

JİNEKOLOG AÇISINDAN

ERKEK İNFERTİLİTESİ

DOÇ. DR. HARUN TOY

N.E.Ü. MERAM TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM AD

ERKEK İNFERTİLİTESİ

- Verilere göre her 7 çiftten 1 tanesinde sterilite ya da infertilite görülür.
- İnfertil çiftlerin yarısında neden erkek faktörüdür.
- Erkeklerde infertilite insidansı %7'dir.

TANIMLAMA

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

EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ

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

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

• Cinsel faktörler	1.7
• Ürogenital enfeksiyonlar	6.6
• Konjenital anomaliler	2.1
• Kazanılmış faktörler	2.6
• Varikosel	12.3
• Endokrin bozukluklar	0.6
• İmmünolojik faktörler	3.1
• Diğer hastalıklar	3.0
• İdiyopatik semen bozuklukları (OAT sendromu) veya gösterilebilir bir neden yokluğu	50-75.1

- • İnfertiliteyi sınıflamak için, her iki eşin de eş zamanlı muayene edilmesi uygun olur.
- • İnfertil çiftin değerlendirilmesinde infertilite süresi, önceki gebelikler ve kadın yaşı hakkında bilgi edinmek önemlidir.
- • Erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinde, nihai sonucu saptayabileceği için, kadın eşin fertilite şansını göz önünde tutmak esastır (B derecesinde tavsiye).
- • Bir ürolog/androlog, fertilite şikayeti ile gelen her erkeği ürogenital anormalite bakımından muayene etmelidir. Bu, sperm kalitesi azalmış her erkek için geçerlidir. Uygun tedaviye (ilaç, cerrahi, üremeye yardımcı teknikler) başlamak için bir tanı konulmuş olması zorunludur (B derecesinde tavsiye).

GENEL KLİNİK YAKLAŞIM

- Öykü (Medikal ve Üreme)
- Genel fizik muayene
- Semen analizi
- İleri sperm tetkikleri

ÖYKÜ

- **Gelişim öyküsü :**
 - Anorşi
 - İnmemiş testis,
 - puberte,
 - vücut kıl kaybı,
 - Anormal sekonder seks karakterleri
 - Jinekomasti
 - Testiküler torsiyon
 - Testiküler travma
 - Anormal testiküler volüm ve kıvam

- **Kronik hastalık ve enfeksiyonlar:**
 - Kabakulak orşiti,
 - Sino-pulmoner semptomlar,
 - STD,
 - Genitoüriner enf (prostatit).
- **Cerrahi öykü :**
 - Vazektomi,
 - Orşiektomi,
 - Herni onarımı.

- **İlaç – çevresel faktörler :**
 - Alkol,
 - Sigara
 - Radyoterapi,
 - Anabolik steroid,
 - Sitotoksik KT,
 - Hiperprolaktinemi yapan ilaçlar,
 - Toksik kimyasallara maruziyet.

- **Seksüel öykü :**
 - Ereksiyon
 - Libido,
 - Koitus sıklığı,
 - Kendisinin ve eşinin önceki fertilitate öyküsü.

FİZİK MUAYENE

- Genel fizik muayene
 - Androjen eksikliği bulguları ---- fertilite azalması
- Androjen eksikliği bulguları
 - Erken gebelik döneminde --- Ambiguous genitalya
 - Geç gebelik dönemi ----- Mikropenis
 - Çocukluk çağı ---- Gecikmiş puberte
 - Erişkin dönemi -----Azalmış seksüel fonksiyon
 - infertilite,
 - sek. seks karakter kaybı

MUAYENEDE DEĞERLENDİRİLECEK ÖZELLİKLER

- **Genel görünüm**
 - Enükoidal oranlar
 - Artmış yağ kontenti, azalmış kas kitlesi
..... androjen eksikliği.
- **Cilt,**
 - Pubik, aksillar, yüz kıl kaybı
 - Cilt yağlanması azalma
.....uzun süreli androjen eksikliği

MUAYENEDE DEĞERLENDİRİLECEK ÖZELLİKLER

- **Eksternal genitalya**
 - Tanner evresine göre yetersiz fallus ve testis gelişimi
 - Sperm maturasyon, transportunu bozan hastalıklar:
 - vas deferens yokluğu,
 - epididimal kalınlaşma,
 - varikozel,
 - herni.
 - Prader orşidometre ile ölçülen testis volümü ile azalmış seminifer tübül volümü saptanabilir. Erişkinde volüm 15 ml, testis boyu 3.6 altında ise küçük sayılır.
- **Jinekomasti --- Androjen / östrojen oranında düşme**

STANDART SEMEN ANALİZİ

- Temel değerlendirme testidir.
- Standart semen analizinde
 - Volüm
 - pH
 - Mikroskopi
 - Agglütinasyon
 - Konsantrasyon, motilite ve morfoloji
 - Sperm lökosit sayımı
 - İmmatür germ hücre tayini
- 2-7 günlük cinsel perhiz.
- Anormal olgularda 2-4 hf ara ile iki test

McLachlan, RI, Baker, HW, Clarke, GN, et al. Semen analysis: its place in modern reproductive medical practice. Pathology 2003; 35:25.

Semen analizinin sonuçlarını etkileyebilecek bazı faktörler şu şekilde özetlenebilir:

- Ejakulatın toplanması: ejakulatın tamamının örnekleme kabına alınması önemlidir.
- Aksesuar bezlerin aktivitesi: aksesuar bezlerin salgıları semeni dilue ettiklerinden sperm konsantrasyonunu etkileyebilmektedir.
- Cinsel perhiz süresi: sperm hücreleri epididimde birikirler, üretra içine taşarlar ve idrarla atılırlar. Epididimal fonksiyonlar bozulmadığı sürece sperm canlılığı ve kromatini cinsel perhiz süresinden etkilenmez.
- Önceki ejakülasyonda epididimler tam olarak boşalmadıysa bu semen analizi sonuçlarını etkileyebilir ancak bunun ne kadar etkili olduğunu tespit etmek zordur.
- Testis boyutları spermatogenetik aktiviteyi yansıtır ve morfolojiyi de etkiler.

- Aslında bu değişkenler ve büyük çoğunluğu da değiştirilemez olan faktörlerin varlığı, semen kompozisyonundaki birey içi farklılıkların da açıklamasıdır.
- Bu nedenle sadece bir semen analizi kişinin semen kalitesini deęerlendirmek için yeterli deęildir.
- Temel verileri elde edebilmek için iki veya üç örneğin incelenmesi yararlı olacaktır.
- Semen analizi kişilerin klinik durumları ile ilgili temel bilgileri edinmemizi sağlar.



SEMEN ANALİZİ

- Major semen parametreleri'den (**konsantrasyon, motilite, morfoloji**)
- Biri anormalse → infertilite 2-3 kat artar.
- İki anormalse → infertilite 5-7 kez artar.
- Üçü anormalse → infertilite 16 kez artar.

SPERMİOGRAM (1999)

- Hacim 2- 5 ml
- pH >7.2
- Sayı >20 x 10 milyon/ml
- Total sperm sayısı > 40 milyon/ml
- İleri hızlı motilite > %50
- Normal morfoloji >%14

World Health Organization reference values for human semen characteristics[†]

Trevor G. Cooper^{1,10}, Elizabeth Noonan², Sigrid von Eckardstein³, Jacques Auger⁴, H.W. Gordon Baker⁵, Hermann M. Behre⁶, Trine B. Haugen⁷, Thinus Kruger⁸, Christina Wang⁹, Michael T. Mbizvo^{3,†}, and Kirsten M. Vogelsson^{3,†}

¹Centre of Reproductive Medicine and Andrology of the University, Domagelstrasse 11, D-48129 Münster, Germany ²Fred Hutchinson Cancer Research Center, SCHARP Statistical Center for HIV/AIDS Research and Prevention, Seattle, WA, USA ³UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP), Department of Reproductive Health and Research, WHO, CH-1211 Geneva 27, Switzerland ⁴Service d'Histologie-Embryologie, Biologie de la Reproduction/CECOS, Pavillon Cassini, Hôpital Cochin, Paris, France ⁵Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Royal Women's Hospital, Carlton, VIC, Australia ⁶Center for Reproductive Medicine and Andrology, University Hospital Halle, Martin Luther University, Halle, Germany ⁷Faculty of Health Sciences, Oslo University College, Oslo, Norway ⁸Reproductive Biology Unit, Stellenbosch University, Tygerberg, South Africa ⁹Harbor-UCLA Medical Center and Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, CA, USA

¹⁰Correspondence address. Tel: +49-251-835-6449; fax: +49-251-835-6093; E-mail: t.cooper@gmx.de

Tablo 1. Semen analizi için en düşük referans değerler (5. persentil ve %95 güvenlik aralıkları).

Parametreler	En düşük referans değer
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı (10 ⁶)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ / ml)	15 (12-16)
Total motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
Progressive motilite (PR, %)	32 (31-34)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3.0-4.0)
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit (10 ⁶ per ml)	<1.0
MAR testi (%)	<50
Immunobead testi (%)	<50
Seminal çinko (µmol/ejakülat)	>2.4
Seminal fruktoz (µmol/ejakülat)	>13
Seminal nötral glukozidaz (mU/ejakülat)	>20

Table II Distribution of values, lower reference limits and their 95% CI for semen parameters from fertile men whose partners had a time-to-pregnancy of 12 months or less

	N	Centiles										
		2.5	(95% CI)	5	(95% CI)	10	25	50	75	90	95	97.5
Semen volume (ml)	1941	1.2	(1.0–1.3)	1.5	(1.4–1.7)	2	2.7	3.7	4.8	6	6.8	7.6
Sperm concentration (10^6 /ml)	1859	9	(8–11)	15	(12–16)	22	41	73	116	169	213	259
Total number (10^6 /Ejaculate)	1859	23	(18–29)	39	(33–46)	69	142	255	422	647	802	928
Total motility (PR + NP, %)*	1781	34	(33–37)	40	(38–42)	45	53	61	69	75	78	81
Progressive motility (PR, %)*	1780	28	(25–29)	32	(31–34)	39	47	55	62	69	72	75
Normal forms (%)	1851	3	(2.0–3.0)	4	(3.0–4.0)	5.5	9	15	24.5	36	44	48
Vitality (%)	428	53	(48–56)	58	(55–63)	64	72	79	84	88	91	92

*PR, progressive motility (WHO, 1999 grades a + b); NP, non-progressive motility (WHO, 1999 grade c).

The values are from unweighted raw data. For a two-sided distribution the 2.5th and 97.5th centiles provide the reference limits; for a one-sided distribution the fifth centile provides the lower reference limit.

	WHO 1999	WHO 2010
Volume	2 ml	1.5 ml
Concentration	20 million/ml	15 million/ml
Progressive motility	50%	32%
Normal forms	14%	4%

Nomenclature related to pathological semen quality according to WHO (2010).²

Oligozoospermia	Sperm concentration $<15 \times 10^6/\text{ml}$; total sperm number $<39 \times 10^6/\text{ml}$
Asthenozoospermia	$<32\%$ progressively motile spermatozoa
Teratozoospermia	$<4\%$ morphologically normal spermatozoa
Oligo-asteno-teratozoospermia	Disturbance of all three parameters
Azoospermia	No spermatozoa in the ejaculate
Cryptozoospermia	Spermatozoa absent from fresh preparation but observed in a centrifuged pellet
Aspermia	No ejaculate
Leucospermia (leucocytospermia)	$>1 \times 10^6$ ml leucocytes in the ejaculate

ETYOLOJİ

- Pretestiküler
- Testiküler
- Posttestiküler

ETYOLOJİ

PRETESTİKÜLER NEDENLER

- İki gruba ayrılır
 - Hipogonadotropik hipogonadizm
 - Koital bozukluklar
 - Erektile disfonksiyon (Vasküler/Nöro.)
 - Ejakülatuar bozukluklar
 - Ejakülasyon prekoks
 - Retrograd ejakülasyon

HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM

- Konjenital veya sonradan olan FSH, LH eksikliği. (Yetersiz GnRH yapımı/Hipo.Tm)
- %30-40 olguda genetik mutasyon.
- Sonradan olan olgularda kranial tm neden olabilir (ör. Kraniofaringioma/Pit.Adenom).
- Konjenital olan olguda puberte gecikmesi.
- Tanıda FSH, LH, testosteron düzeyi düşüktür.
- Tedavide gonadotropin verilir.

Hormonal İnceleme

- FSH
- LH
- Prolaktin
- Testosteron

Endokrin inceleme

Sadece sperm sayısı < 10 milyon/ml ise gereklidir

Klinik durum	FSH	LH	Testosteron	Prolaktin
Normal spermatogenez	N	N	N	N
Hipogonadotropik Hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük	N
Spermatogenez bozukluğu	Yüksek/ N	N	N	N
Hipergonadotropik Hipogonadizm	Yüksek	Yüksek	Normal/Düşük	N
Prolaktinoma	Normal/ Düşük	Normal/ Düşük	Düşük	Yüksek

KOİTAL NEDENLER

- Nadirdir.
- Retrograd Ejekülasyon:
 - diabet,
 - MS,
 - geçirilmiş cerrahi (retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu) veya spinal kord travması.
- RE'da ejakülatta sperm yoktur ancak idrarda vardır. Tedavi: ART
- Erektile Disfonksiyonda Tedavi; Psikoseksüel tedavi, (Vasküler ve Nörojenik Organik nedenler ekarte edildikten sonra)

POSTTESTİKÜLER NEDENLER

- Distal veya Proksimal Seminal traktüsün obstrüktif / subobstrüktif lezyonlarıdır:
 - Semen volüm azlığında neden aksesuar genital bezler ile ilgilidir. (vesika seminalis/prostat)
 - Semen volüm azlığı, pH yüksek, viskozite artışı; prostatit veya prostat kistine bağlı ejakülatuar kanal obstrüksiyonunu düşündürür.
- Enfeksiyonlar : Semende >1 milyon/ml lökosit varlığı ise aksesuar genital bez enfeksiyonunu düşündürür.
- Aksesuar bezlerin İnflamatuar hastalıkları
- Otoimmün infertilite :
 - İnfertil erkeklerin %5'inden azında gözlenir
 - Antisperm antikör varlığında düşünülür. Tedavi :ART

KONJENİTAL VAS DEFERENS YOKLUĞU

- Semen volüm <1.0 ml + asid pH (<7) + semende spermatozoa ve immatür germ hücre yokluğu.
- Tanıda;
 - Transrektal ultrasonografi
 - Veziküla seminalis marker'ı fruktoz
 - Epididim marker'ı alfa glukozidaz bakılır.
 - ◉ **Kistik fibrozis ile beraberlik gösterir. (CF'nin %70'idir)**
- CTFR mutasyon taraması.(Ot.Res.geçiş)
 - Delta F508 mutasyonu en sık.

POSTTESTİKÜLER NEDENLERDE TANI

- Fizik muayene
 - Testis volümü genelde normaldir.
- Normal FSH, skrotal – transrektal ultrasonografi.
- Mikrobiyolojik tarama (enfeksiyon şüphesi olan olgularda)
 - Klamidya, üreoplazma taraması.
- Genetik test (CTFR) taraması.

PRİMER TESTİKÜLER DİSFONKSİYON

ERKEK FAKTÖRÜ %75

- Varikozel
- Kriptorşidizm
- Orşit
- Testis travması
- Torsiyon
- Gonadotoksik tedavi, KT, RT, cerrahi
- Sistemik hastalıklar
- Genetik hastalıklar
 - Karyotip anormallikleri
 - Y kromozom mikrodelesyonları

VARİKOSSEL

- Varikosel infertilite ilişkisi net değil.
- Normozoospermik olguların %10'unda da görülür.
- Testis volümü ve Leydig hücre fonksiyonunu azaltır.
- Klinik muayene ve Doppler USG ile tanı konur.
- Semptomatik olgu, takipte testis fonksiyonlarında bozukluk giderek artıyorsa tedavi önerilir.

(Eur. Assoc. Uro. 2010 guideline)

KRİPTORŞİDİZM

- Doğumdaki insidansı %2-9. (3 ay'da % 1-2)
- Konjenital / sonradan gelişen diye ikiye ayrılır.
- AR (Androgen Receptor) ve INSL3/RXFP2 (former LGR8) sistem genetik anormalliği olabilir.
- Bir sendrom varyantı da olabilir.

SPERMATOGENEZİSİ ETKİLEYEN GENETİK FAKTÖRLER

- Oligo-azoospermik olgularda iki genetik test yapılır.
 - Karyotip
 - Y kromozom mikrodelesyonu
 - AR gen mutasyonu (seçilmiş olgularda)
- <10 milyon/ml sperm sayısı olan olgularda genetik bozukluk 10 kat daha fazladır.(%4)
- <5 milyon/ml sperm sayısı olan olgularda genetik bozukluk %7-8.
- Non-obstrüktif azoospermide ise %15-16.

SPERMATOGENEZİSİ ETKİLEYEN GENETİK FAKTÖRLER

- **Klinefelter sendromu** en sık görülenidir.(47,XXY)
 - TESE/mikro TESE ICSI önerilir.
 - %30-50 sperm bulma şansı.
 - Çocukta Klinefelter'i önlemek için ICSI/PGD önerilebilir.
- **Otozomal anormallikler**
 - Oligozoospermik (<10 milyon/ml) > Azoospermik
 - Robertsonian translokasyonlar.
 - İnversionlar
 - Uniparental disomi'ler.
- **Yapısal Kromozom Anomalilerinin önemi:**
 - Anöplidi riski artar
 - Fetal karyotip bozuklukları ile ilişkilidir.
- **Y kromozom mikrolelesyonu**

Y KROMOZOM MİKRODELESYONU

- “*Azoospermia Factor regions*” gen mutasyonları, AZFa, AZFb ve AZFc olabilir.
- Non-obstrüktif azoospermide %10, idiopatik ciddi oligospermide ise %3-5 civarında görülür.
- TESE’de sperm bulma açısından en iyisi AZFc mutasyonudur.
- Azoospermi ve <5 milyon sperm de yapılmalıdır.

PRİMER TESTİKÜLER DİSFONKSİYON TANI

- FSH > 8 IU/L
- Testis volüm < 15 ml
- Orta/ciddi oligospermi veya azospermi
- Ancak spermatogenik arreste sekonder Orta/hafif oligozoospermi veya azospermide FSH, testis volümünü normal olabilir.
- Genetik test
 - semen fenotipi (Karyotip ve Y delesyonu)
 - androjenizasyon seviyesi (AR gen mut.)

İdiopatik erkek infertilitesinde medikal tedavi

- Anti-estrogens
- Dopaminergic agents
- Exogenous gonadotropins (hMG, pFSH)
- Androgens
- Testolactone
- Kallikrein
- Pentoxifylinne
- Psychotropic drugs
- Arginine
- Thyroxine
- Vitamins and trace elements
- Indomethacin
- Others

SONUÇ

- Erkeklerde infertilite insidansı %7.
- Erkek deęerlendirmesinde; öykü, fizik muayene, sperm analizi (en az 2 kez), transrektal ultrasonografi, ileri tetkikler (hormon, mikrobiyoloji vb..)
- Genetik faktörler %15 olguda görülür (karyotip anormalliği, CFTR gen mutasyonu, Y kromozom mikrodelesyonu).
- Deęerlendirmede amaç tedavi edilebilir nedenleri tedavi edilemez nedenlerden ayırt edebilmektir.
- Halen %50 olguda neden belirlenemez.

AZOSPERMİ

- 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

OBSTRÜKTİF AZOSPERMİ

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

OBSTRÜKTİF AZOSPERMİ

- İntratestiküler obstrüksiyon %15
- Epididimal obstrüksiyon %30-67
- Vazal obstrüksiyon %20
- Ejakülator kanal obstrüksiyon %1-3

OBSTRÜKTİF AZOSPERMİ

- Obstrüktif tipde, spermatogenez normal devam etmekte ve ICSI ile başarı şansı yüksektir
- Vas deferensler palpe edilebilir ve testis biyopsisi normal spermatogenez ile belirlenen hastalar obstrüktifdir
- Bu hastalar rekonstrüktif cerrahiden ya da ejakülatör kanalların açılmasından fayda görebilir

NOA ETİYOLOJİSİ

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

Düşük ejakülat hacmi (Hipovolemik ejakülat)

- Düşük ejakülat hacmi ($<1.5\text{ml}$) ile başvuran hastalarda
 - konjenital vas deferens agenezisi,
 - distal ejakülator kanal obstrüksiyonları
 - retrograd ejakülasyon akla gelmelidir.

Distal Ejakülatuar kanal obstrüksiyonu

- **Ürogenital sinüs anomalilerinde**, bir veya her iki ejakülatuar kanallarda yokluk veya kist
- **Müllerian kanal anomalilerinde**, ejakülatuar kanallar lateral yerleşimlidir ve kist tarafından sıkıştırılır
- **Paramedian veya lateral intraprostatik kistler**, wolfian orijinlidir ve klinik pratikte nadiren karşılaşılr.
- **Postinflamatuar obstrüksiyonlar**, ejakülatuar kanalda sıklıkla akut nonakut veya kronik üreteo-prostatitlere sekonderdir.

*Ejakülatuar kanalın konjenital
veya
kazanılmış komplet obst.*

semen volümü ↓
seminal fruktoz ↓
asit PH ↓

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

Enfeksiyonlar

- Orşit-Epididimit
- Prostatit
- Üretrit

Non-Obstrüktif azoospermi

- İnmemiş testis
- Anorşi
- Klinefelter send.
- Genetik bzk.
- Orşit
- Testis Tm
- Varikozel
- SCO, Matürasyon aresti, hipospermatogenez
- Gonadotoksinler

Sperm elde etme teknikleri

Epididimal sperm

- MESA
- PESA

Testiküler sperm

- TESA
- TESE

Vasal sperm aspirasyonu

Seminal vesikül sperm aspirasyonu

Endikasyonları

- Obstrüktif azoospermi
- Nonobstrüktif azoospermi
- Şiddetli oligospermi
- Nekrospermi
- Anejakülasyon