

# Olgular eşliğinde başarısız ICSI, TESE (-) olgulara yaklaşım

Prof. Dr. Selahittin Çayan



# Panelistler

- **Prof. Dr. Önder Yaman**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD
- **Prof. Dr. Barış Altay**  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, İzmir
- **Prof. Dr. Hüseyin Görkemli**  
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fak, Kadın Hast ve Doğum AD, Konya
- **Doç. Dr. Cem Korkmaz**  
GATA Tüp Bebek Merkezi, Histoloji ve Embriyoloji AD

# Tartışma Konuları

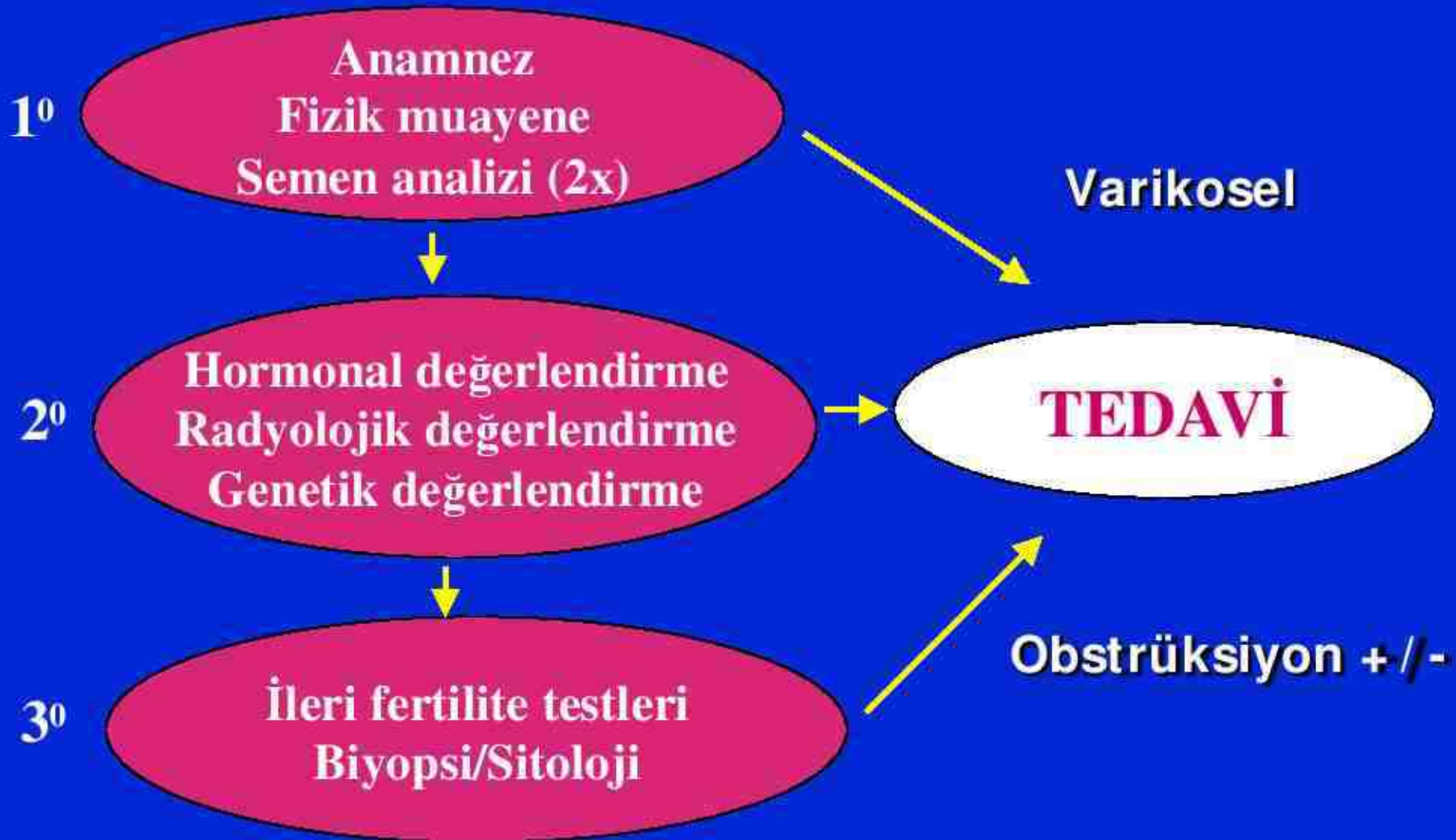
- TESE öncesi hormonal-ampirik tedavinin yeri
- Başarılı TESE için yeni prediktif faktörler
- Genetik infertilite (Hangi test, ne zaman?)
- ICSI başarısında sperm kaynağının rolü-önemi
- Sperm morfolojisinin ÜYTY başarısına etkisi
- Sperm DNA hasarının ICSI başarısına etkisi
- Tekrarlayan abortusta erkek faktörünün yeri
- Başarısız TESE sonrası yaklaşım

# 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

# Erkek Subfertilitesi-Değerlendirme



# Olgu- 1

- **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- 1

- **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- 1

- **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, HSG: Normal.
- **ÖZET**
  - 39 yaş erkek, 37 yaş kadın
  - Toplam Motil Sperm sayısı: 5 milyon
  - Erkek: Düzeltilebilir patoloji (-)
  - Kadın: Normal değerlendirme

# Olgu 1-Yaklaşım

## A. İzlem-Bekleme

3 yıldan itibaren spontan gebelik beklentisi gerçekçi değildir.

## B. Ampirik medikal tedavi (3-6 ay)

(Klomifen sitrat, 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.

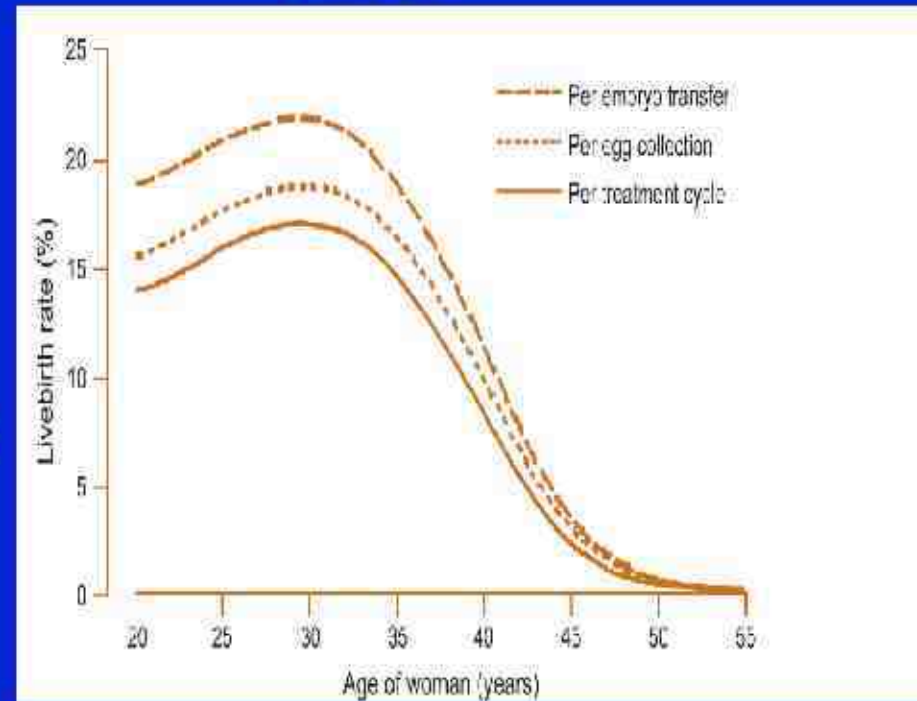
## E. ICSI (direkt)

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

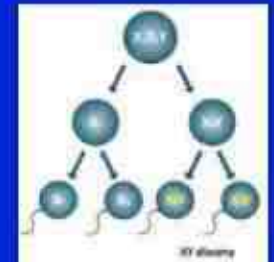
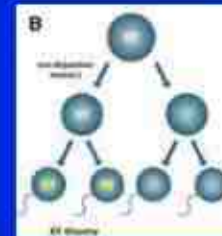
## ICSI



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

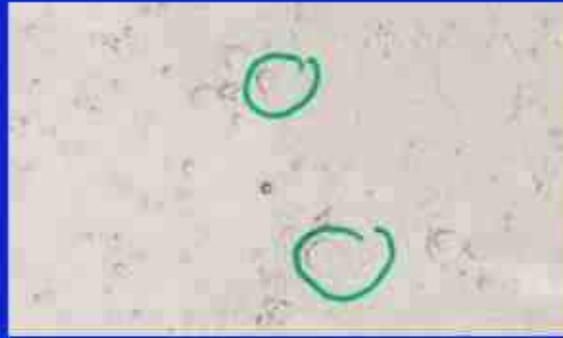
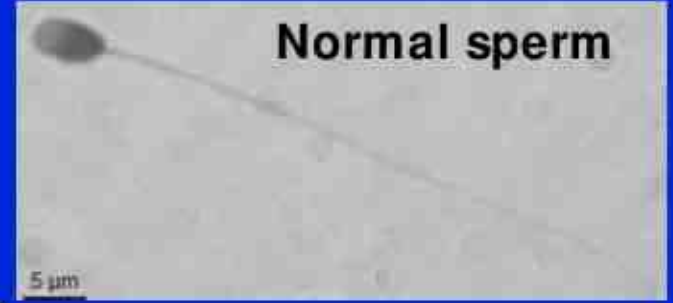
# Olgu-2

- 28 yaş erkek, 25 yaş kadın, primer infertilite (3 yıldır)
- Erkek fizik muayene:  
Testis volümleri: 8 ml./8 ml. Normal kıvam  
Varikozel (-), Ek patoloji (-)
- Sigara öyküsü: 8 paket yıl
- BMI: 25 (Normal sınırlarda)
- Semen analizi: 2.3 ml, 1 milyon/ml, motilite: % 10 (a+ b)  
Toplam motil sperm sayısı: 0.23 milyon
- FSH: 14 mIU/ml, T. Testosteron: 3.4 ng/ml.
- Genetik testler:
  - Karyotip: 46, XY/47, XXY
  - Y kromozom delesyonu:  $\emptyset$



# Olgu-2

- **Başarısız ICSI (1 yıl önce)**
- **Day 3, 2 Embriyo transferi**
- **Gebelik ✗**



- **8 embriyo dondurulmuş**
- **6 ay önce frozen 2 ET → Gebelik ✗**
- **Kalan: 4-6 frozen embriyo**
- **Sigara ✗ veya azaltacak!**

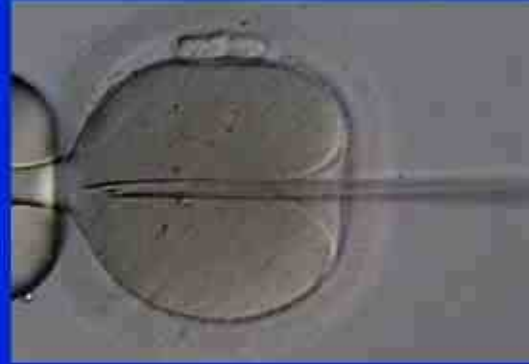
# **Olgu 2-Yaklaşım**

- A. Frozen embriyo transferi (3-6 ay sonra)**
- B. Direk TESE ile ICSI**
- C. Antioksidan tedavi (3-6 ay) + Ejakülat spermi ile ICSI**
- D. Antioksidan tedavi (3-6 ay) + TESE ile ICSI**
- E. Antioksidan tedavi (3-6 ay) sonrası eş zamanlı Ejakülat + Testis spermi ile ICSI**

## Ejakülat



## ICSI



## Testis



- Toplam 12 yumurta
- Medium (Ca ionophore)
- Fertilizasyon:
  - Ejakülat spermi: 5/ 6
    - Grade A: 1; B-C: 4
  - Testiküler sperm: 6/ 6
    - Grade A: 4, B-C: 2
- Day 5, 2 ET: 1 ejakülat, 1 TESE
- Gebelik: (+)



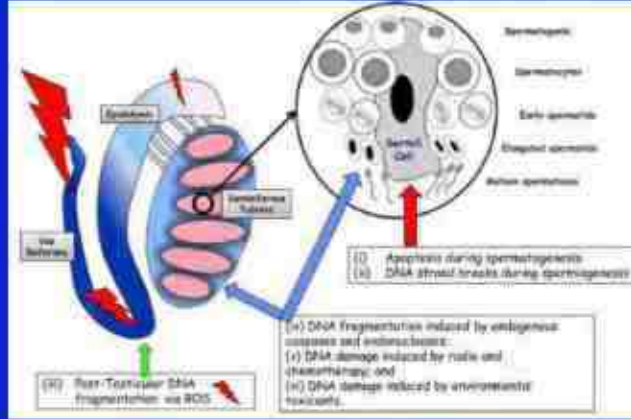
Ejakülat



TESE

# Sperm DNA hasarı - İnfertilite

- Tekrarlayan başarısız IVF varlığında  $\uparrow$  DFI: % 39.4



- Fertilizasyon  $\downarrow$
- Embriyo gelişimi  $\downarrow$
- İmplantasyon  $\downarrow$
- Düşük  $\uparrow$

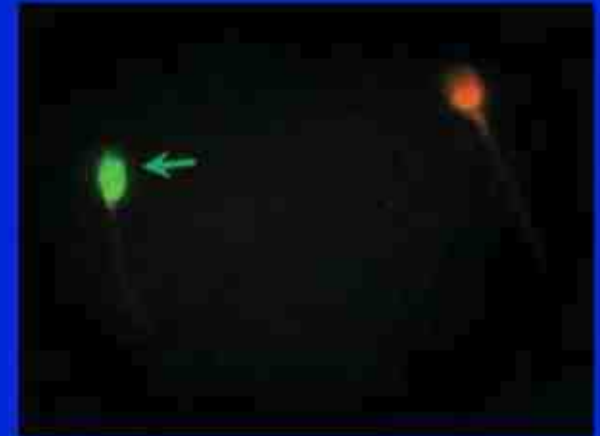
Pregnancy outcome in patients with high levels of sperm DNA fragmentation when treated with ejaculated compared with testicular sperm.

Sperm	Biochemical pregnancy rate (%)	Clinical pregnancy rate (%)	Implantation rate (%)	Miscarriage rate (%)
Ejaculated (n = 42)	8.90	13.75	6.56	75.0
Testicular (n = 30)	2.5	40.0	28.09	6.25
P value	NS	.035	.0021	.017

Note: All patients included in the study had a DNA fragmentation index value in semen by TUNEL >20%; statistical analysis by  $\chi^2$  test.

- Testiküler sperm kalitesi ejakulat spermine göre daha yüksek.
- $\uparrow$  sperm DNA hasarı ve düzeltilemeyen erkek faktörü varlığında ejakulat spermi yerine testiküler sperm tercih edilmelidir.

# Semen kaynağına göre fertilizasyon ve gebelik oranları



ICSI outcome measure	Cycles without pentoxifylline n = 29 (21%)	Cycles with pentoxifylline n = 108 (79%)
Fertilization rate, %	59	56
Cleavage rate, %	91	86
Clinical pregnancy rate, %	37	33
Miscarriage rate, %	14	9
Live birth rate, %	24	23

# Application of a ready-to-use calcium ionophore increases rates of fertilization and pregnancy in severe male factor infertility

- 29 azospermik, 37 kriptozoospermik
- 88 başarısız ICSI siklusu
  - Fertilizasyon: % 34.7
- Ca ionophore inokülasyonu (ICSI sonrası)
- Fertilizasyon: % 56.9
- 73 transfer
  - 34 (% 46.6) gebelik
  - 29 (% 39.7) klinik gebelik
  - 32 sağlıklı bebek doğumu

Results of the prospective application of A23187 as compared with the previous cycles without the use of ionophore.

	A23187 cycle	Previous cycles	P value
No. of cycles	75	86	
COC collected (mean ± SD)	9.6 ± 5.8	11.2 ± 8.3	NS
Fertilization rate	329/566 (56.9)	244/704 (34.7)	< .001
Azoospermia	228/354 (64.4) <sup>b</sup>	91/220 (41.4) <sup>c</sup>	< .001
Cryptozoospermia	151/312 (48.4) <sup>b</sup>	153/484 (31.6) <sup>c</sup>	< .001
Blastocyst formation*	67/119 (56.3)	20/79 (25.3)	< .001
No. of ETs	73 (97.3)	79 (89.8)	NS
Implantation rate	42/126 (33.3)	6/150 (4.0)	< .001
Positive β-hCG	34 (46.6)	6 (7.6)	< .001
Clinical pregnancy rate	29 (29.7)	5 (6.3)	< .001
Live-birth rate	25 (34.2)	1 (1.3)	< .001
Children born	32	1	

Note: Values in parentheses are percentages. β-hCG = β human chorionic gonadotropin; COC = cumulus-oocyte complex; ET = embryo transfer; NS = not statistically significant; SD = standard deviation.

\* Exclusive data from Kinderwunsch Zentrum Uzg.

<sup>b</sup> P < .001.

<sup>c</sup> P < .05.

Ebner. Ionophore and severe male infertility. Fertil Steril 2012.

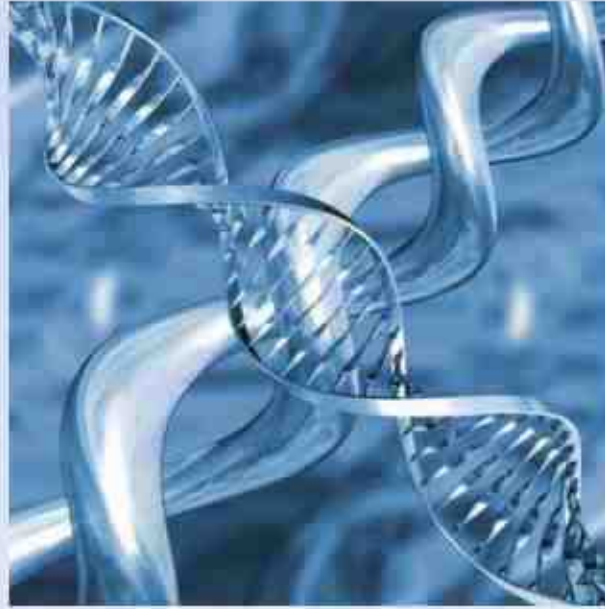


GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
ÜYTE MERKEZİ

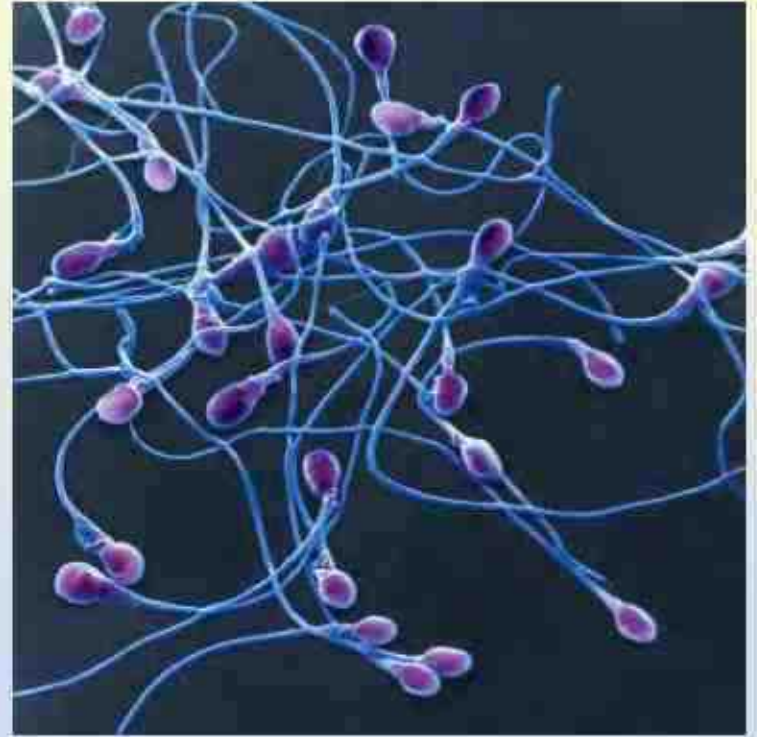
# TESE SONRASI SPERM HAZIRLAMA YÖNTEMLERİ VE YAKIN DÖNEM GATA SONUÇLARI

DOĐ.DR. CEM KORKMAZ

- İnfertil çiftlerin değerlendirilmesinde, nedenlerin % 40'nın **erkeğe bağlı faktörler** ile ilişkili olduğu bilinmektedir.



- Yıllar içerisinde in vitro koşullarda
  - *Intra Uterine Insemination (IUI)*
  - *In Vitro Fertilization (IVF)*
  - *Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)*
  - *TESE*
- İşlemleri için birçok sperm hazırlama protokolleri denenmiştir.



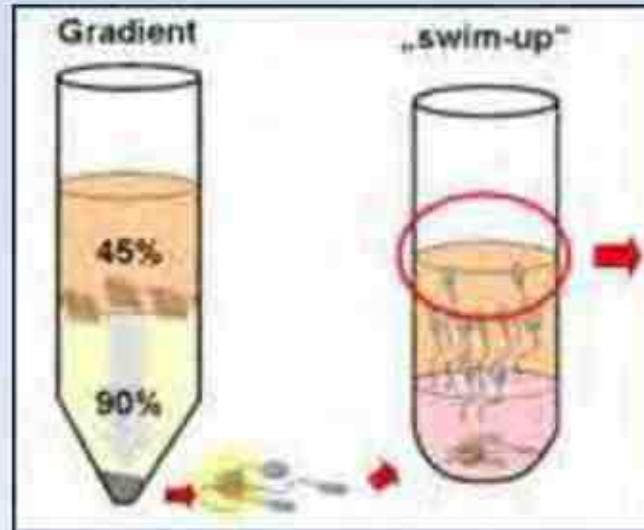
- Bu protokoller içerisinde en çok bilinenler ;
  - *Swim-up* (yüzdürme)
  - *Swim-down*
  - *Sedimentasyon*
  - *Cam yününden filtrasyon*
  - **Gradient**, *Percoll* ya da *Nycodenz* gibi vizköz maddeler arasından süzme yöntemleridir.

# GRADIENT UYGULAMALARI

- Günümüzde *en sık* kullanılan yöntemdir. Kolloidal silika süspansiyonu içeren sıvılar kullanılır.
- Normal sperm ile anormal olanların yoğunluğunun farklı olması prensibine dayanır.
- Tabakalar hazırlanırken en yoğun olan her zaman en altta olacağından *normal sperm* de buraya göç eder ve sediment oluşur.
- Semendeki *diğer bileşenler ve anormal spermler* yoğunluk farkından dolayı diğer tabakalara göç eder böylece sağlıklı sperm semenden ayrıştırılır.

# GRADIENT UYGULAMALARI

- Gradient uygulamalarında 2 katman kullanılır, *gradient konsantrasyonları azaldıkça* elde edilen sperm sayısı daha fazla olmasına rağmen, normal ve dolayısıyla fonksiyonel olan spermeler daha yoğun olduğundan *alt katmanın konsantrasyonu* yüksek tutulmalıdır.
- Alt tabakada en az % 80 konsantrasyonun kullanılması önerilmiştir.



# MINIGRADIENT



- **Amaç; *kirli ama sperm sayısı az* olan bir örnekte (*meni, çözdürme, epididim yada testis kökenli*) spermin inceltilmiş tabakalardan geçerek kaybını azaltmak, buna karşın sperm dışı hücrelerde bir miktar yıkama yapabilmektir.**
- **Bu yöntemde kullanılan **solüsyon miktarları** gradient yöntemindekilerin **yarısı** kadardır.**
- **Ejakülat miktarı ise **değişmez**.**

# TESE Materyalinin Hazırlanması

- Materyalin alınacağı sperm yıkama mediumu **en az 4 saat** inkübe edilmelidir.
- TESE'nin mümkünse OPU gününden **bir gün önce** yapılması ile sperm kapasitasyon sürecinin tamamlanması ve motil sperm bulma olasılığının artması sağlanmalıdır.
- İlk gözlemlerde sperm tespit edilmeyen vakalarda, nadir sperm olasılığını ortaya çıkarmak için materyalin 10 dk süre ile 1300 rpm santrifüj edilmesi ve pelletde sperm aranması faydalı olabilir.
- Çok hemorajik gelen örneklerde eritrositlerin eritilmesi (TESEPERATE) ile sperm bulma olasılığı arttırılabilir.

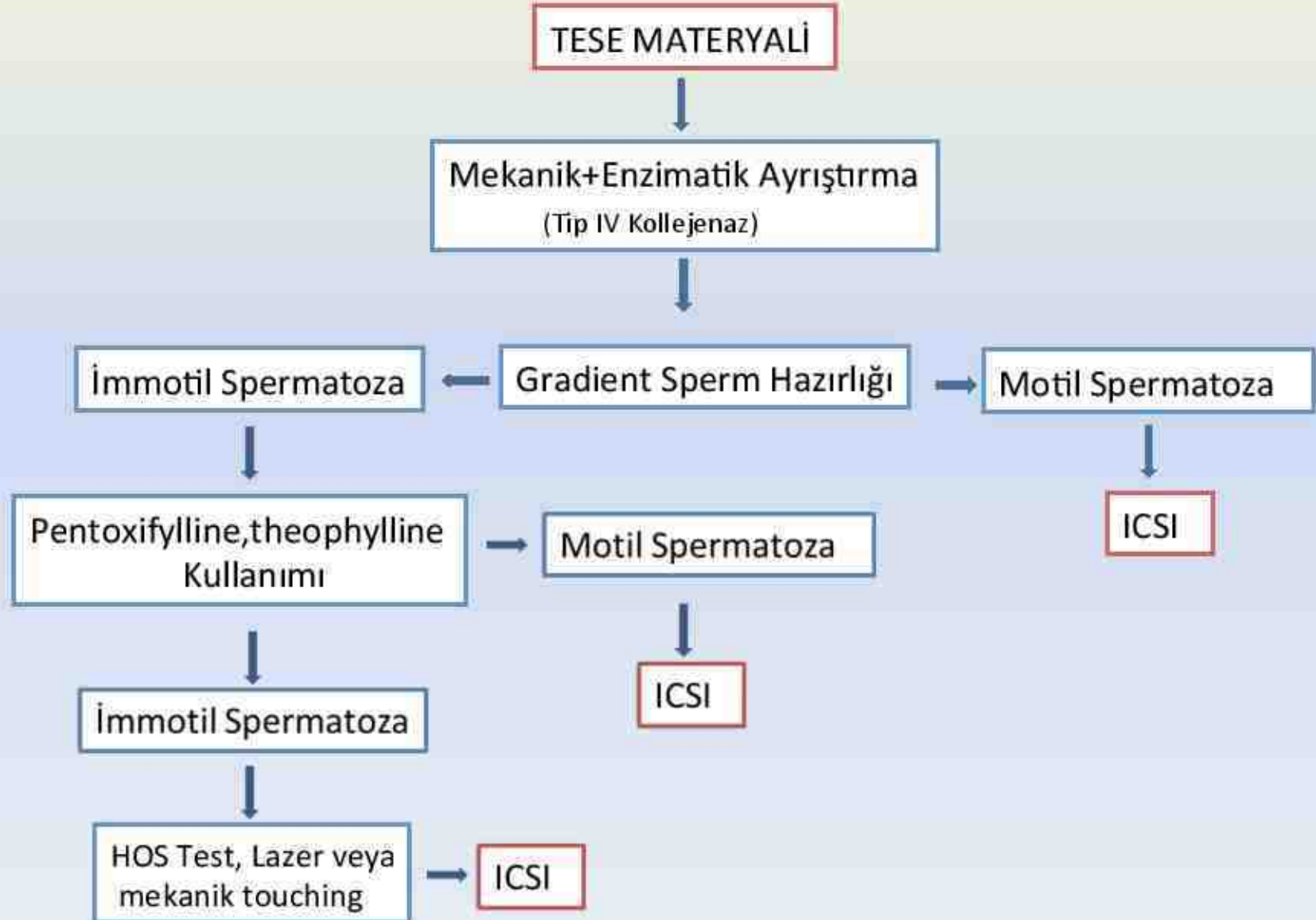
# İmmotil Sperm Seçiminde Kullanılabilecek Teknikler

- **Pentoxifillyn, Theophylline kullanımı:** Bir fosfodietilesteraz inhibitörü olan Pentoxifillyn ve Theophylline kimyasal, motiliteyi ve progresyonu arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. (Yıkama sonrasında 1 ml'ye 180 mM Pentoxifyllinl solüsyonundan 20 mikrolitre ilave edilerek hazırlanır.) Spermin bu kimyasala uzun süre maruz kalması zararlı etki yapmaktadır.
- **Ca<sup>2</sup> ionophore kullanımı:** Hareketli sperm izlenmeyen olgularda Ca<sup>2</sup> ionophore eklenmiş medium kullanılması motilite ve fertilizasyon oranlarını arttırmaktadır.
- **HOS Testi**
- **Laser touching, mekanik hareketlendirme testi**

## MİKRO TESE Sonrası Mini Gradient Uygulamaları

1	MikroTESE işlemi mümkünse OPU gününden bir gün önce yapılır. TESE materyali en az 4 saat süre ile inkübasyona bırakılmış sperm yıkama mediumuna alınır.	
2	Steril konik dipli tüpe 0,5ml. Lower Gradient solüsyonu konulur.	
3	Üzerine 0,5ml. Upper Gradient solüsyonu tüp kenarından yavaşça eklenir ve tabakalar oluşturulur	
4	TESE sonrası ayrıştırılmış örnek sıvısından (2 ml.) tüp duvarından yavaşça sızdırılarak eklenir.	
5	Santrifüj işlemi yapılır.	1300 rpm 10 dak.
6	Süpernatant kademeli olarak pasteur pipeti ile çekilerek atılır.	
7	Pelet (0,2-0,3 ml.) sperm yıkama solüsyonu ile 2 ml. tamamlanarak pasteur pipeti ile homojen şekilde karışması sağlanır	
8	Santrifüj işlemi gerçekleştirilir.	1300 rpm, 5 dak.
9	Süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra dipteki pelet üzerine 1 ml. sperm yıkama solüsyonu eklenir ve pipet yardımı ile homojen şekilde karıştırılır. Oda ısısında bekletilir.	

# TESE Sonrası Motil Sperm Seçimi



# GATA 2010-2015 TESE Sonuçları

- IVF Hastaları içinde TESE yüzdesi: % 8.5
- TESE de sperm (+) hasta oranı: % 63.4
- Motil sperm (freezing) olan hasta oranı: %52.5
  - Motil sperm (+) hastalarda fertilizasyon oranı: %72
  - Motil sperm (-) hastalarda fertilizasyon oranı: % 58
- TESE (+) hastalarda embriyo transfer oranı: % 65.7
- TESE hastalarında overall  $\beta$ hCG + oranı: % 25.8
- FKA + oranı: % 20.2



**Teşekkür ederim...**

# Klinefelter Sendromu

- Genel popülasyonda sıklığı: 1/500-1.000
- % 8'inde ejakülatta sperm
  - Sperm anöploidi ↑
- % 28-69'unda TESE ile sperm (+)
- Gebeliklerin çoğunluğu normal karyotip
  - Spontan erken düşük
- Eşlik eden tıbbi sorunlar
  - Motor, kognitif ve davranış ve algılama bozukluğu
  - Tümör riski (Mediastinal ve meme ↑, testis ↑/≈)
  - Kardiyo-vasküler hastalıklar
  - Endokrin, metabolik ve oto-immun hastalıklar
    - ↑ diyabet, metabolik sendrom, hipotiroidizm, SLE, RA

# Olgu-3

27 yaş ♂, 25 yaş ♀  
2 yıldır primer infertilite

## Erkek Fizik muayene:

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

# **Olgu 3-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

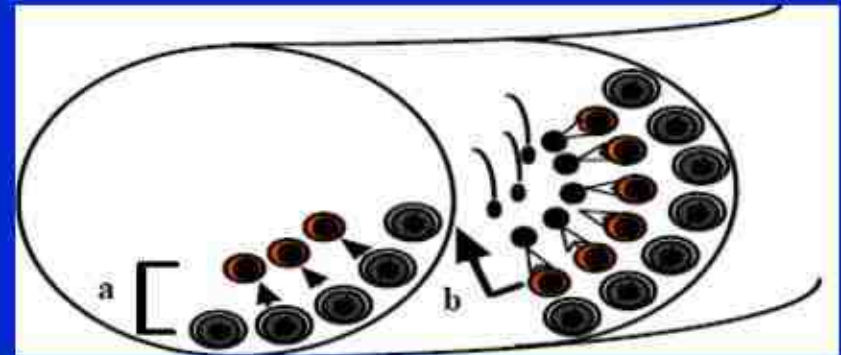
# HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM

- ❑ İnfertil erkeklerde sıklık: < % 1.
- ❑ 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 + üriner/rhFSH



D-) Testosteron + üri/rh FSH

hCG 1500 IU x2-3/ hafta- 3-6 ay

Testosteron ↑ (normal düzey)

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)



## 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.**

# Gonadotropinlere yanıtızsız Hipogonadotropik hipogonadizmde TESE + IVF/ICSI

- 15 erkek Hipogonadotropik hipogonadizm
- Kombine tedavi
  - hCG (1-2x5000 IU/hafta) + hMG (3x75 IU/hafta)
- Tedaviye rağmen azospermik
- 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.

# Oligospermik erkeklerde rFSH tedavisinde başarılı yanıtı göstermede FSH reseptör gen polimorfizmi

- 105 infertil oligospermik erkek

- Tedavi grubu (n=70): rFSH 150 IUx3/hafta, Kontrol grubu (n=35)

- 3 ay tedavi sonrası motilite, toplam motil sperm sayısı karşılaştırma

- Ala307Thr-Asn680Ser gen polimorfizmine göre (+) yanıt değerlendirilmesi

	AS/AS (n = 28)		TN/AS (n = 28)		TN/TN (n = 14)	
	T <sub>0</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>3</sub>
Ejaculate volume (mL)	3.1 ± 1.8	3.2 ± 1.6	3.5 ± 1.9	3.8 ± 1.6	3.4 ± 1.0	3.2 ± 0.8
Sperm concentration (10 <sup>6</sup> /mL)	3.3 ± 3.5	10.7 ± 15.0 <sup>b</sup>	3.9 ± 4.3	7.6 ± 8.3 <sup>c</sup>	5.1 ± 4.8	6.4 ± 7.5
Total sperm count (10 <sup>9</sup> )	8.6 ± 8.3	26.6 ± 30.8 <sup>b</sup>	11.1 ± 11.6	24.7 ± 28.5 <sup>c</sup>	12.9 ± 12.7	17.3 ± 21.6
Forward (A+B) motility (%)	18.1 ± 12.1	22.9 ± 14.9	23.0 ± 19.4	31.7 ± 20.5 <sup>c</sup>	21.1 ± 11.6	18.1 ± 14.1
Normal morphology (%)	12.9 ± 7.6	16.2 ± 8.8 <sup>c</sup>	13.9 ± 7.3	16.8 ± 9.0	14.5 ± 5.3	13.9 ± 6.4
Total motile sperm (10 <sup>5</sup> )	3.1 ± 3.9	8.0 ± 8.3 <sup>b</sup>	5.3 ± 6.5	11.2 ± 15.8	3.3 ± 3.6	4.9 ± 8.6
FSH (IU/L)	4.8 ± 1.2	6.4 ± 1.8 <sup>d</sup>	5.8 ± 2.0	7.1 ± 2.2 <sup>d</sup>	4.3 ± 1.8	6.5 ± 1.5 <sup>c</sup>
LH (IU/L)	4.1 ± 1.5	4.1 ± 1.4	4.4 ± 1.8	4.3 ± 2.1	4.2 ± 1.9	5.1 ± 1.5
Testosterone (nmol/L)	15.3 ± 5.5	14.8 ± 5.4	16.2 ± 5.1	15.8 ± 4.9	16.6 ± 4.8	16.1 ± 4.9
Oestradiol (pmol/L)	96.5 ± 40.6	93.3 ± 42.9	94.6 ± 28.4	92.9 ± 31.3	99.0 ± 49.3	98.4 ± 25.8
Inhibin B (pg/mL)	129.1 ± 24.6	180.0 ± 40.8 <sup>d</sup>	117.0 ± 20.8	145.0 ± 46.5 <sup>c</sup>	120.1 ± 24.1	124.5 ± 38.6
Testicular volume (mL)	13.9 ± 4.2	14.8 ± 4.1 <sup>e</sup>	13.5 ± 3.3	14.1 ± 3.5	13.7 ± 3.2	13.9 ± 3.0

<sup>a</sup>p < 0.0001 vs. T<sub>0</sub>; <sup>b</sup>p < 0.005 vs. T<sub>0</sub>; <sup>c</sup>p < 0.05 vs. T<sub>0</sub>.  
T<sub>0</sub>, before FSH treatment; T<sub>3</sub>, after 3 months of FSH treatment; LH, luteinizing hormone.

- rFSHtedaviye yanıtta FSH gen polimorfizm varlığı prediktör olarak kullanılabilir.

Selice et al, Int J Androl, 2010

# **Olgu- 4**

- **34 yaş erkek, 30 yaş kadın, normal menstrüel siklus**
- **Erkek**
  - Fizik muayene: Patoloji (-)**
  - Testis volümleri: 10 ml./ 8 ml. yumuşak kıvam**
  - FSH: 18 mIU/ml.**
  - Testosteron: 2.7 ng/ml.**
- **Non-Obstrüktif azospermi**
- **Düzeltilbilir patoloji: Yok**

# Olgu- 4

- **Ek değerlendirme ?**

- **Radyolojik değerlendirme**

Skrotal US: Nonpalpabl intratestiküler lezyonlar

- Germ hücre tm: % 0.5 (genel populasyonun 20 katı)
- Testiküler mikrokalsifikasyon: %5

- **Genetik testler**

Karyotip analizi → anomali oranı %10-15

Y kromozom mikrodelesyonu → anomali oranı %10-15

# Olgu- 4

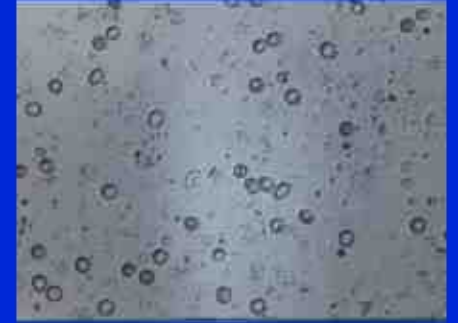
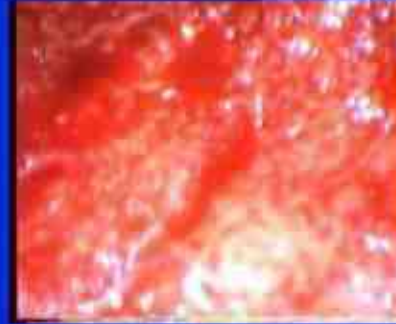
- **34 yaş erkek, 30 yaş kadın, normal menstrüel siklus**
- **Erkek**
  - Fizik muayene: Patoloji (-)
  - Testis volümleri: 10 ml./8 ml. yumuşak kıvam
  - FSH: 18 mIU/ml.
  - Testosteron: 2.7 ng/ml.
- **Non-Obstrüktif azospermi**
- **Düzeltilbilir patoloji: Yok**
- **AZFc (+)**
- **Genetik danışmanlık ?**

# **Olgu 4-Yaklaşım**

- A. İşlem öncesi medikal tedavi  
(Testosteron ↑ stratejisi)**
  
- B. Tanısal Mikro-TESE  
(+ Sperm dondurma)**
  
- C. Eş zamanlı Mikro-TESE (IVF/ICSI  
siklusunda)  
(+ Sperm dondurma)**

# Yaklaşım

- **MikroTESE**
  - Sperm (+) → 14 adet
  - 12 yumurta



- **Fertilizasyon: 6/12 embriyo**
  - 6 embriyo (Orta-kötü kalite)
  - Day 3, 2 ET
  - 4 embriyo donduruldu



- **Gebelik (-)**

- **2. siklus transfer → Gebelik ∅**

# Tekrar deneme ?

- **Testosteronu  $\uparrow$  tedavisi (Aromataz inhibitörü)?**
- **6-12 ay sonra direk eş zamanlı mikro-TESE?**

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

**1994**

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

**2014**

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

# NOA ve AZF Delesyonları

- Azoospermik hastalarda Y kromozom mikradelesyon sıklığı: % 8-12
- Oligospermik 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)

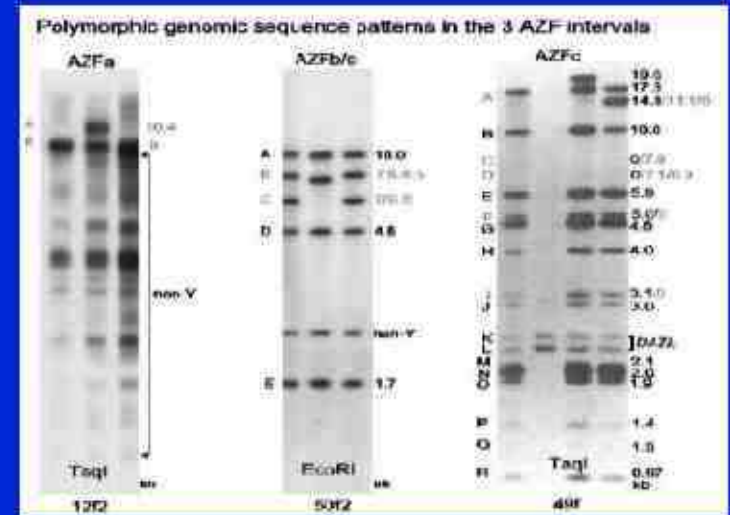


Table 1 SRR and pregnancy rate in microdissection testicular sperm extraction (Micro-TESE)

	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 Spermatogenez

- **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.

# Olgu-5

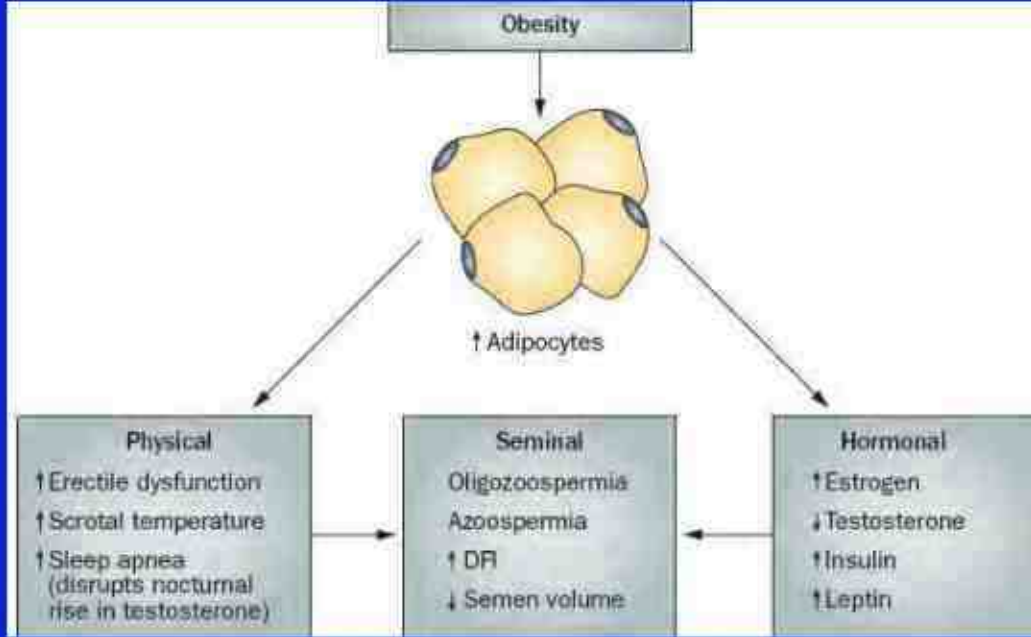
- **32 yaş obez erkek, 27 yaş kadın,**
  - **3 yıllık primer infertilite**
- **Fizik muayene (VKİ: 32):**
  - **Testis volümleri: 8 ml/ 6 ml. yumuşak kıvam**
- **Semen analizi:**
  - **Volüm 1.2 ml, pellet (-) azoospermi**
- **Serum hormon:**
  - **FSH: 14 mIU/ml, Testosteron 2.1 ng/ml., E2: 47**
  - **(T/ E2: 0,046)**
- **Genetik testler:**
  - **46 XY, Y kromozom delesyon Ø**

# **Olgu 5-Yaklaşım**

- A. İzlem-Bekleme**
- B. Yaşam stili değişiklikleri + Testosteron ↑  
medikal tedavi**
- C. Tanısal testis biyopsisi  
IVF/ICSI öncesi (+ dondurma)**
- D. Testiküler sperm + 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
Chavano et al. (2009) <sup>2</sup>	483	Male partners of infertile couples	BMI unrelated to sperm concentration, motility or morphology. Ejaculate volume decreased steadily with increasing BMI levels. Men with BMI >25 kg/m <sup>2</sup> had a lower total sperm count than normal-weight men. Considerably more sperm with sign DNA damage in obese men than in normal-weight men
Rybo et al. (2009) <sup>3</sup>	153	Male partners of couples attending fertility clinic	No significant differences in the mean BMI and standard semen parameters were found
Hoffy et al. (2009) <sup>4</sup>	134	Obese fertile and infertile males only	BMI correlated positively with abnormal sperm morphology, correlated negatively with sperm concentration and motility
Pauli et al. (2008) <sup>5</sup>	87	Men with BMI of 16.1-47.0 kg/m <sup>2</sup>	No correlation of BMI or skin-fold thickness with semen parameters. Obesity is an infertility factor in otherwise normal men
Aggerholm et al. (2008) <sup>6</sup>	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) <sup>7</sup>	526	Male in couples presenting for infertility treatment	Incidence of oligospermia and prevalence of a low progressively motile sperm count increased with increasing BMI
Appaji et al. (2007) <sup>8</sup>	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
Najari et al. (2007) <sup>9</sup>	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
Fejers et al. (2006) <sup>10</sup>	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) <sup>11</sup>	520	Grouped in normal, overweight, obese men	Fewer normal chromatin-intact sperm cells per ejaculate in men with BMI >25 kg/m <sup>2</sup>
Zorn et al. (2006) <sup>12</sup>	210	Male partners from infertile couples	High leptin levels in obese men not correlated with semen parameters
Fejers et al. (2005) <sup>13</sup>	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) <sup>14</sup>	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) <sup>15</sup>	46	Men affected by type 2 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 ↑

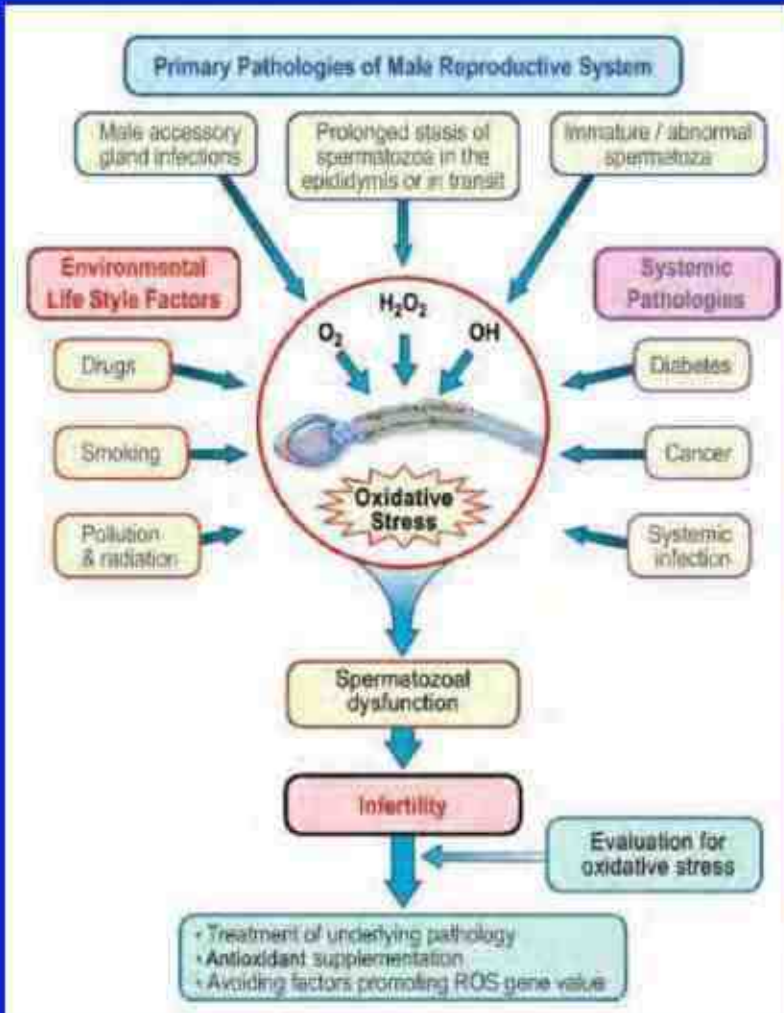
## • Serum testosteron yükseltme tedavisi

## • Antioksidan tedavi

# **İnfertil erkeklerde Testosteronu yükseltme stratejileri**

- **Hipogonadizm insidansı: % 47 (↑ dislipidemi 3.3x)**
- **Aromataz inhibitörleri**
- **$\beta$  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!**

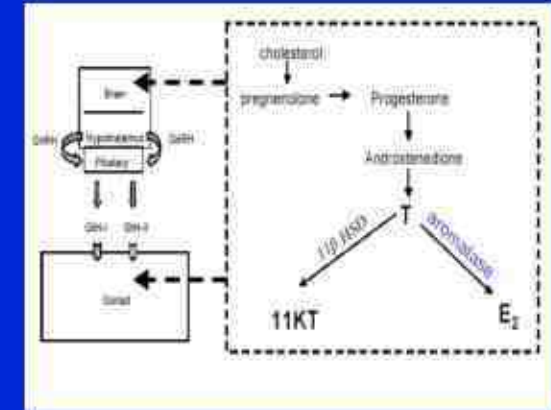
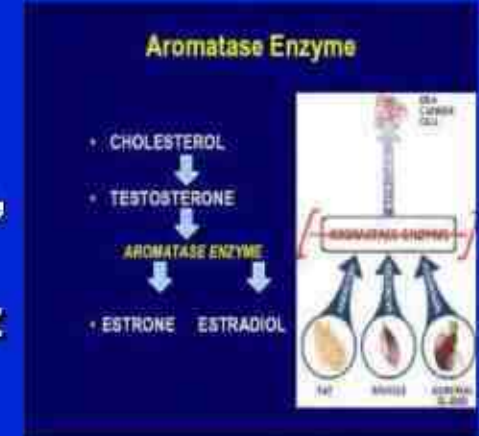
# Serbest oksijen radikalleri



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

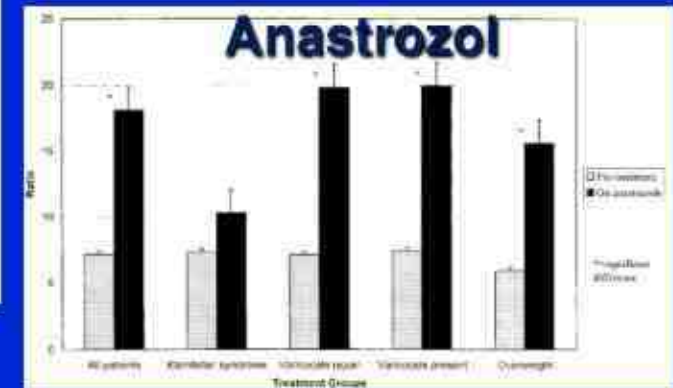
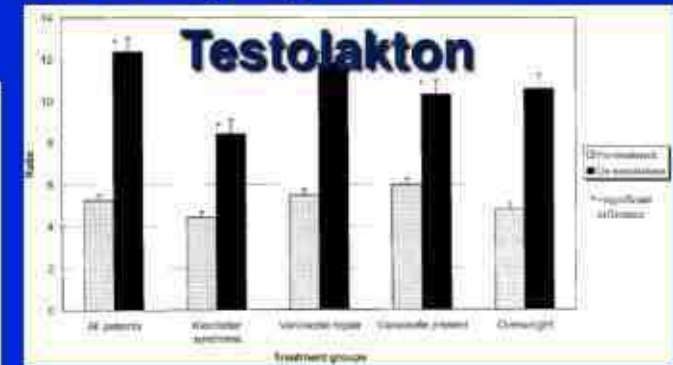
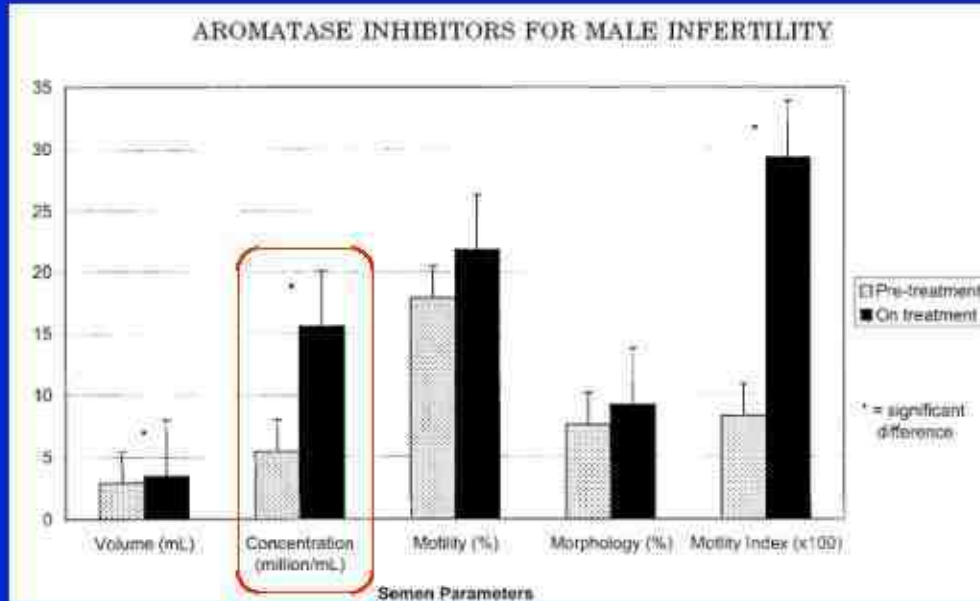
# Aromataz İnhibitörleri ve Spermatogenez

- Testosteron → Östradiol (Aromatizasyon)
  - LH, FSH ↓, germinal epitele toksisite, testosteron ↓
  - Östrojenin spermatogeneze olumsuz etkisinin blokajı
- Steroidal (testolakton),
- Non-steroidal:
  - Anastrozol (1 mg. 1x1/gün)
  - Letrozol (2.5 mg. 1x1/gün)
- Meta-analiz yok,
- Randomize plasebo kontrollü çalışmada ampirik kullanımda faydasız



# Aromataz inhibitörü ile tedavi

- 140 infertil erkek ( $T/E2 < 10$ ), aromataz inhibitörü tedavisi
- Serum hormon ve semen parametreleri karşılaştırılması



- Aromataz inhibitörleri ile semen parametrelerinde anlamlı iyileşme
- Klinefelter sendromunda testolaktan ile daha fazla iyileşme

Raman & Schlegel, J Urol, 2002

## Kilo kaybı+ Anastrozol+ Antioksidan destek tedavisi

2. ay → SA → Volüm: 1.4 ml, pellet (+) azoospermi

4. ay → SA → Volüm: 1.8 ml, sayı: 1 mil, Motilite: % 8,  
TMS: 0.14 milyon,  
Testosteron: 2.1 → 3.2 ng/ml  
(tedavi öncesi) (tedavi sonrası)

Beklenti → Ejakülat spermi ile ICSI → Gebelik (+)

# Azoospermi/Oligospermide Aromataz inhibitörü ile tedavi

- 27 infertil erkek (Azoospermi:17, oligospermi:10)
- Hepsinde düşük testosteron varlığı (T/E<sub>2</sub> < 10)
- Letrozol (Femara® 2.5 mg/ gün) ort: 3.73±1.16 ay (4-8)
- Azoospermiden oligospermiye geçiş: 4/17 (23.5%)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Serum Testosteron (ng/dl)	255±23	527±74	0.001
Serum östradiol (pg/ml)	25.93±1.97	14.68±2.01	0.001
Testosteron/ östradiol oranı	8±0.4	39±6.1	0.001
Toplam motil sperm sayısı (milyon)	2.24±0.99	5.78±2.07	0.012

# **Gıda ve sosyal alışkanlıkları sorguluyormusunuz?**

**A. Evet**

**B. Bazen**

**D. Hayır**

# Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes

Response variable	Predictor variable	RC	Pvalue	
Sperm concentration	Cereals	15.293	<.01	
	Vegetables	5.380	.104	
	Legumes	7.983	.025	
	Fruits	5.541	.139	
	Meat	-7.775	.310	
	Fish	2.758	.481	
	Dairy products	2.834	.640	
	Sweet foods	-4.046	.089	
	Alcoholic drinks	-5.003	<.01	
	Soft drinks	-0.233	.897	
	Coffee	2.749	.138	
	Exercising	7.888	.074	
	Weight loss diet	9.487	.045	
	Smoking	-0.738	.545	
	Alkalut	5.836	.046	
	BMI	-2.3331	<.01	
	Sperm motility	Cereals	10.974	<.01
		Vegetables	9.402	.036
		Legumes	2.861	.444
Fruits		7.453	.028	
Meat		-0.078	.991	
Fish		4.091	.217	
Dairy products		2.579	.445	
Sweet foods		2.568	.238	
Alcoholic drinks		-8.5302	<.01	
Soft drinks		0.595	.721	
Coffee		-0.109	.949	
Exercising		2.861	.444	
Weight loss diet		-3.648	.374	
Smoking		-8.003	.013	
Alkalut		4.295	.110	
BMI		-2.7780	<.01	
Sperm morphology		Cereals	0.749	.327
		Vegetables	5.020	.643
		Legumes	6.823	.326
	Fruits	5.760	.059	
	Meat	-5.803	.378	
	Fish	6.456	.564	
	Dairy products	3.765	.604	
	Sweet foods	1.963	.421	
	Alcoholic drinks	-8.865	.074	
	Soft drinks	-0.934	.612	
	Coffee	-0.312	.906	
	Exercising	3.164	.231	
	Weight loss diet	-2.694	.384	
	Smoking	-8.003	.567	
	Alkalut	3.457	.476	
	BMI	-0.876	.572	

- 250 erkek, 1 CSI siklusu
- ↑↑ meyve, mısır ve sebze tüketimi → sperm kalitesi ↑
- ↑↑ VKİ → sperm kalitesine olumsuz etkili
- Sigara ve fazla alkol fertilizasyon ↓
- Fazla kırmızı et ve kadın VKI implantasyona (-) etki
- Düşük gıda ve sosyal alışkanlıklarla ilişkisiz.

# Olgu-6

- **36 yaş erkek, 28 yaş kadın**
- **Gebelik (+)**  
Spontan (1x) , IVF/ ICSI (1x),  
2 kez abortus (10 ve 12. hafta)
- **Kadın değerlendirmesi:**  
Over fonksiyonları normal, menstrüel siklus/ 30 gün
- **Erkek fizik muayene:**  
Testis volüm: 20 ml/ 18 ml, Kıvam: Normal  
Sol gr 3, sağ gr. 2 Varikozel
- **Semen analizi:**  
Volüm: 3ml, sayı: 16 milyon/ ml, motilite: % 14  
Morfoloji % 1

# **Olgu 6-Yaklaşım**

**DNA fragmantasyon indeksi (DFI) tayini?**

- A. Antioksidan destek tedavisi**
- B. Varikoselektomi**
- C. IUI**
- D. Testiküler spermle ICSI**
- E. Abortus nedenlerinin yeniden irdelenmesi?  
(Kadın faktörü?)**

# Tekrarlayan gebelik kayıpları

## • Erkek Faktörü

Sperm anöploidi

DNA hasarı ↑

## ▪ Kadın Faktörü

Uterin Faktör

Endokrin Faktör

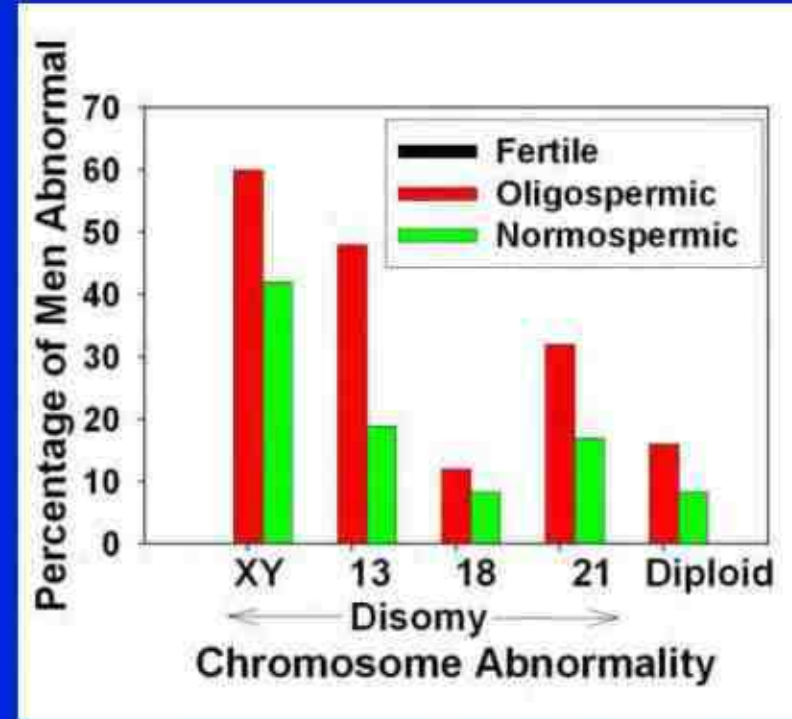
Diyabet, TSH > 2.5

(subklinik hipotiroidi)

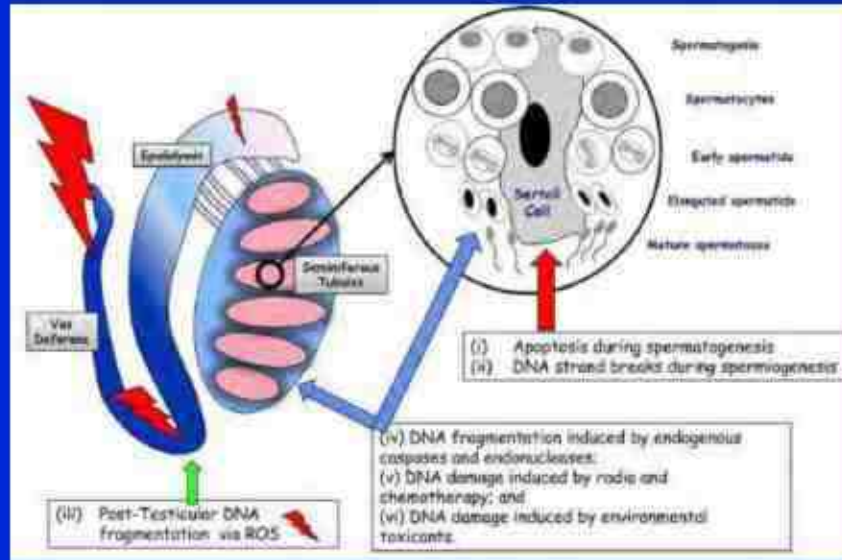
## ▪ Genetik Faktör

Translokasyonlar, kromozom anomalisi,

Y kromozom mikrolelesyonu



# Sperm DNA hasarı - İnfertilite



- . Fertilizasyon ↓
- . Embriyo gelişimi ↓
- . İmplantasyon ↓
- . Düşük ↑

Pregnancy outcome in patients with high levels of sperm DNA fragmentation when treated with ejaculated compared with testicular sperm.

Sperm	Biochemical pregnancy rate (%)	Clinical pregnancy rate (%)	Implantation rate (%)	Miscarriage rate (%)
Ejaculated (n = 42)	6.90	13.79	6.56	75.0
Testicular (n = 30)	2.5	40.0	28.09	6.25
P value	NS	.035	.0021	.017

Note: All patients included in the study had a DNA fragmentation index value in semen by TUNEL >20%; statistical analysis by  $\chi^2$  test.

Sperm DNA hasarı yüksek, düzeltilemeyen erkek faktörü varlığında ejakülat spermi yerine testiküler sperm tercih edilmelidir.

Sakkas and Alvares, Fertil Steril, 2010

# Sperm DNA hasarı-ICSI-11 meta-analiz

**Table II.** Selected diagnostic properties of studies on sperm DNA damage and pregnancy loss (PL) after IVF and IVF/ICSI.

Study	ART	Assay	PL (%)	Abn Test* (%)	Sens	Spec	PPV	NPV
Check <i>et al.</i> (2005)	ICSI	SCSA	47	24	0.31	0.83	0.63	0.58
Zini <i>et al.</i> (2005a,b)	ICSI	SCSA	16	19	0.40	0.85	0.33	0.88
Berini <i>et al.</i> (2006)	IVF	TUNEL	6	11	0.91	0.94	0.50	0.99
	ICSI	TUNEL	25	25	0.97	0.99	0.97	0.99
Benchaïb <i>et al.</i> (2007)	IVF	TUNEL	15	15	0.50	0.91	0.50	0.91
	ICSI	TUNEL	12	15	0.38	0.88	0.30	0.91
Lin <i>et al.</i> (2008)	IVF	SCSA	10	17	0.29	0.84	0.17	0.92
	ICSI	SCSA	18	23	0.50	0.83	0.40	0.88
Bungum <i>et al.</i> (2007)	IVF	SCSA	24	14	0.11	0.85	0.19	0.76
	ICSI	SCSA	19	40	0.50	0.63	0.24	0.84
Frydman (2008)	IVF	TUNEL	19	32	0.64	0.75	0.37	0.90

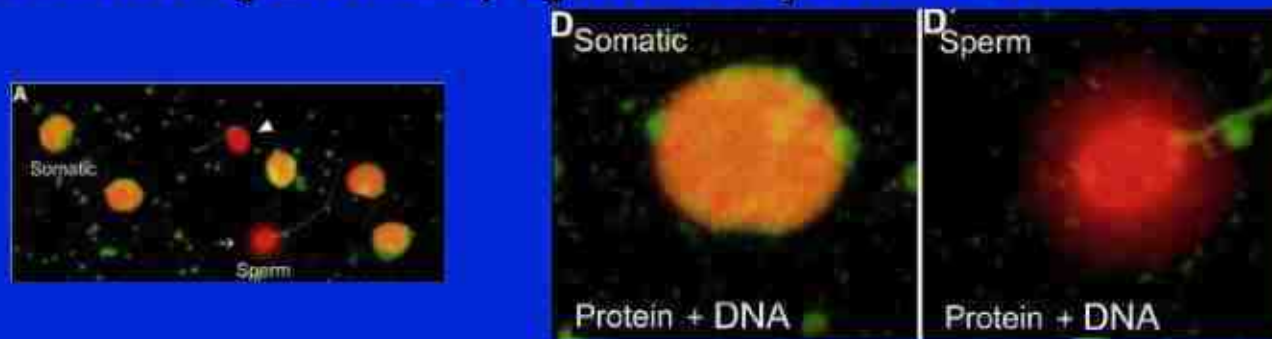
ART, assisted reproductive technology; Abn Test, proportion of abnormal sperm DNA test amongst documented pregnancies; PL, pregnancy loss; Sens, sensitivity; Spec, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

- Sperm DNA hasarı ile IVF/ ICSI sonrası gebelik kaybı arasında anlamlı ilişki mevcuttur.
- 122 gebelik kaybı/ 640 gebelik ( $p < 0.001$ ).

Zini *et al.*, Hum Reprod, 2008

## Comparison of reproductive outcome in oligozoospermic men with high sperm DNA fragmentation undergoing intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm

- 172 IVF/ICSI siklus, Ağır oligospermi; DFI > % 30
- Testiküler sperm: 81; Ejakülat spermi: 91



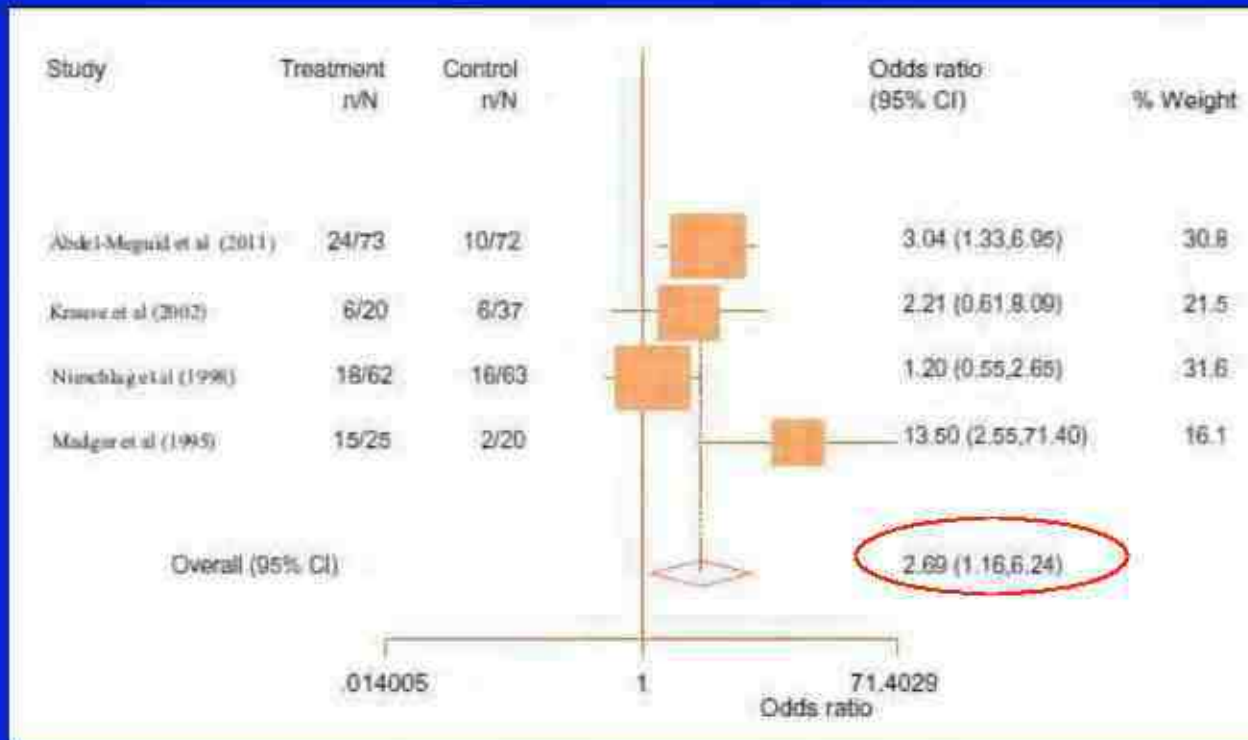
Clinical pregnancy, miscarriage, and live birth in TESTI-ICSI and EJA-ICSI cohorts.

Variable	TESTI-ICSI (n = 77) <sup>a</sup>	EJA-ICSI (n = 87) <sup>a</sup>	Pvalue	Relative risk (95% CI)
Embryos				
Number, mean ± SD	7.0 ± 3.7	6.4 ± 2.7	.327	NA
High quality on day 3 (%), mean ± SD	45.2 ± 12.0	41.8 ± 14.1	.118	
No. transferred, mean ± SD	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.6	.206	
Clinical pregnancy, n (%)	40 (51.9)	35 (40.2)	.131	1.29 (0.92-1.80)
Miscarriage, n (%)	4 (10.0)	12 (34.3)	.012	0.29 (0.10-0.82)
Live birth, n (%)	36 (46.7)	23 (26.4)	.007	1.76 (1.15-2.70)

- Ağır oligospermik ve DFI ↑ erkeklerde Testiküler sperm daha yüksek başarı oranına sahip

# Varicocele and Male Factor Infertility Treatment: A New Meta-analysis and Review of the Role of Varicocele Repair

Abdulaziz Baazeem<sup>a,\*</sup>, Eric Belzile<sup>b</sup>, Antonio Ciampi<sup>b</sup>, Gert Dohle<sup>c</sup>, Keith Jarvi<sup>d</sup>, Andrea Salonia<sup>e</sup>, Wolfgang Weidner<sup>f</sup>, Armand Zini<sup>g</sup>



	<u>Tedavi</u>	<u>Kontrol</u>	<u>p değeri</u>
<b>Gebelik:</b>	<b>% 32.3</b>	<b>% 18.1</b>	<b>0.06</b>

# Varikozel Tedavisinin Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemlerine Etkisi

- 1. ÜYTY'ne gereksinimi azaltmak, başarısını artırmak,**
- 2. IVF/ ICSI yerine IUI'ye geçişi sağlamak**
- 3. IVF/ICSI adayı olguların en az üçte biri daha az invaziv bir ÜYTY olan IUI veya spontan gebelik şansına sahip olurlar.**

# 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



# Varikoselektominin ICSI başarısına etkisi

242 varikoselli infertil erkek → ICSI

	<u>Vx (+)</u>	<u>Vx (-)</u>	<u>P değeri</u>
Klinik gebelik	% 60	% 45	0.04
Canlı doğum	% 46.2	% 31.2	0.03

Varikozel tedavisiyle % 43 düşük oranında azalma

# Non-obstruktif Azospermide Varikozel tedavisinin TESE/ICSI başarısına etkisi

96 NOA erkek + klinik varikozel → TESE-ICSI

	<u>Vx (+)</u>	<u>Vx (-)</u>	<u>P değeri</u>
Sperm (+)	60.8%	38.4%	0.01
Gebelik	74.2%	52.3%	<0.05
Canlı doğum	64.5%	41.5%	<0.05

Varikozel onarımı TESE/ICSI başarı oranını artırır.

# Sperm morphology (Kruger)

---

	<u>Preop</u>		<u>Postop</u>
<b>Kibar Y et al</b>	<b>2.6%</b>	<b>→</b>	<b>10.2%</b>
<b>J Urol, 2002</b>			

<b>Çayan S et al</b>	<b>3.3%</b>	<b>→</b>	<b>4.7%</b>
<b>J Urol, 2002</b>			

**Seminal response (-) → Pregnancy (+) (13%)**  
**Kruger: 3.7% → 6.2%**

**Varicocele repair may improve Kruger morphology, leading to increased success rate with ICSI.**

# **Tekrarlayan abortus varlığında olguya yaklaşım?**

**(Kadın faktörleri değerlendirme sonrası)**

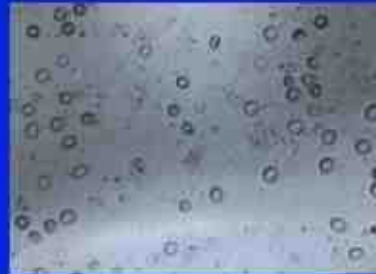
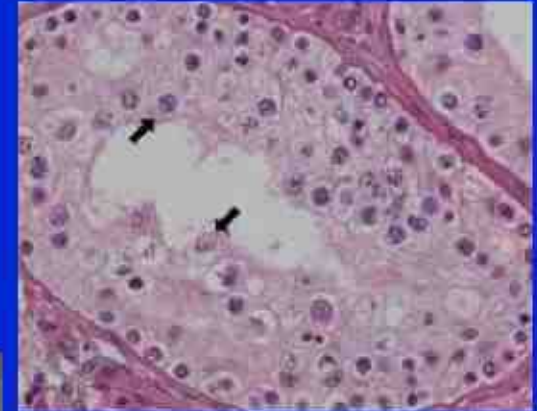
**A. Antioksidan destek tedavisi+ ICSI**

**B. Varikoselektomi**

**C. Testiküler spermle ICSI**

# Olgu-7

- 35 yaş erkek, 29 yaş kadın, primer infertilite
- **Fizik muayene:**  
Testis volümü: 16 ml/ 16 ml. Normal kıvam  
Düzeltilbilir patoloji (-)
- **Serum hormon**  
▪ FSH: 8 mIU/ml, LH: 5 mIU/ml, T: 4.9 ng/ml.
- **Semen analizi:**  
▪ Volüm: 3.5 ml; pellet (-) azoospermi
- **Genetik testler: (-)**
- **Mikro TESE'de sperm (-); arrest**
- **Testis biyopsi: Maturasyon arresti**  
▪ Spermatozoid çoğunlukta; nadiren spermatid



# **Tekrar denemek istiyor. Olgu 7-Yaklaşım?**

- A. Bekleme-Evlat edinme**
- B. 6 ay-1 yıl sonra yeniden eş zamanlı mikro-TESE**
- C. Spermatogenez indüksiyonu (6 ay-1 yıl)→ Tanısal Mikro TESE (+ gereğinde dondurma)**
- D. Spermatogenez indüksiyonu (6 ay-1 yıl)→ IVF siklusunda eş zamanlı Mikro TESE (+ gereğinde dondurma)**

**TABLE 4** Sperm retrieval rates using micro-dissection testicular sperm extraction for different histopathological diagnoses in descriptive studies in the literature in non-obstructive azoospermia

Series	<i>n</i>	Overall SR (%)	SCOS SR (%)	MA SR (%)	Hypospermatogenesis SR (%)
This series	100	50	42.85	26.6	75.86
Okada <i>et al.</i> 2002 [12]	74	44.6	33.9	75	100
Tsujimara <i>et al.</i> 2002 [13]	56	42.9	22.5	75	100
Ramasamy and Schlegel <i>et al.</i> 2005 [14]	460	57%	41	44	81
Colpi <i>et al.</i> 2009 [25]	28	48.3	27.5	85.7	100

MA, maturation arrest; SCOS, Sertoli cell only; SR, sperm retrieval.

**TABLE 6** Sperm retrieval rates using micro-dissection testicular sperm extraction (m-TESE) after previously failed sperm retrievals in non-obstructive azoospermia

Study	Type of retrieval	<i>n</i>	SRR (%)	SRR by histology (%)
Okubo <i>et al.</i> 2002 [28]	m-TESE	13	30.7	
Tsujimara <i>et al.</i> 2006 [21]	m-TESE	46	45.7	SCO – 39.1 MA – 41.7 Hypospermatogenesis – 100
Ramasamy and Schlegel (2007) [29]	m-TESE	20	45	SCO – 34.3 MA – 61.55 Hypospermatogenesis – 93.3%
Haimov-Kochman <i>et al.</i> (2009) [2]	TESE	12	33	SCO – 33 MA – 33 Hypospermatogenesis – 77
This series	m-TESE	35	57.1	SCO – 52.6 MA – 50 Hypospermatogenesis – 72.7

MA, maturation arrest; SCOS, Sertoli cell only; SRR, sperm retrieval rate.

# Testis Histopatolojisine göre Sperm Elde Etme Oranları

	<u>TESE</u>	<u>mikroTESE</u>	<u>P değeri</u>
Hipospermatogenesis	% 50	% 81	0.35
Maturasyon arresti	% 20	% 44	0.29
Sertoli Cell Only	% 29	% 41	0.03

Schlegel et al, Urology 2005

Histology	Testes, n (%) (N = 514)	Testes with positive TESE, n (%) (N = 219; 42.6%)
Normal Spermatogenesis	26 (5)	26 (100)
Hypospermatogenesis	82 (16)	77 (94)
Spermatogenic arrest	151 (29)	56 (37)
Sertoli cell only	255 (50)	60 (24)

Raheem & Ralph, BJU Int, 2012

# 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 ↓

# Matürasyon duraklamasında tedavi

n: 11, Azoospermik

Yaş: 31.09±4.52 yıl,

Tedavi: recFSH 150 IU x2-3 Süresi: 7.45±4.5 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

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

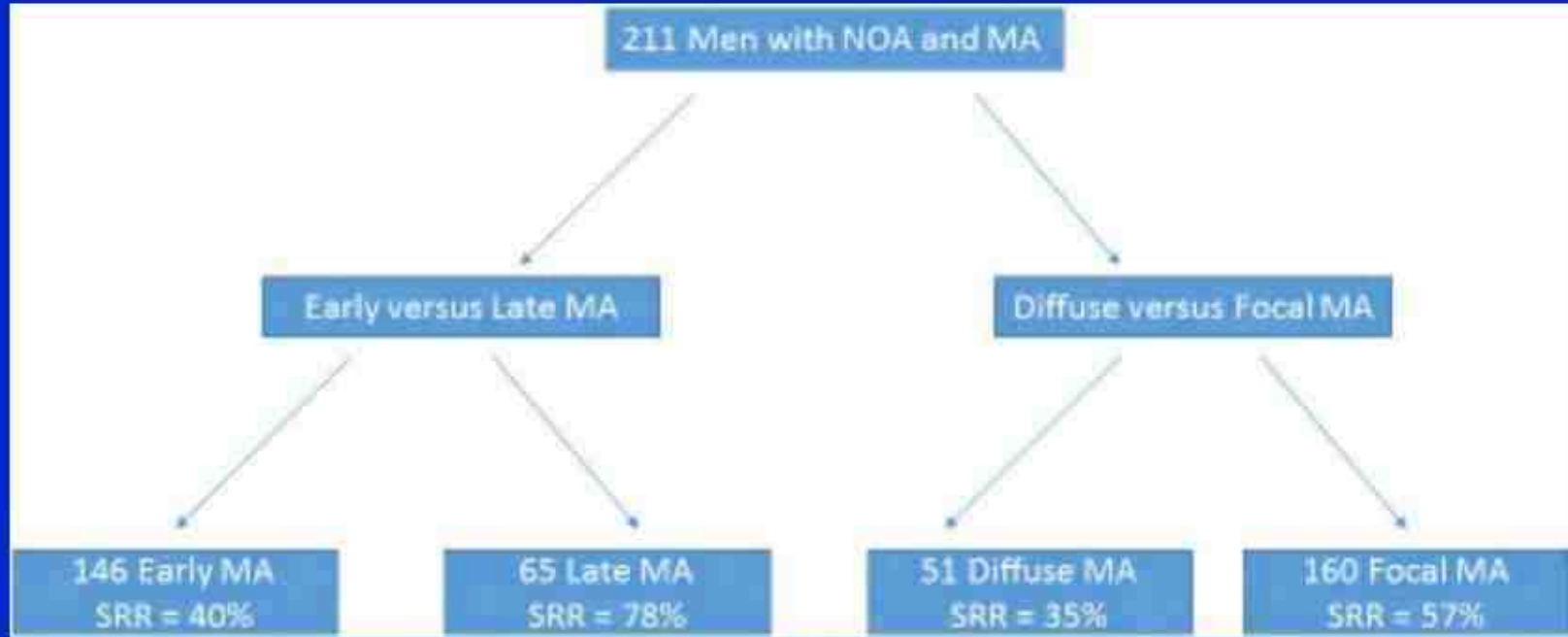
% 18.1 (2/11 hasta) ejakülatta sperm (+).

Toplamda hastaların % 36.2'sinde sperm elde edildi.

# Azoospermide spermatogenez indüksiyonu

- n: 49 infertil erkek
  - Azoospermik
  - Normal FSH düzeyi
  - Normal testiküler volüm
  - 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%)

# Maturasyon duraklamasında Mikro-TESE sonuçları



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

# IS THERE ANY ROLE OF MEDICAL TREATMENT OR VARICOCELE REPAIR IN INFERTILE MEN WHO FAILED INITIAL TESTICULAR SPERM EXTRACTION?



Selahittin Cayan<sup>1</sup>, Abdullah Tok<sup>2</sup>, M. Turan Çetin<sup>2,3</sup>

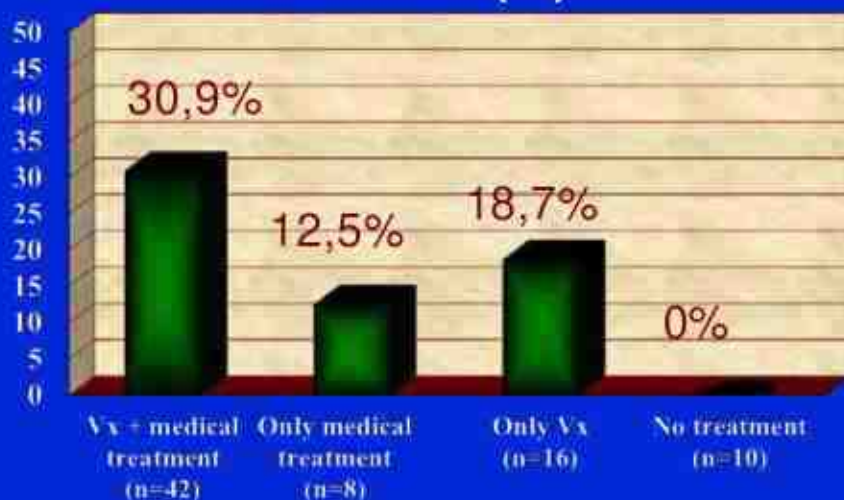
Departments of Urology<sup>1</sup> and Obstetrics and Gynecology<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>University of Mersin School of Medicine, Mersin, <sup>2</sup>Private IVF Center, <sup>3</sup>Çukurova University School of Medicine, Adana, Turkey



- 181 Azospermik erkek, başarısız TESE girişimi
  - Varikosel: 76; Varikosel (-): 105
  - 6 gruba ayrıldı: Varikosektomi, Medikal tedavi

## Varikosel (+)



## Varikosel (-)



- TESE (-) hastada re-mikro-TESE ile en yüksek sperm bulma oranı Varikosel+ medikal tedavi ile sağlanır. **ESHRE 2015, Lizbon**

# NOA'de spermatogenez indüksiyonu?

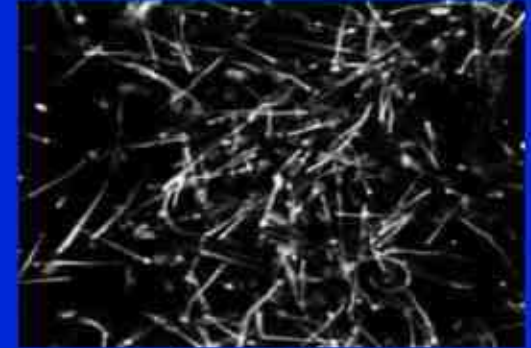
- **612 Non-obstrüktif azospermik erkek:**
  - İlaç tedavisiz mikro-TESE (n: 116)
  - Medikal tedavi (klomifen sitrat / +) → mikro TESE (n: 496)
    - Grup 1: ↑ FSH, T
    - Grup 2: ↑ FSH; ≈ LH, T (+ HCG)
    - Grup 3: ≈ FSH, LH, T (HCG+ HMG)
    - Grup 4: ↓ T
- **Kontrol grup (ilaç tedavisiz)**
  - TESE'de sperm: % 33.6
- **Tedavi gruplarında**
  - Ejakulatta sperm: % 11
  - TESE'de sperm: % 57

# Gonadotropin Tedavisi

- **Gonadotropinlerin kullanımındaki gerçek endikasyonlar (1. düzey kanıt):**
  - Hipogonadotropik hipogonadizm
  - İzole FSH veya LH yetmezliği
- **Hipergonadotropik hipogonadizm varlığında ampirik tedavi olarak kullanılması uygun değil.**
- **Normogonadotropik azospermik olgularda maturasyon duraklaması olgularında spermatogenez indüksiyonunda faydalı olabilir (2. düzey kanıt)**

**Kamischke et al, Human Reprod, 1998**  
**Nieschlag et al, Clin Endocrinol, 1999**

# MikroTESE-İmmunfloresan Teknik



- N= 8 fertil fare
- N= 5 infertil fare, maturasyon aresti
- TESE
- 10  $\mu$  mikropipet ile seminifer tubul yakınındaki damara
- Anti akrozomal antikor kaplı fluoresan madde enjeksiyonu
- Biorad multifoton mikroskop ile inceleme

## Yöntem ile:

- Fertil grupta 14/ 16'sında tubuller görüntülenebilmiş.
- İnfertil grupta tubuller görüntülenememiş.
- Mikro-TESE sırasında immunfloresan teknik kullanımı yeni ve uygulanabilir bir yaklaşımdır.

# TESE başarısı öngörülebilir mi?

- Spermatogenezis sürecinde histonların protamin ile yerdeğiştirmesi önemli bir döngüdür.
- Bu dönemde geçici proteinler rol oynar (nükleer TP1 ve TP2) ve kromatin şekillenmesinde rol oynar.

# TESE başarısı öngörülebilir mi?

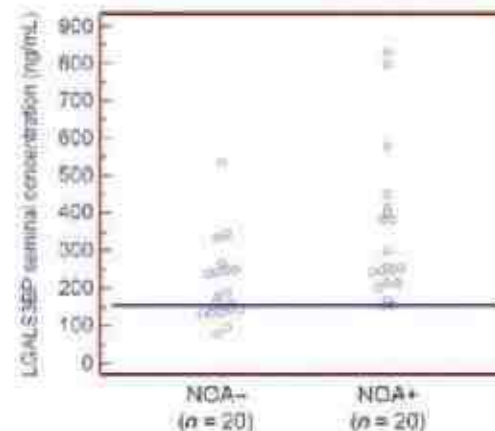
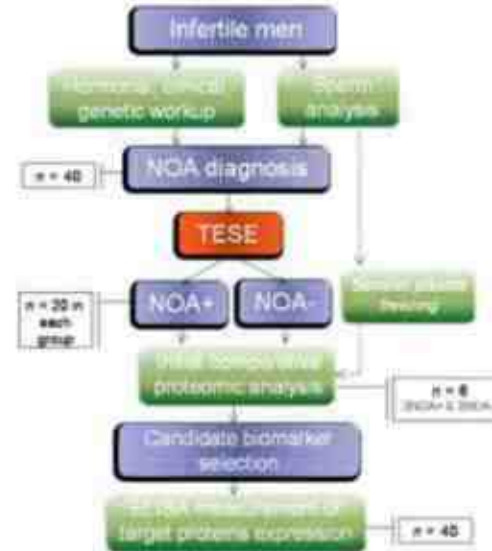
- Dolayısıyla Protamin 2 spermatid differiansiasyonunda rol oynar.
- Yapılan idiopatik OAT tanılı 70 hastaya ait semen örneklerinin PCR ile değerlendirmesinde, matür ve immatür hücrelerin gradient seperasyonuna göre ayrıştırılması sonrası; immatür hücre örneklerinde kaspaz-9 aktivasyonu ve matür hücrelerden zengin örneklerde protamin 2 artışı gösterilmiştir.
- Buna göre protamin ölçümü TESE başarısını ön görmede yol gösterici olabilir.

# Sperm protamin mRNA oranı

- PCR ile yapılan protamin1/protamin2 oranları göre ICSI program başarısını belirlemede 306 hastalık çalışmada, ÜYT sonrası daha yüksek fertilizasyon oranları bildirilmektedir.

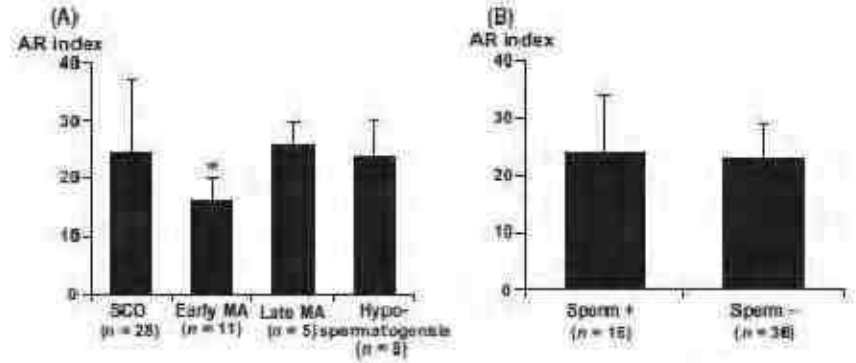
# LGALS3BP (lectin galactoside-binding soluble 3 binding protein)

- Seminal LGALS3BP ekspresyonunun, yapılan donmuş seminal plazma örneklerindeki incelemesinde,  $>153\text{ng/mL}$  ile negatif TESE sonucu için %100 sensitivite ve %45 spesivite oranları verilmektedir.



# Testiküler androjen reseptör ekspresyonu

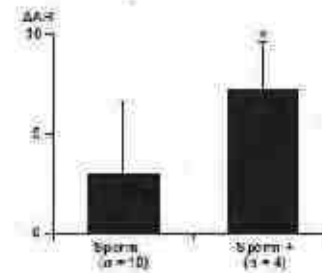
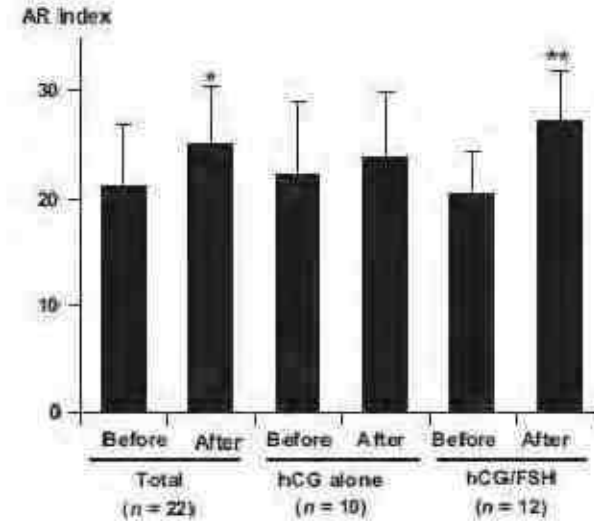
- Androjen reseptörleri yoğun olarak Sertoli hücre nükleuslarında tanımlanmaktadır.
- Spermatogenezdeki duraklamaların Sertoli hücrelerde androjenik stimülasyona ait ileti bozuklularına bağlıdır.



# Testiküler androjen reseptör ekspresyonu

- Testiküler AR ekspresyonu 52 NOA ve 22 OA tanılı hastada değerlendirilmiştir.
- AR indeksi  $AR(+)$  x100/Total Seroli hücresi (vimentin +) şeklinde hesaplanmıştır.
- Buna göre hormon replasmanı uygulanan mTESE(-) hastalarda androjen reseptör artılı sonrası sperm elde etme oranı anlamlı şekilde artmıştır.

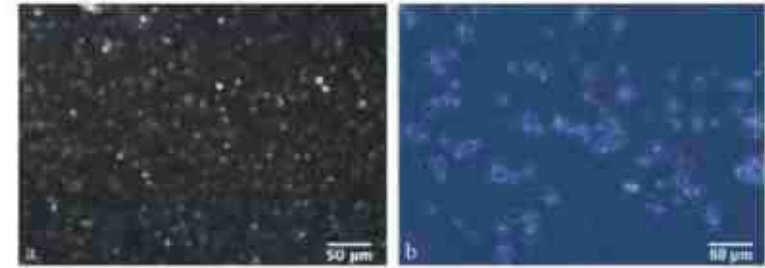
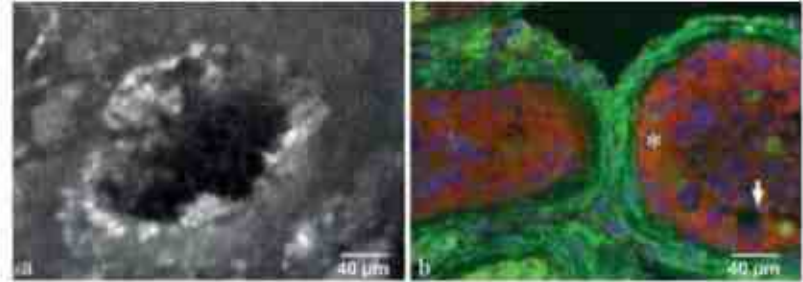
Kato et al. Androl 2014





# Yeni görüntüleme teknikleri

- Konfokal mikroskopi ile kontrast ajanlar kullanarak (fluorescein ve acriflavine) sperm başarısını artırma yönelik girişimler ön plana çıkmaktadır.



Trottmann et al. J Biophotonics 2015

# Yeni görüntüleme teknikleri

- Multifoton mikroskopi yöntemi ile de seminifer tübül çapları daha sağlıklı değerlendirilerek, TESE başarısı arttırılabilir.
- Normal spermatogeneze ait hücreler yeşil, Sertoli hücreler ise mavi renkte görülmektedir.

