

TESE ÖNCESİ HORMONAL TEDAVİNİN YERİ VE ENDİKASYONLARI

Doç. Dr. Barış ALTAY
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, İZMİR

Giriş

- Erkeğe ait infertiliteye yol açan faktörler %50 oranında bildirilmektedir.
- Özellikle genetik, obstrüktif nedenler, varikosel, inmemiş testis, geçirilmiş enfeksiyonlar sıkça rastlanan nedenler arasındadır.

Giriş

- Hormonal nedenler ise kadına göre erkekte daha az rol oynar.
- Ancak bazı spesifik olgularda doğru endokrin değerlendirme ve tedavi ile ejakülatta sperm elde edilemeyen ve testiküler sperm ekstraksiyonu planan olgularda da başarı elde edilebilmektedir.

TESE ÖNCESİ HORMONAL TEDAVİ

- Hipogonadotropik hipogonadizm
- Aromataz inhibitörleri (Klinefelter sendromunda)
- Sitotoksik hasardan korunma
- İzole FSH yetmezliği
- Spermatogenez indüksiyonu (matürasyon arresti)

Hipogonadotropik hipogonadizm

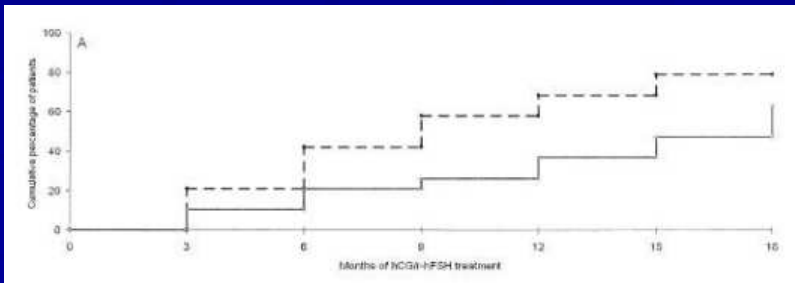
- Hipogonadotropik hipogonadizm tedavisinde kullanılan uzun dönem gonadotropinler sonrası ejakülatta sperm varlığı sağlanabilmektedir.
- Ancak tekrarlayan spermiogramlarda canlı sperm bulunamazsa TESE ile tedavi altındaki olgularda sperm elde edilebilmektedir

Hipogonadotropik Hipogonadizm

- Başlangıç tedavisi hCG
 - 1500-2000 IU, 3x/hafta, 3-6 ay
- Leydig hücre uyarısı (Testosteron artışı) sonrası rhFSH eklenmesi
 - 100-150 IU, 2-3/hafta, 12-18 ay
- Kombine (hCG+rhFSH) uzun süreli tedavi (12-18 ay)

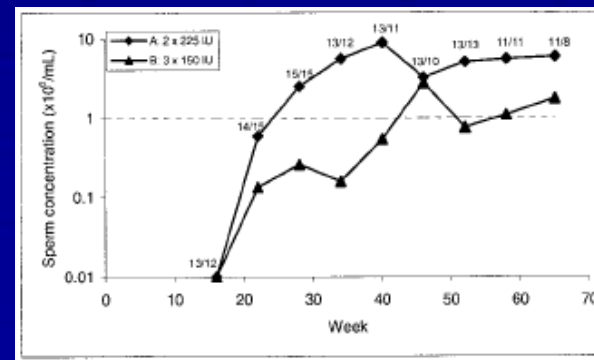
Hipogonadotropik Hipogonadizm

- n: 32 (Azoospermik, Yaş: 25.9 ± 7.7 yıl)
 - İdyopatik HH (n: 20)
- Kallmann Sendromu (n: 12)
- Tedavi:
 - hCG 6 ay (2 x 2000 IU/hafta) SC
 - hCG + rhFSH (3 x 150 IU/hafta) 18 ay
 - 9. aydan itibaren rhFSH dozu (150-225 IU)
- Bulgular:
 - Sperm sayısı $\geq 1.5 \times 10^6$: 12/19 (% 63.2)
 - Sperm sayısı $< 1.5 \times 10^6$: 3/19 (% 15.8)
 - Azoospermi: 4/19 (% 21)
- Spermatogenez başlama süresi 9 ay
- Sperm sayısı $\geq 1.5 \times 10^6$: 18 ay



Boulox et al, Fertil Steril, 2002

- 16 hafta hCG
 - Testosteron seviyelerini normale getirmek için
- 30/49 hastanın (%61) hCG sonrası T: normal, ancak hala azoospermik
 - Group A (n: 15):
 - 48 hafta hCG ile kombine haftada 2 kez 225 IU recFSH
 - Group B (n: 15):
 - 48 hafta hCG ile kombine haftada 3 kez 150 IU recFSH
- Bulgular:
 - Sperm sayısı $\geq 1 \times 10^6$: 14/30 (% 47)
 - Sperm sayısı $> 20 \times 10^6$: 3/30 (% 10)
 - Azoospermi: 10/30 (% 33)
- Spermatogenez başlama süresi: 5.5 ay
- Sperm sayısı $\geq 1.5 \times 10^6$: 12-18 ay



Boulox et al, J Androl, 2003

Gonadotropinlere yanıtızsız Hipogonadotropik hipogonadizmde TESE + IVF/ICSI

- 15 erkek Hipogonadotropik hipogonadizm
- Kombine tedavi
 - hCG (1-2x5000 IU/hafta) + hMG (3x75 IU/hafta)
- Tedaviye rağmen azoospermik
- TESE + IVF/ICSI
- Testiküler sperm (+): 11/15 (73%)
- Fertilizasyon oranı: 41.7%
- Kümülatif gebelik oranı: 20%
- Tedavinin devamı testiküler sperm bulma oranını ve ICSI başarısını artırır.

Seminal Anti-Müllerian hormon

- Bu tedavilerin başarısını belirlemede hastanın yaşı ile seminal anti-Müllerian hormon belirleyici olabilmektedir.
- Serum anti-Müllerian hormon erkek çocuklarda Sertoli hücrelerin aktivitesini belirlemektedir ve puberte ile birlikte azalmaktadır, ki bu azalma aynı zamanda testosteron artışının ve spermatogenezisin erken habercisidir.

Seminal Anti-Müllerian hormon

Erişkinde seminal sıvıda seruma göre daha yüksek oranda bulunmaktadır.

Seminal anti-Müllerian hormonun testosteron ve FSH kontrolünde olduğu ve spermatogenezis ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır.

Hipogonatotropik hipogonadizm tedavisinde seminal anti-Müllerian hormon artışı, tedaviye iyi yanıtı belirlemede belirleyici olarak kullanılabilir.

Testosteron replasmanı TESE öncesi yapılmalı mı?

Germ hücreleri androjen reseptörü içermezler

Leydig hücrelerce salınan testosteron (T) Sertoli hücrelerdeki reseptörler aracılığıyla etkin olur.

Testosteron

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

Testosteron replasmanı TESE öncesi yapılmalı mı?

- Tüm bunlara rağmen uzun süreli Testosteron replasman tedavisi uygulananlarda negatif geri salınımına bağlı hipotalamus ve hipofizde fertilité üzerine olumsuz etkilere neden olmaktadır.
- Bu nedenle erkek kontrasepsiyonunda kullanımına yönelik çalışmalar vardır.

Klinefelter sendromu tanılı olgularda TESE öncesi aromataz inhibitörleri

- Azospermik erkeklerin yaklaşık %11'inde gözlenen Klinefelter sendromu tanılı olgularda geçmiş deneyime göre TESE başarısı %30 oranında bildirilmektedir.
- TESE başarısını arttırmada testosteron replasman tedavisinin en az 6 ay önce kesilmesi gereklidir, çünkü spermatogenezin geri dönmesi için testosterondan arınma dönemi yarar sağlamaktadır.

Klinefelter sendromu tanılı olgularda TESE öncesi aromataz inhibitörleri

- Başarıyı arttırmak için TESE öncesi aromataz inhibitörlerinin tek başına veya hCG kombinasyonu ile uygulanması sonrası intratestiküler endojen testosteron üretimi de uyarılarak Klinefelter tanılı olgularda sperm eldesi %70'lere ulaşmaktadır

Sitotoksik hasara karşı hormonal koruma

- Sitotoksik hasara bağlı germ hücreleri (özellikle bölünen spermatogonia), Leydig ve Sertoli hücrelere göre daha fazla tehlikeye maruz kalmaktadır.
- Histopatolojik tablo SCO şeklinde ortaya çıkmaktadır.
- Spermatogenezis ortalama 1-6 yıl arasında bozulmaktadır.

Sitotoksik hasara karşı hormonal koruma

- Prokarbazin veya radyoterapi ile yapılan deneysel çalışmalarda spermatogoniaların diğer germ hücreleri gibi ortadan tamamen kaybolmadığı, ancak diferansiasyona uğrayacağı dönemde apoptozise uğradığı tanımlanmaktadır.

Shuttlesworth et al. 2000

Sitotoksik hasara karşı hormonal koruma

- Bu ana fikirden yola çıkarak FSH ve T'un germ hücre farklılaşmasını baskıladığı ve sitotoksik tedaviler öncesi GnRH analogu ile differansiasyona uğrayacak germ hücre sayısının arttırılabileceği belirtilmiştir.

Meistrich et al. 1999

Sitotoksik hasara karşı hormonal koruma

İnsanlarda da:

- GnRH agonistleri,
- Testosteron
- Medroksiprogesteron asetat içeren kombinasyon protokolleri uygulanmıştır.

Sitotoksik hasara karşı hormonal koruma

- Kanser tedavisinde kullanılan radyoterapi veya kemoterapiye bağlı hasarı semen veya testiküler krioprezervasyon ile çözme dışında özellikle bu sitotoksik ajanlardan en az etkilenecek kök hücreleri koruma adına
- GnRH analogları veya antagonsitleri ile Testosteron baskılaması yapılarak germ hücrelerin ileriki dönemlerde korunabileceği savunulmaktadır.

FSH

- Androjen bağlayıcı protein (ABP) üretimini arttırarak
- Germ hücreler için büyümeyi uyaran Transferin salınımını kontrol ederek spermatogenezis üzerine olumlu katkı sağlamaktadır
- Testiste dejenerasyona uğrayan hücrelerin azalmasına yardımcı olmaktadır.

FSH

- FSH, hem erken hem de geç spermatogenetik proçesi uyarmaktadır.
- Özellikle Sertoli hücrelere bağılı stimulasyon olmadığında germ hücreleri apoptozise uğramaktadır, bu açıdan koruyucu rolü vardır.

Sofikitis et al. J SteroidBiochemistry&Mol Biol 2008

TESE ÖNCESİ FSH KULLANIM ALANLARI

Hipogonadotropik hipogonadizm

İzole FSH yetmezliği

Spermatogenez indüksiyonu (matürasyon
arrest)

İZOLE FSH YETERSİZLİĞİ

- İlk tanımlama: Mortimer ve Besser, 1976
- Primer infertilite (oligo-azoospermi)
- Testis boyutları, virilizasyon, koku duyusu ile erektile ve ejakülatör fonksiyon normal
- LH ve testosteron normal, düşük FSH düzeyi
- Sella MR ile hipofiz anatomisi normal

Tedavi

- rhFH 100-150IU x 2-3/hafta
- 3-6 ay tedavi sonrası:
Serum FSH değeri ve sperm
parametrelerine göre tedavi planı

FSH içeren protokoller

- Ancak rekombinan FSH içeren tedavi protokolleri idiopatik erkek infertilitesi tedavisinde randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda etkin bulunmamıştır.
- TESE uygulananlarda ise spermatogenetik hücrelerin in-vitro matürasyonunda ortamda FSH bulunması başarıyı arttırdığı yönünde çalışmalar Tesarik ve ark. tarafından bildirilmiştir.

Tesarik et al. Hum Reprod 1998

FSH içeren protokoller

- FSH içeren preparatlarla başarıda testisteki FSH reseptörlerinin varlığı önemlidir.
- TESE öncesi uygulamalarda ise FSH düzeyinin normal seviyelerde olması ve testis histopatolojisinin fokal spermatogenez veya hipospermatogenez lehine olması sperm elde etme oranını arttırmaktadır.

FSH içeren protokoller

- TESE öncesi ampirik FSH uygulamalarında amaç bazı hormon ve hedef hücreler arasındaki uyumsuzluğu düzenlemektir.
- Özellikle RIA ile ölçülen serum gonadotropinler biyolojik aktif seviyeleri doğru olarak saptanamayabilir
- Bu gibi klinik tablolarda non-obstrüktif azospermik erkeklerde TESE öncesi 75-150IU doz aralığında kullanımına yönelik çalışmalar bildirilmiştir.

NOA'de spermatogenez indüksiyonu

- n: 108 (Azoospermik, normal FSH düzeyi)
- FSH tedavisi (n: 63) (75 IU, IM, 3x/hafta)
- Kontrol grubu (n: 45)
- 3 ay tedavi
- Yanıt kriteri: Sperm elde etme oranları

		<u>Sperm (+)</u>
▪ FSH tedavi grubu (n: 63)		40 (64%)
▪ Kontrol grubu (n: 45)		15 (33%)

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.	
Sertoli cell-only	2/7 (28%) [0.4 (0-1)]	4/9 (44%) [1.0 (0-2)]	2 (0.24-16.36)
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.

NOA'de spermatogenez indüksiyonu

- n: 49 infertil erkek
 - Azoospermik
 - Normal FSH düzeyi
 - Normal testiküler hacim
 - Biyopsi: Maturasyon arresti (spermatozoid veya spermatid)
- Rekombinant FSH tedavisi
 - 75 IU, SC, 3x/hafta-ilk 2 ay
 - Sonra, 150 IU, SC, 3x/hafta + hCG 1500 IU 2x/hafta
- Tedavinin devamı (6-12 ay)
- Tedavi sonrası matür spermle başarılı IVF/ICSI: 11/49 erkek (22.4%)

Farklı etyolojilere bağlı hormonal tedavi etkinliği

- 1. Grup: Hipogonadotropik hipogonadizm (n:21)
- 2. Grup: İzole FSH yetmezliği (n:13)
- 3. Grup: İdiyopatik oligoastenospermi (n:16)
- 4. Grup: Matürasyon duraklaması (n:11)

Toplam 61 hasta

Matürasyon Duraklaması

- n: 11
- Yaş: 31.09±4.52 yıl
- Tedavi süresi: 7.45±4.50 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	0.02±0.02	0.323	5.66±1.43	8.41±1.86	0.004

Matürasyon Duraklaması

%18.1 (2/11 hasta) TESE ile sperm (+).

%18.1 (2/11 hasta) ejakulatta sperm (+).

Toplamda hastaların % 36.2'sinde sperm elde edildi.

SONUÇ

Hipogonadotropik hipogonadizmde kombine hCG+rhFSH uzun süreli tedavi ile olguların % 70'inde ejakülatta sperm sağlanır.

İzole FSH yetersizliğinde tek başına rhFSH ile sperm parametrelerinde anlamlı artış sağlanabilir.

SONUÇ

Maturasyon duraklamasına sahip olgularda tedavi ile spermatogenez indüksiyonu:

- Ejakülatta sperm çıkışı sağlar.
- Testiküler sperm elde etme başarısını artırır.

rFSH tedavisi ile spontan gebeliğe ulaşılabilceği gibi, gebeliğe ulaşamayan olgularda üremeye yardımcı tedavi yöntemlerini ile başarı artabilir.

Diğer hormonlar

- Sadece gonadotropinler, testosteron ve östrojen değil, bir takım lokal salınan peptid ve proteinler (sitokinler, activin, inhibin, follistatin) spermatogenezis üzerine otokrin ve parakrin etkilere sahiptir.
- Büyüme hormonu, leptin, IGF-1 ve tiroid hormonları spermatogenezis üzerine etkilidir.
- TESE başarısız olgularda yakın gelecekte bu konularda yapılacak deneysel ve klinik çalışımlar erkek infertilitesinin tedavisine ışık tutacaktır.