deferens aspirasyonu
Distal seminal kanalların fonksiyonel obstrüksiyonu	MESA, TESE Proksimal vaz deferens aspirasyonu

Vazovazostomi- Epididimovazostomi

- Kanal açıklığı: % 60-99.5
- Spontan gebelik: % 40-60



Epididimo-vazostomi



- Epididim lumen çapı: 150-250 μm

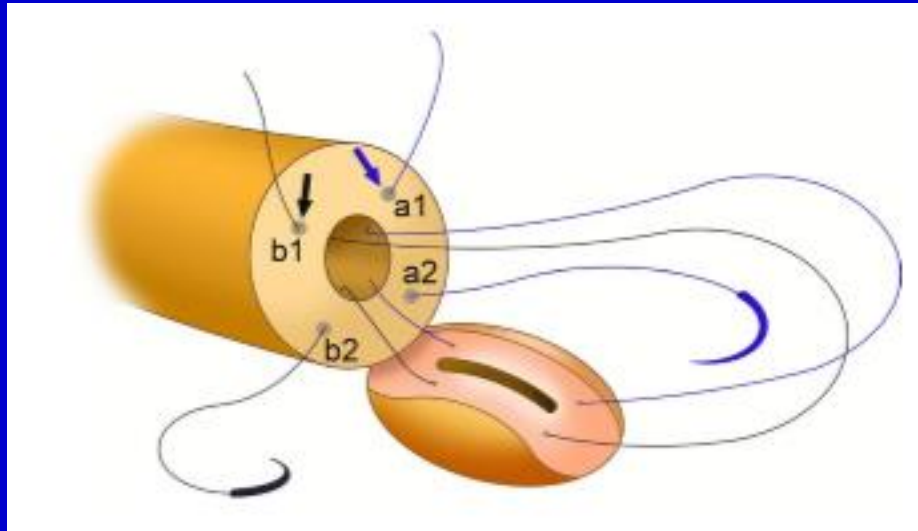


Teknik-tarihçe

- Fistula side-to-end or side-to-side (Hodges & Hanley, Schoysman)
 - Tubulo-vaso T-T (Silber)
 - Conventional side-to-end tubulovasostomy (Wagenknecht, Thomas, Hussein)
 - Tubular intussusception techniques (Berger, Marmar, Monoski)
 - Robot yardımlı
- Kanal açıklığı başarı: % 40-90
 - Spontan gebelik: % 30-60

Two-suture single-armed longitudinal intussusception vasoepididymostomy for obstructive azoospermia: report of patients characteristics and outcome

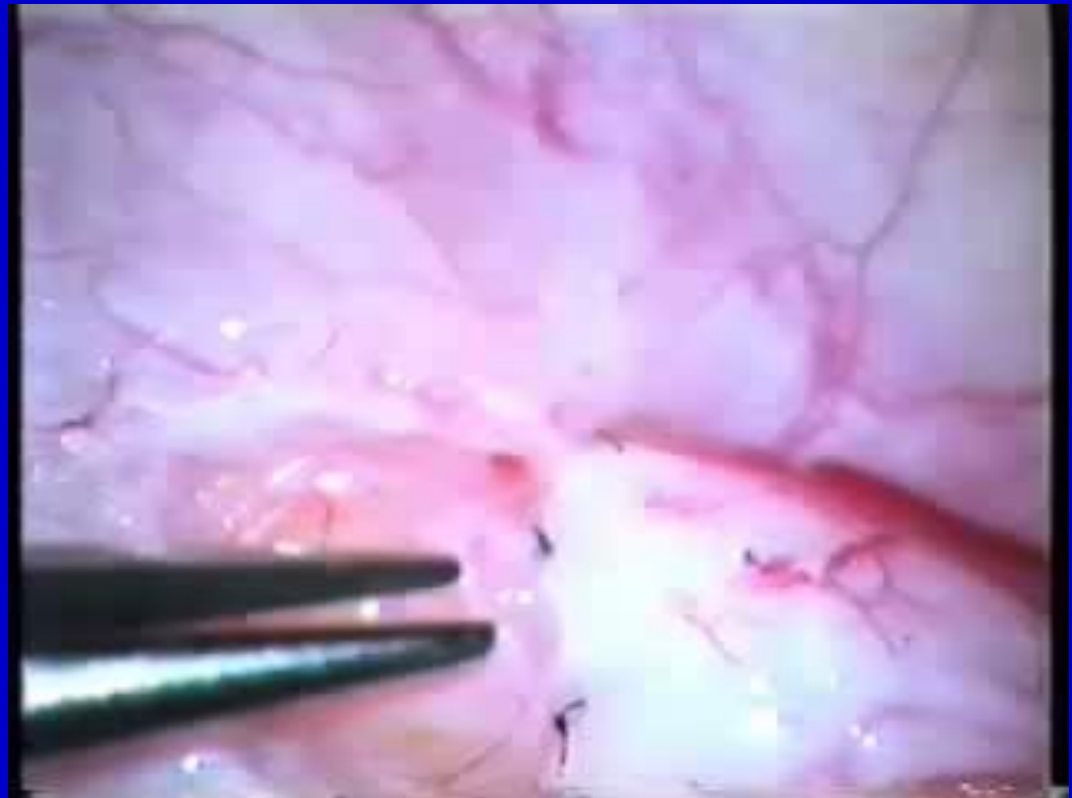
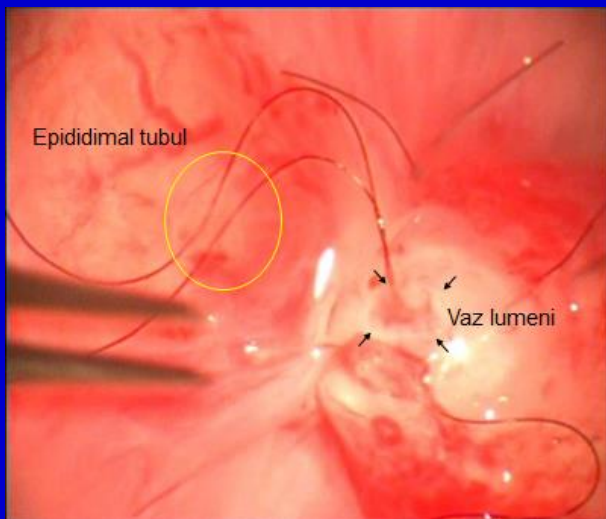
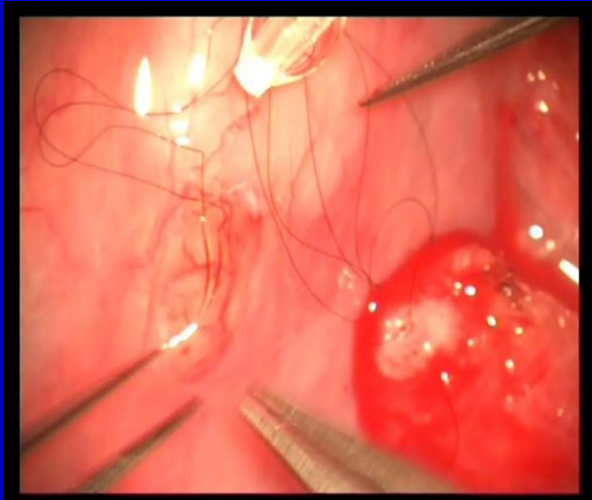
- İdiyopatik obstrüktif azoospermi (22 erkek)
- Tek iğneli (10/0 naylon) 2 suture vaso-epididimostomi
- Cerrahi süresi: 145-214 dak



- Patency: % 59 (Postop 3 ay)
 - Unilateral: % 50; Bilateral: % 70
- Paternity: % 36

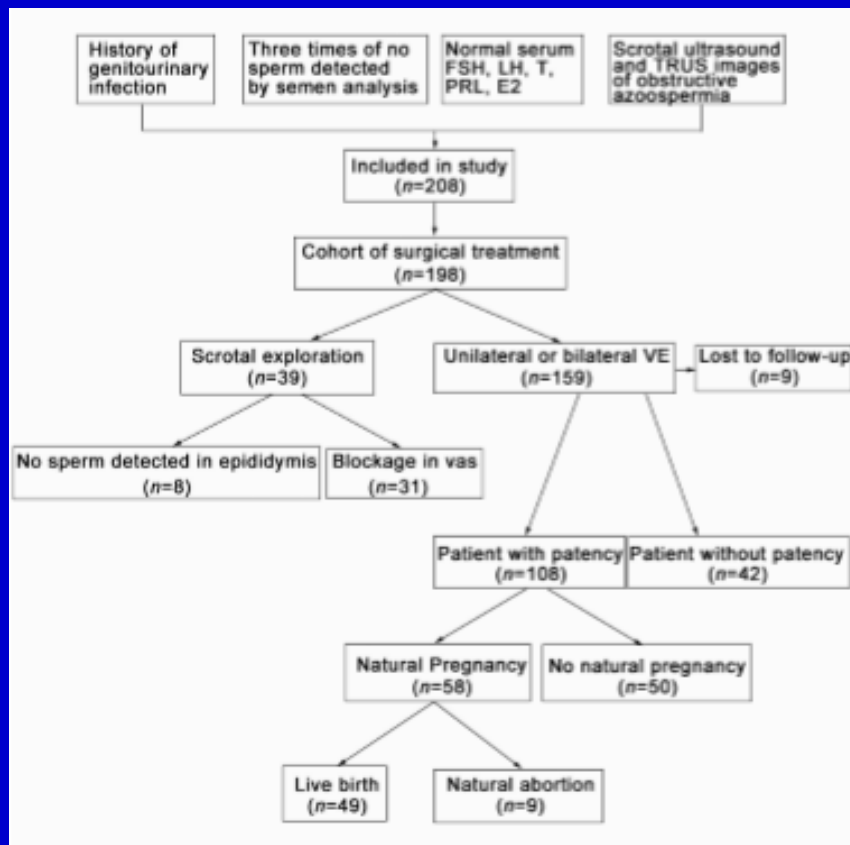
*Monoski M & Goldstein M, Urology 2007
Binsaleh S, Int Urol Nephrol 2014*

Tek iğneli 2 suture Epididimo-vazostomi



Microsurgical vasoepididymostomy for patients with infectious obstructive azoospermia: cause, outcome, and associated factors

- **Obstrüktif azospermi (n=208)**
 - **Skrotal eksplorasyon (n=198); EV (n=159) (% 80.3)**
 - **Obstrüksiyona yol açan en sık neden: İnfeksiyon**



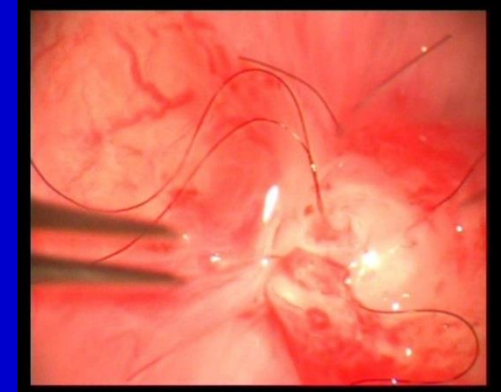
- **Patency (EV): % 72**
- **Spontan gebelik: % 38.7**
- **Canlı doğum: % 32.7**

Sonuç-Proksimal obstrüksiyon



Geleneksel end-to-side

- Doğru yeri bulmak kolay
- Daha fazla mukozal suture
- Boş tübüle suture riski
- Tek iğneli suture
- Cerrahi başarı düşük

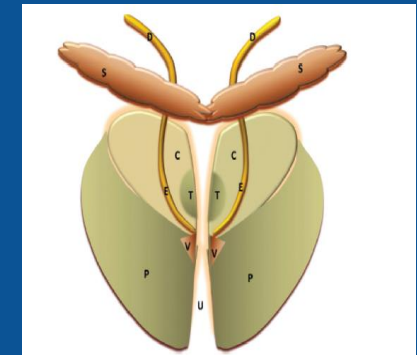
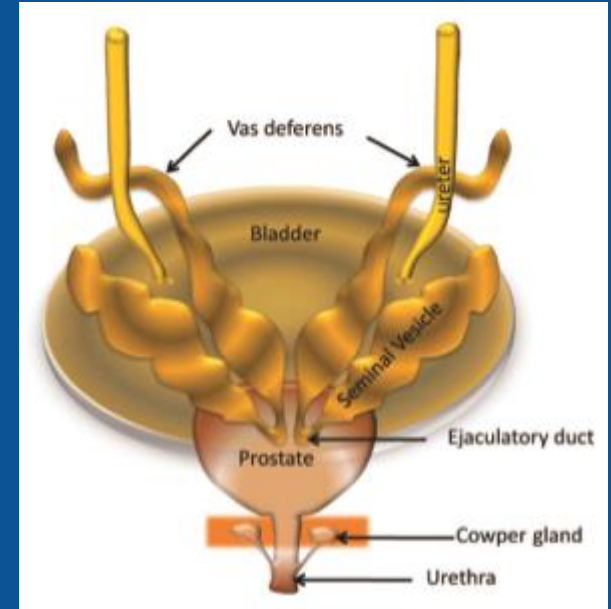


İntussusepsiyon

Daha uzun zaman alıyor
Sadece 2 -3 mukozal suture
Intakt tübüle suture
Tek – çift iğneli suture
Cerrahi başarı daha yüksek

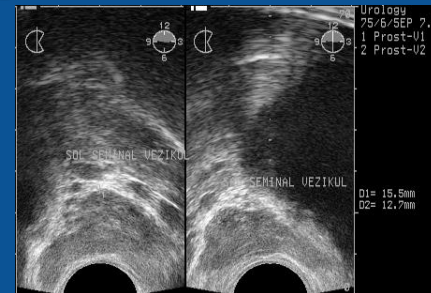
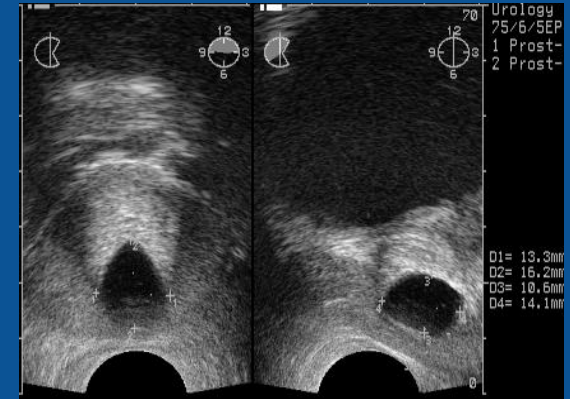
Ejakulator kanal obstrüksiyonu

- İnsidens: % 1-5
- 1942 R. Gutierrez
- 1973 S. Farley and R. Barnes
- Ejakülator kanal obs tanısı:
 - Hematospermi
 - Ağrılı ejakulasyon/akımda azalma
 - Perineal and testiküler ağrı
 - İnfertilite/ düşük ejakulat hacmi
 - Azoospermi
 - Oligospermi/idiyopatik infertilite



Örnek olgu sunumu

- 39 yaş erkek, primer infertilite
- Fizik muayene:
 - Normal (Varikosel $\emptyset$)
 - Testis hacmi: 18 ml / 18 ml normal kıvam
- Semen analizi:
 - Ejakülat volüm: 0.4 ml,
 - Azoospermi (pellet -)
- Hormonal değerlendirme:
 - FSH ve total testosteron: N
- Transrektal ultrasound:
 - Orta hat kisti (1,1 cm)



Yaklaşım

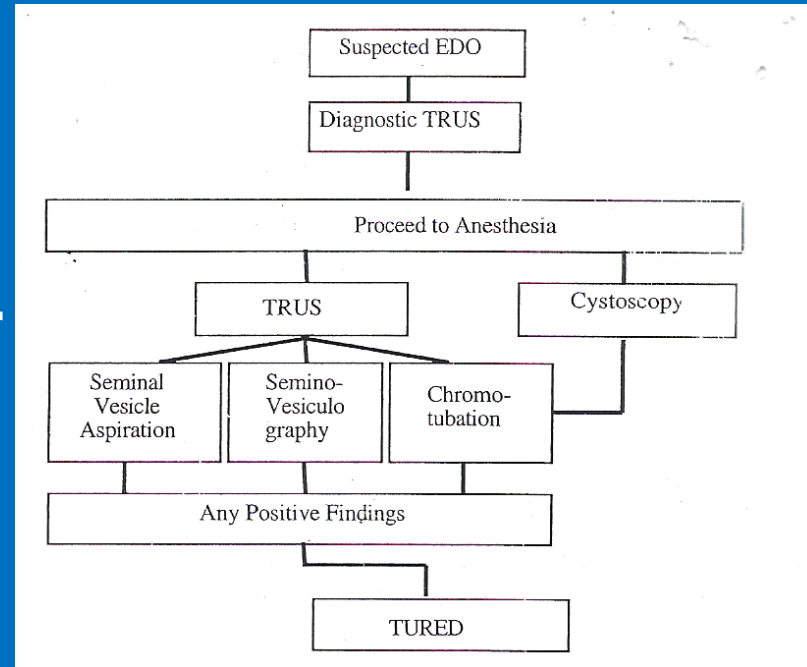
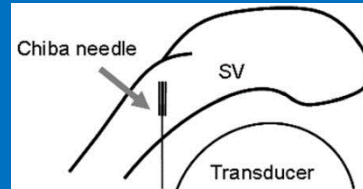
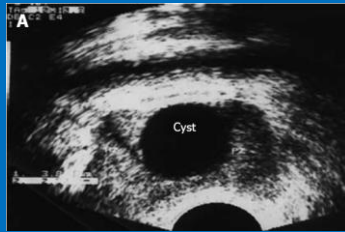
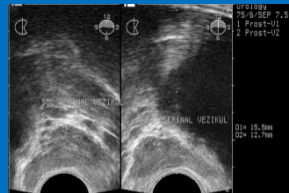
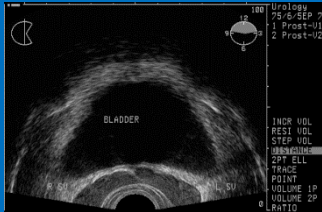
1. İzlem-bekleme

**2. Ürolojik ileri değerlendirme:
Obstrüktif azoospermi?
Ejakülatör kanal kisti, tıkanıklığı?**

3. Testiküler spermle IVF/ICSI

Tanı yöntemleri

- Transrektal ultrasonografi (TRUS)
- Non-invaziv, ucuz, kolay uygulanabilir
- Obstrüksiyon bulguları
 - Dilate SV (A-P > 1,5 cm)
 - Dilate vazal ampulla (>6mm)
 - Dilate ejakülator kanal (>2mm)
 - Taş/kalsifikasyon



Kromotubasyon



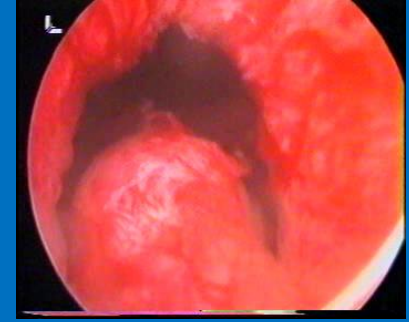
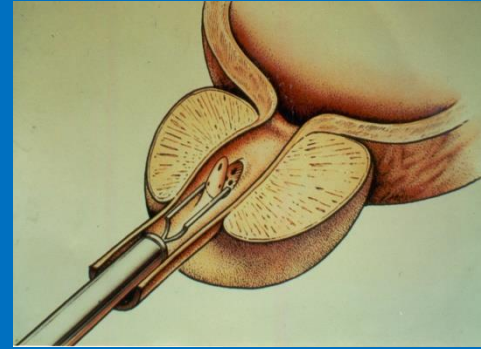
- TRUS, tanıda altın standart değil

Distal obstrüksiyonda cerrahi tedavi

- **Transurethral ejakulator kanal rezeksiyonu (TUR-ED)**
 - **Monopolar**
 - **Bipolar**
 - **Lazer insizyon (Neodymium, holmium)**
- **TUR-ED'e alternatif tedavi yöntemleri**
 - **Transutrikular seminal veziküloskopi**
 - **TRUS guided re-kanalizasyon ve balon dilatasyonu**
 - **Laparoskopik eksizyon (Eksternal prostatik ED kisti)**

TUR-ED

- Transuretral orta hatta verumontanum rezeksiyonu
- Rezeksiyon proksimal veya distale uzatılmamalı,
- Rezeksiyon derinliğine iyi karar verilmeli,
- Ejakulator kanalda eflux görülmeli,
- Koterizasyondan kaçınılmalı,
- Uretral kateterizasyon
 - 24-48 saat



TUR-ED sonuçları

- **Hematospermide iyileşme**
 - Semptomlarda iyileşme (% 50-95)
- **Sperm parametrelerinde iyileşme**
 - Parsiyel obstrüksiyon: % 94
 - Komplet obstrüksiyon: % 59
- **Komplikasyonlar: % 0-20**
 - Hematüri, infeksiyon (Epididimo-orşit)
 - Retrograd ejakulasyon, reflü, fistül, ED, stenoz
- **TURED'nin ÜYTY'ne pozitif etkisi**
 - ÜYTY'ne gereksinimi azaltır (% 20-40)
 - ÜYTY'nin düzeyini azaltır
 - IUI → Spontan gebelik (% 13)
 - IVF/ICSI → IUI (% 50)

*Kadioğlu A ve ark, Fertil Steril 2001;
McQuaid ve Tanrikut, Curr Urol Rep 2013*

Sonuç-Distal obstrüksiyon

- Transuretral ejakulator kanal rezeksiyonu distal obstrüksiyonların tedavisinde kabul görmüş bir tedavidir.
- Güvenli, kolay uygulanabilir ve etkin bir tedavi yöntemidir.
- Embriyolojik kaynaklı kistler tanıda prediktiftir.
- Bütün tedavi yöntemleri obstrüksiyon giderilmesi ve semptomların iyileşmesinde oldukça etkindir.
- Lazer insizyon/un-roofing komplikasyonları azaltır.

Olgu

- **35 yaş erkek, 29 yaş kadın, primer infertilite**
- **Fizik muayene:**
Testis volümü: 14 ml/ 14 ml. Normal kıvam
Düzeltilbilir patoloji (-)
- **Serum FSH: 12 mIU/ml, LH: 5 mIU/ml, T: 3.9 ng/ml.**
- **Semen analizi:**
Volüm: 2.5 ml
Pellet (-) azoospermi
- **Dış merkezde biyopsi:**
Spermatid düzeyinde arrest

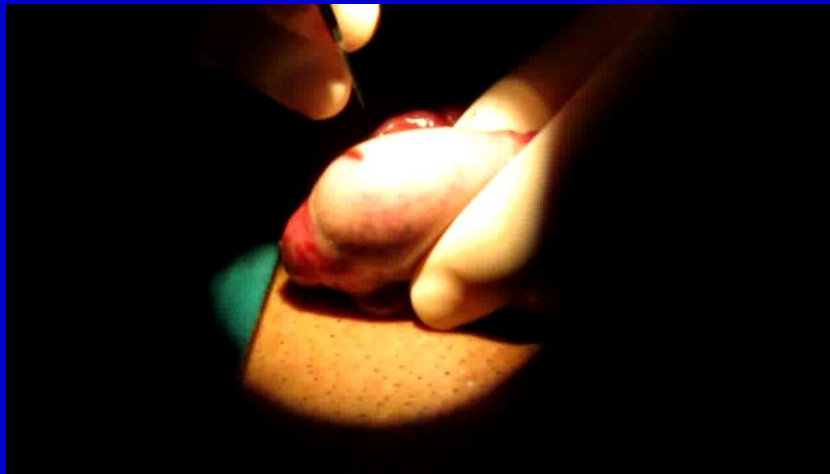
Yaklaşım

- A. Bekleme**
- B. Evlat edinme**
- C. Testis biyopsisi tekrarı**
- D. IVF/ICSI siklusu (aynı gün testiküler sperm aranması)**

Testisten sperm elde etme işlemi: Son 20 yılda ne değişti?

Obstrüktif: 1-MESA, 2-PESA, 3-TESA, 4-TESE

Non-obstrüktif: 1-TESA, 2-TESE, 3- Mikro-TESE



1996

- TESE
- Histoloji prediktif
- ↓ testosteron (-) prediktör

2016

Mikro-TESE
Pre-testis bx gereksiz
T tedavisine (+) yanıt

NOA ve AZF Delesyonları

- Azoospermik hastalarda Y kromozom mikradelesyon sıklığı: %8-12
- Oligozoospermik hastalarda bu oran % 3-7
- En sık rastlanan delesyon AZFc (%65-70)
- Daha sonra AZFb, AZFb+c, AZFa+b+c (%25-30)
- En nadir delesyon AZFa (<%5)

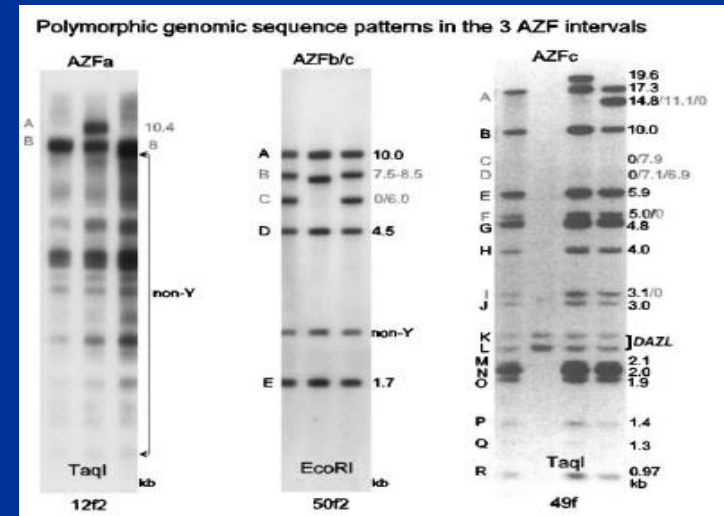


Table 1 SRR and pregnancy rate in microdissection testicular sperm extraction (Micro-TESE)

	SRR per Micro-TESE cycle	SRR per patient	Pregnancy rate
Chemotherapy	48% (55/114)	42% (39/93)	40%
Klinefelter's syndrome	65% (100/155)	61% (77/127)	40%
Cryptorchidism	64% (116/181)	62% (94/152)	50%
AZFc deletion	72% (39/54)	67% (26/39)	46%
Overall experience	56% (794/1414)	52% (607/1176)	48%

AZF Delesyonları ve Spermatogeneze

- **Komplet AZFa ve AZFb ve AZFb+c delesyonu bulunduğunda testisten sperm elde edilememektedir.**
- **Bu hastalara TESE veya testis biyopsisi yapmak gereksizdir.**
- **AZFc delesyonu olan hastaların ejakülatında sperm bulunabilmektedir (%38).**
- **AZFc delesyonu olan azospermik grupta ise TESE ile sperm bulunabilmektedir (%70).**
- **Genetik geçiş babadan erkek çocuğa→ Female ET**

Parsiyel AZFc delesyonları

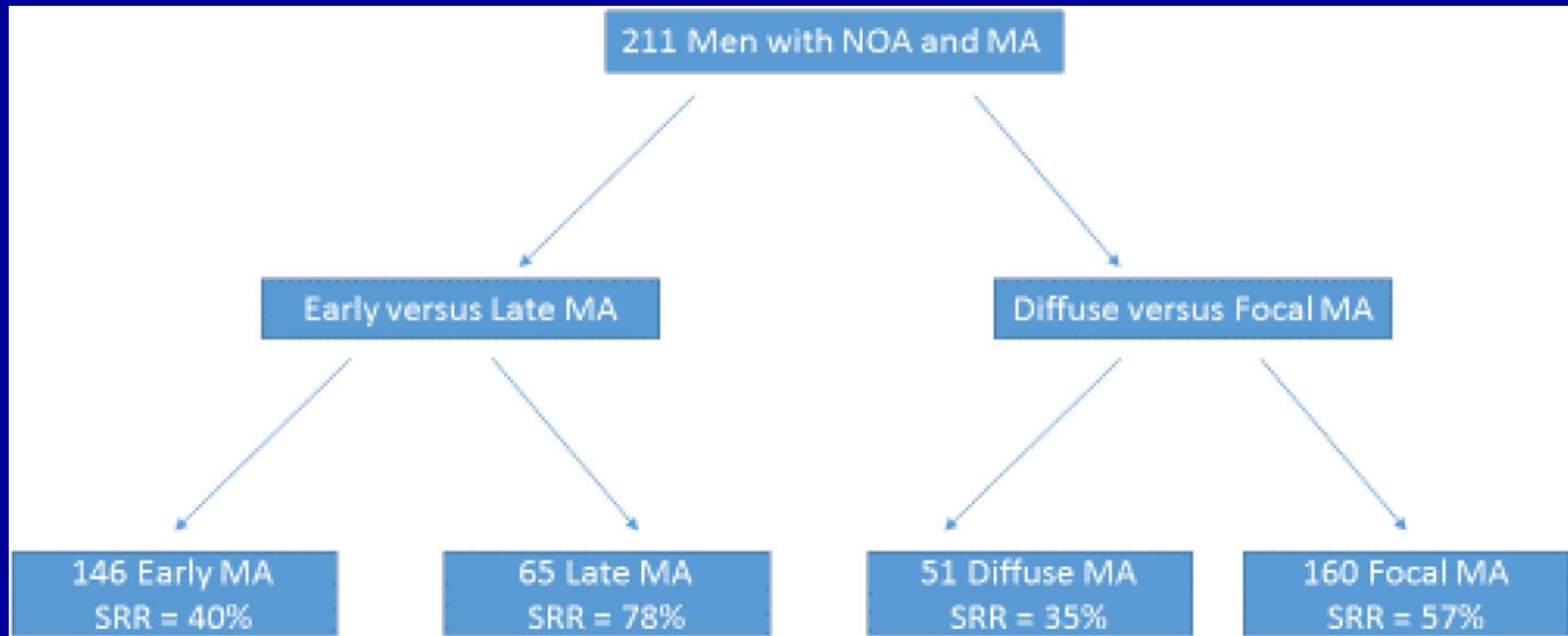
- 7 çalışmayı inceleyen meta-analiz ve 1041 infertil hastanın değerlendirildiği kohort
- Azoospermik ve oligozoospermik hastalarda gr/gr delesyon sıklığı %6.8
- Normozoospermik hastalarda bu oran %4
- Kohort çalışmada infertil hastalarda gr/gr delesyon sıklığı %2.4
- Delesyon saptanan hastalarda toplam sperm sayısı ve total motil sperm sayısı anlamlı olarak daha düşüktür.

Matürasyon duraklamasında klinik özellikler

- Testis hacmi: Normal veya hafif azalmış
- FSH: Normal sınırlarda ve ya hafif yüksek
- Testosteron: Normal veya hafif düşük
- Geç maturasyonda erken maturasyon duraklamasına göre testiküler sperm bulma oranı ↑, genetik anomali oranı ↓

Weedin JW et al, J Urol, 2011
Zini et al, Hum Reprod, 2016

Maturasyon duraklamasında Mikro-TESE sonuçları



- **Spermatid düzeyinde arrest ve fokal arrest varlığı sperm bulmada prediktif.**

Varikoselektominin ICSI başarısına etkisi-Meta-analiz

- 18 çalışma (468 erkek) → Azoospermi+Varikosel

■ Sperm bulma ↑: 2.65

■ Gebelik ↑: 2.07

■ Canlı doğum ↑: 2.19

■ Vx sonrası

■ Ejakülatta sperm: % 44

■ Spontan gebelik: % 13.6

■ IVF/ICSI gebelik: % 18.9

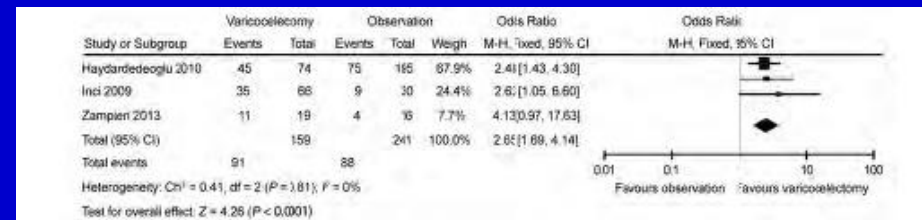


Figure 2: Forest plot of comparison: sperm retrieval rate in patients with NOA and previous varicocele repair versus no varicocele repair.

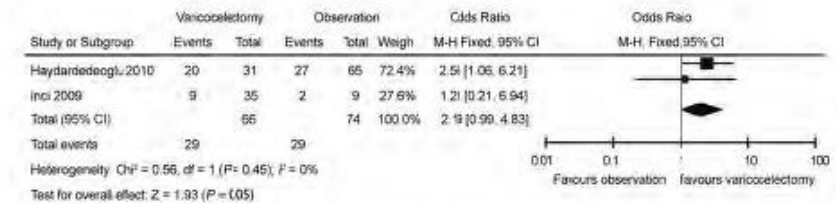


Figure 3: Forest plot of comparison: live birth rate after ICSI in patients with NOA and previous varicocele repair versus no varicocele repair.

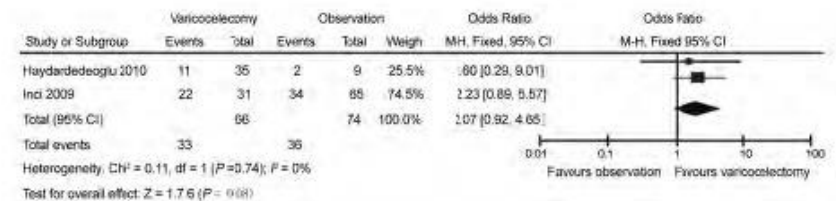
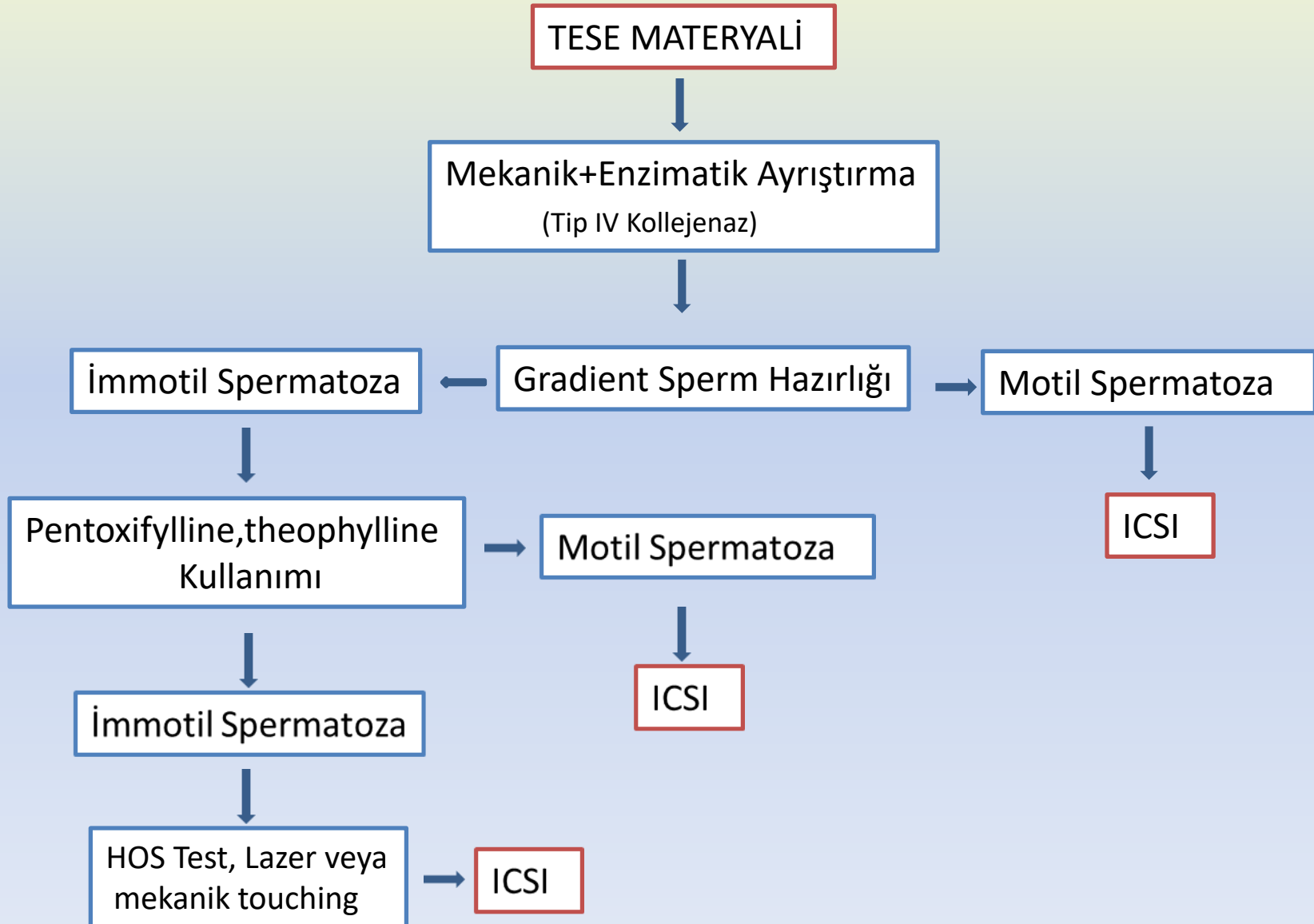


Figure 4: Forest plot of comparison: clinical pregnancy rate after ICSI in patients with NOA and previous varicocele repair versus no varicocele repair.

Ağır oligo/kriptozospermide ICSI için kullanılacak spermin kaynağı ne olmalı?

- **1992-2006: Ağır oligospermi/Nekrospermi/Kriptospermide ejakülat spermi ile ICSI başarısında normospermi ile fark yok!**
- **Güncel veriler:**
- **İlk denemede ejakülat spermi kullanılmalıdır.**
- **Testiküler sperm kalitesi ejakulat spermine göre daha yüksek.**
 - **Testiste ejakülata göre DNA hasarı çok daha az**
- **↑ sperm DNA hasarı ve başarısız ICSI varlığında ejakülat spermi yerine testiküler sperm tercih edilmelidir.**

TESE Sonrası Motil Sperm Seçimi



Sonuç

- NOA'da sperm testisten elde edilmelidir.
- Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında mikroTESE ile sperm bulma oranları daha yüksektir.
- NOA'da testis hacmi, FSH ve inhibin B düzeyleri ile sperm bulma oranları arasında ilişki yoktur. Sperm elde etmede tek prediktif faktör testis histopatolojisiidir.
- Klinefelter sendromlu hastalarda yaş ve preoperatif testosteron düzeyi prediktiftir.