

ERKEK İNFERTİLİTESİNİN TETKİK VE TEDAVİ KILAVUZU

(Metin güncelleme Nisan 2010)

G.R. Dohle, K. Zsolt, A. Jungwirth, T. Diemer,
A. Giwercman, C. Krausz

Eur Urol 2002 Oct;42(4):313-22
Eur Urol 2004 Nov;46(5):555-8

Tanım

“İnfertilite cinsel yönden aktif, doğum-kontrolü yapmayan bir çiftin 1 yıl içinde gebelik sağlayamamasıdır” WHO, 1995. Çiftlerin yaklaşık %15’i 1 yıl içinde gebelik gerçekleştirememekte ve infertilite için tedavi arayışına girmektedir. %5’den azı çocuk istediği halde çocuksuz kalmaktadır.

Prognostik faktörler

İnfertilitede prognozu etkileyen temel faktörler şunlardır:

- infertilitenin süresi
- primer veya sekonder infertilite
- semen analizi bulguları
- kadın partnerin yaş ve fertilite durumu.

Ürogenital uzman olarak ürolog, uygun tedaviyi verebilmek için her fertilite problemlili erkeği ürogenital anormallikler açısından incelemelidir.

Tanı

Erkek fertilitesindeki tanıda sıklıkla görülen birkaç bozukluk üzerinde durulmalıdır (Tablo 1). Erkekte anormallikler bulunsa bile kadın partnerde de eş zamanlı tetkikler yapılmamıştır, çünkü WHO verileri fertilité sorunları ile başvuran 4 çiftten birinde hem erkek hem de kadında sorun olduğunu göstermektedir.

Tablo 1: Erkek infertilitesinin temel nedenleri

- Konjenital faktörler (kriptoşidizm ve testiküler disgenez, vas deferensin konjenital yokluğu)
- Edinsel ürogenital anormallikler (obstruksiyonlar, testis torsiyonu, testis tümörü)
- Ürogenital sistem enfeksiyonları
- Skrotum ısısında artış (örn., varikosel nedenli)
- Endokrin bozukluklar
- Genetik anormallikler
- İmmünolojik faktörler
- Sistemik hastalıklar
- Ekzojen faktörler (ilaçlar, toksinler, radyasyon, yaşam tarzı faktörleri)
- İdiyopatik (olguların %40-50'si)

Semen analizi

Semen analizi uygun tedaviye yönelik önemli kararların temelini oluşturur. Semen analizi ulusal kalite kontrol standartlarına uyan bir laboratuvarında yapılmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2: Semen özellikleri için alt referans sınırları (5. persentiller ve bunların %95 güven aralıkları)

(WHO Semen Analizi El kitabı, 5. baskı, 2010)

Parametre	Alt referans sınırı
• Semen hacmi (mL)	1.5 (1.4-1.7)
• Toplam sperm sayısı (Ejakulat başına 10^6)	39 (33-46)
• Sperm konsantrasyonu (mL başına 10^6)	15 (12-16)
• Total motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
• Progresif motilite (PR, %)	32 (31-34)
• Canlılık (canlı spermatozoa, %)	58 (55-63)
• Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3.0-4.0)
<i>Diğer uzlaşmış eşik değerleri</i>	
• pH	≥ 7.2
• Peroksidaz pozitif lökositler (10^6 /mL)	< 1.0
• MAR testi (bağlı parçacıklı motil spermatozoa, %)	< 50
• İmmünobead testi (yapışkan parçacıklı motil spermatozoa, %)	< 50
• Seminal çinko (μ mol/ejakulat)	≥ 2.4
• Seminal fruktoz (μ mol/ejakulat)	≥ 13
• Seminal nötral glukozidaz (mU/ejakulat)	≥ 20

Semen analizi sıklığı

Değerler WHO kriterlerine göre normale, tek test yeterlidir. Bulgular anormalse, semen analizi yinelenmelidir. Oligozoospermi (< 15 milyon spermatozoa/mL), astenozoospermi (<%40 motil spermatozoa) ve teratozoospermi (<%4 normal şekil) arasında ayırım yapmak önemlidir. Sıklıkla, her üç patoloji de eş zamanlı olarak oligo-asteno-teratozoospermi (OAT) sendromu şeklinde görülebilir. Aşırı OAT sendromu durumunda (< 1 milyon spermatozoa/mL), azospermide olduğu üzere, erkek genital sisteminde genetik anormallik ve obstruksiyon insidansı artmıştır.

Hormonal değerlendirme

İnfertil erkeklerde endokrin bozukluklar genel popülasyona göre daha yaygındır ama yine de oldukça enderdir. Anormal semen parametreleri varlığında hormon taraması folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve testosteron düzeyleri ile sınırlı tutulabilir. Azospermi veya aşırı OAT tanısı konulan erkeklerde, obstruktif ve non-obstruktif nedenler arasında ayırıcı tanı önemlidir. Obstruksiyon için bilateral normal testis hacmi ve normal FSH varlığının makul bir öngörü değeri vardır. Ancak, FSH'sı normal görülen erkeklerin %29'unda bozuk spermatogenez vardır.

Hipergonadotropik hipogonadizm (FSH/LH artışı)

Yüksek gonadotropin düzeyi ile birlikte spermatogenez bozukluğu, sık görülen bir problemdir ve genellikle endokrin sistem bozukluğundan kaynaklanmaz. Nedenleri arasında:

- konjenital – Klinefelter sendromu, anorşi, kriptorşidizm (disjenez), Y kromozomu mikrolezyonları
- kazanılmış – orşit, testis torsiyonu, testis tümörü, sistemik hastalık, sitotoksik tedavi sonrasında.

Hipogonadotropik hipogonadizm (FSH/LH eksikliği)

Düşük gonadotropin düzeyleri hipofiz bezi veya hipotalamus disfonksiyonuna bağlı olarak nadir görülür ve aşağıdakilerin sonucunda ortaya çıkar:

- konjenital anomaliler – idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm, Kallmann sendromu (Anozminin eşlik ettiği)
- kazanılmış anomaliler – edinsel hipofiz bezi hastalığı (tümör, granülomatöz hastalık, hiperprolaktinemi)
- eksojen faktörler – ilaçlar (anabolik steroidler, obezite, radyasyon)

Açıklanamayan hipogonadotropik hipogonadizm varsa, tıbbi inceleme hipofiz bezinin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) veya bilgisayarlı tomografisini (BT) içermelidir.

Mikrobiyolojik değerlendirme

Mikrobiyolojik değerlendirme endikasyonları arasında idrar tahlili anormallığı, üriner sistem enfeksiyonları, ‘erkek aksesuar gland enfeksiyonları’ (EAGE), cinsel yoldan bulaşan hastalıklar (CYBH’ler) yer almaktadır.

Semen örneğinde saptanan akyuvarların klinik anlamı henüz belirlenmemiştir. Ancak, ejakulat hacminin az olması ile birlikte, akyuvar varlığı prostat veya seminal veziküllerin (kronik) enfeksiyonuna bağlı ejakulator kanalların (kısmi) tıkanıklığına işaret edebilir. Genital enfeksiyonlar spermato-toksik serbest oksijen radikallerinin üretilmesine neden olabilir. Gonore ve Chlamydia trachomatis de genital sistemde obstruksiyona neden olabilir. EAGE için antibiyotik prosedürleri sperm kalitesinde iyileşme sağlasa da, tedavinin gebelik olasılığını ciddi olarak arttırdığı söylenemez.

Genetik değerlendirme

Daha önceleri idiyopatik erkek infertilitesi olarak tanımlanmış çok sayıda androlojik fertilitte bozuklukları gerçekte genetik kökenlidir. Ayrıntılı bir aile öyküsü alarak ve karyotip analizi yaparak, bu bozuklukların bir bölümü saptanabilir. Bu tanı konulmasının yanında uygun genetik danışmanlık yapılmasında olanak sağlayacaktır. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonunun (ICSI) bulunması ile birlikte genetik danışmanlık çok önemli olabilir, çünkü fertilitte bozukluğu ve muhtemelen buna karşılık gelen genetik kusur bir sonraki nesle aktarılabilir.

Azospermi ile birlikte OAT bulunan erkeklerde kromozomal anormallikler daha sıktır. En sık görülen sex kromozom anormalliği Klinefelter sendromudur (47 XXY) ve azospermi tanısı konulan erkeklerin yaklaşık %10'unda bulunur. Klinefelter sendromu hipergonadotropik hipogonadizm ile karakterizedir. Bazen, önikoid bir fenotip bulunur ve jinekomasti vardır. Her iki testis de çok küçüktür ve tübüler skleroz eşlik eder. Hastaların yaklaşık %60'ında, androjen replasmanı gerektiren yaşa bağlı testosteron düzeylerinde azalma görülür.

Semen kalitesi aşırı derecede düşük olan erkeklerde, kalsal olabilen kromozom translokasyonları ve delesyonları bulunabilir ve bunlar habitüel abortusa ve bir sonraki nesilde konjenital malformasyonlara neden olabilir. Azospermi veya OAT olgularında, Y kromozomunun azospermik faktör (AZF) bölgesinde delesyonlar ortaya çıkabilir ve tetkik önerilir. Y delesyonları bu hasta grubunda azımsanmayacak düzeydedir. (yaklaşık %5). Y delesyonu varlığı defektin erkek çocuklara geçeceği ve bunların da daha sonra infertil olacağı anlamına gelmektedir.

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu (KBVDY) tanısıyla cerrahi yolla elde edilen spermle ICSI yaparken, hem erkek hem de kadın partner kistik fibroz transmembran düzenleyici (CFTR) gen mutasyonu açısından test edilmelidirler. Kistik fibroza (KF) neden olmanın yanı sıra, bu gen ayrıca KBVDY ile ilişkilidir; KBVDY tanısı alan tüm erkeklerin %85'inde ayrıca bir ya da iki CFTR-gen mutasyonu testi pozitif sonuç verecektir. Partnerin CFTR-mutasyonu taşıyıcısı olduğu durumlarda, oluşan mutasyona bağlı olarak, doğacak çocukların KF veya KBVDY olma olasılıkları %25'dir. Bu olgularda genetik danışmanlık önerilmektedir.

Ultrasonografi

Ultrasonografi intraskrotal defektleri belirlemede yararlı bir araçtır. Skrotal renkli Doppler ultrason ile infertil erkeklerin yaklaşık %30'unda varikozel saptanabilir. İnfertil erkeklerin %0.5'inde testis tümörleri bulunur ve infertil erkeklerin %2-5'inde, özellikle kriptorşidizm öyküsü bulunan hastalarda %2-5 oranında testiküler mikrokalsifikasyon (potansiyel olarak pre-malign bir durum) bulunmaktadır. Transrektal ultrasonografi (TRUS), ejakülat hacmi az (< 1.5 mL) olan erkeklerde, orta hat prostat kisti veya ejakülatuar kanal stenozuna bağlı obstruksiyonun ayrırcı tanısı için endikedir.

Testis biyopsisi

Tanısal testiküler biyopsi endikasyonları; testis hacmi ve FSH düzeyleri normal olmasına karşın azospermi veya aşırı OAT bulunmasıdır. Biyopsi ile testiküler yetersizlik ve erkek genital sistemindeki obstruksiyonun ayrırcı tanısının yapılması amaçlanmaktadır. ICSI yapılması planlanmış non-obstruktif azospermi lehine klinik kanıt bulunan hastalarda testis biyopsisi, terapötik işlemin bir parçası olarak yapılabilir. Sper-

matozoa içeren dokunun, ilerideki ICSI girişimleri için dondurarak saklanması önerilir.

Patolojik sınıflandırma:

- Seminifer tübüllerin (tübüler skleroz) yokluğu
- yalnızca Sertoli hücrelerinin varlığı (sertoli cell only sendromu)
- maturasyon arresti – inkomplet spermatogenez, spermatosit evresinin ötesine geçememektedir)
- hipospermatogenez – spermatozoaya kadar tüm hücre türleri vardır, ancak spermatogonia üretim sayısında belirgin bir azalma vardır.

Özellikle testis germ hücreli tümörüne yönelik risk faktörü (erkek infertilitesi, kriptorşidizm, testis tümörü öyküsü, testis atrofisi) ve testislerde mikrokalsifikasyon bulunan erkeklerde *in situ* testis karsinomu bulunabilir.

Tedavi

Danışmanlık

Bazen belli 'yaşam tarzı' faktörleri semen kalitesinin düşüklüğünden sorumlu olabilir: örneğin, çok sigara içmek, alkol bağımlılığı, anabolik steroid kullanımı, aşırı sporlar (maraton antrenmanı, ağır güç sporları) ve termal iç çamaşırları, sauna veya jakuzi kullanımı ya da meslek gereği ısı kaynaklarına maruz kalma sonucunda skrotum ısısında artış. Oldukça fazla sayıda ilaç spermatogenezini etkileyebilir.

Medikal (hormonal) tedavi

İnsan menopozal gonadotropini (HMG)/insan koryonik gonadotropini (HCG), androjen, anti-östrojenler (klomifen ve tamoksifen), prolaktin inhibitörleri (bromokriptin) ve steroidler ile hormon tedavisinin, idiyopatik OAT bulunan erkek-

lerde gebe bırakma oranını iyileştirdiğini doğrulayan hiçbir çalışma yoktur. Ancak, aşağıdaki bazı primer endokrinolojik patolojiler medikal olarak tedavi edilebilir:

- Testosteron substitusyonunun endike olduğu düşük testosteron durumları. Normal fizyolojik değerleri aşan substitusyonun spermatogenez üzerinde negatif etkisi vardır.
- Haftada iki kez intramuskuler HCG ve HMG dozu uygulanan Hipogonadotropik hipogonadizm.
- Hiperprolaktinemide dopamin agonistleri.

Sperm otoantikoru bulunan hastalarda, etkili olmasına karşın ciddi yan etkileri nedeniyle yüksek doz kortikosteroidler önerilmemektedir.

Cerrahi tedavi

Varikozel

Klinik androlojide varikozel tedavisi tartışmalı bir konudur. Bu tartışma başlıca infertil erkeklerde varikozelin tedavisinin gerçekten gerekli olup olmadığına dayanmaktadır. Başarılı varikozel tedavisinden sonra semen parametrelerinin iyileştigiğine ilişkin kanıtlar vardır. Güncel bilgiler bazı erkeklerde, varikozel varlığının ergenlikten itibaren progresif testis hasarı ile ilişkili olduğu ve bunun sonucunda fertilitede azalma olduğu varsayımını desteklemektedir. Ergenlerde varikozel tedavisi etkin olabilirse de, amacını aşan tedavi (over treatment) riski büyüktür. İnfertil erkeklerde varikozel tedavisinin incelendiği randomize çalışmaların Cochrane meta-analizinde gebelik oranı bakımından varikozel ligasyonuna bağlı bir yarar sağlandığı gösterilememiştir. Subklinik varikozeli bulunan erkeklerde semen analizinin normal olması durumunda, tedavinin gözleme nazaran daha fazla yarar sağladığı görülmemiştir. Ancak, semen analizi anormal olan, klinik

varikoseli bulunan ve infertilitesi başka türlü açıklanamayan erkeklerde varikosel onarımı yararlı olabilir. İnfertil çiftlerde bu alt grupların tedaviden yarar sağladığını doğrulamak için daha ileri randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Mikrocerrahi/epididimovazostomi

Bu işlemi yalnızca mikrocerrahi konusunda deneyimli ürologlar yapmalıdır. Gebelik oranları üzerinde etkisinin sınırlı (%20-30) olduğu dikkate alınır, vazo-epididimostominin mikrocerrahi yoluyla epididimal sperm aspirasyonu (MESA) ile kombine edilmesi ve elde edilen spermatozoaların ICSI için dondurularak korunması önerilebilir. Vazo-epididimostomi endikasyonları arasında normal spermatogenez (testis biyopsisi) varlığında epididim düzeyindeki obstruksiyonlar yer almaktadır.

Vazovazostomi

Vazovazostomi makroskopik veya mikroskopik olarak yapılabilir, ancak gebelik oranlarını iyileştirmede mikroskopik vazovazostomi daha etkindir. Gebelik başlatılma olasılığı obstruksiyon süresi ile ters orantılıdır ve 8 yıl sonunda %50'den daha azdır. Diğer önemli prognostik faktörler arasında işlemden sonraki semen kalitesi ve partnerin yaşı yer almaktadır. Vazovazostomi yapılan erkeklerin yaklaşık %15'inde, 1 yıl içinde sperm kalitesi azospermi veya aşırı oligospermi düzeyine inmektedir. Kötü sperm kalitesi ve bazen sperm antikorları spontan gebeliği engellemektedir ve yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

MESA

Obstruktif azospermi bulunan erkeklerde rekonstruksiyon (vazovazostomi, vazo-epididimostomi) yapılmadığında veya başarısız olduğunda ICSI ile kombine MESA endikedir. Caput

epididymis'den perkütan spermatozoa aspirasyonu (PESA) bir alternatif olabilir. MESA veya PESA prosedürü spermatozoa üretemezse, ICSI için kullanılmak üzere testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile testis biyopsisi yapılabilir.

TESE

Non-obstruktif azospermi (NOA) bulunan erkeklerin %50-60'ında, testiste ICSI için kullanılabilecek spermatozoa bulunabilir. Yazarların çoğu birkaç testiküler örnek alınmasını önermektedir. Tanısal biyopsi histolojik tetkikleri yapılması ile testisten sperm toplama ve ICSI sırasında olgun sperm hücresi bulma olasılığı arasında iyi bir bağıntı görülmektedir. Başarılı sperm üretimi ve FSH, inhibin B veya testis hacmi arasında açık bir ilişki bulunamamıştır. AZFa ve AZFb mikrodilesyonlarının varlığında, spermatozoa toplanamaz. Testisten sperm ekstraksiyonu tercih edilen seçenektir ve mükemmel bir tekraredilebilirliği vardır. Mikrocerrahi yoluyla sperm edilmesi sperm bulma oranlarını artırabilir.

Ejakulator kanalların veya orta hattaki prostat kistinin transüretal insizyonu

Prostatik üretra ve aksesuar gland enfeksiyonu veya prostat orta hattındaki kist sıklıkla genital sistemin distal obstruksiyonuna neden olabilir. Obstruksiyonun kistin veya ejakulator kanalların transüretal insizyonu ile tedavisi semen kalitesinde artışa ve bazen spontan gebeliğe yol açar. Ancak, uzun dönemli sonuçlar düş kırıklığı yaratır.

Cinsel disfonksiyon

Cinsel disfonksiyon tedavisi için, EAU Erkek Cinsel Disfonksiyon Tedavi Kılavuzuna bakınız.

Ejakulasyon bozuklukları

Retrograd ejakülasyon ve anejakülasyon aşağıdaki durumlarda ortaya çıkabilir:

- multipl skleroz, diabetes mellitus (nöropati) ve omurilik hasarları gibi nörolojik hastalıklar.
- Prostat cerrahisi, mesane boynu cerrahisi, sempatektomi ve testis tümörü için lenf nodu diseksiyonu sonrası.
- Antidepresan tedavi sırasında.

Sıklıkla, retrograd ejakülasyon için herhangi bir neden bulunmaz. Tam tıbbi öykü ve ejakülasyon sonrası idrarın mikrobiyolojik değerlendirmesiyle konulur. Ejakülat hacmi çok azsa da retrograd ejakülasyondan kuşku duyulmalıdır (parsiyel retrograd ejakülasyon). Retrograd ejakülasyon tedavisi temelde bozukluğun nedenini ortadan kaldırmayı veya orgazmdan sonra idrardan spermatozoa toplanmasını amaçlar.

Anejakülasyon vibrostimülasyon veya elektroejakülasyon teknikleri ile tedavi edilebilir. Omurilik hasarı olan hastaların yaklaşık %90'ında ejakülasyonun indüklenmesi mümkündür. Ancak, semen kalitesi sıklıkla kötüdür ve hareketli spermatozoa sayısı genellikle düşüktür. Bu durum omurilik hasarı olan hastalarda intrauterin inseminasyon gibi yardımcı üreme tekniklerinin düş kırıklığı yaratan sonuçlarından sorumludur. İn-vitro fertilizasyon ve ICSI sıklıkla gerekir.

Bu kısa kitapçıkta daha kapsamlı EAU kılavuzu (ISBN 978-90-79754-70-0) temel alınmıştır ve Avrupa Üroloji Derneği üyeleri websitelerinde - <http://www.uroweb.org> bu kılavuza erişebilir.