

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZME BAĞLI
İNFERTİLİTEDE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ VE
PREDİKTİF FAKTÖRLER**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mohamad Khodr

Tez Danışmanı

Prof Dr Ateş Kadioğlu

İstanbul-2014

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitim sürecinde bana her zaman destek olan başta Prof Dr Nejdet Aras olmak üzere tüm öğretim üyelerine ; tez danışman Prof Dr Ateş Kadioğlu'na ; Androloji Bilim Dalı poliklinigi ekibine ; uzmanlık eğitim sırasında aynı ortamı paylaştığım meslektaşlarıma ve anabilim dalı tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

2/2/2014

Dr Mohamad Khodr

İÇİNDEKİLER

1. Özet – Türkçe	5
2. Özet – İngilizce	6
3. Giriş	7
4. Genel Bilgiler	10
5. Amaçlar	20
6. Hastalar ve Yöntemler	21
7. Bulgular	24
8. Tartışma	29
9. Sonuçlar ve Öneriler	32
10. Kaynaklar	33
11. Ekler	34
12. Özgeçmiş ve İletişim Bilgileri	35

ŞEKİLLER

1. Şekil 1: Hipotalamo hipofizer gonadal aks (HPG)	14
2. Şekil 2 Hipogonadizmin tanısının algoritmi	16
3. Şekil 3:3 ayda 1 semen analizi, FSH, Testosteron takibi	23
4. Şekil 4: Sigara içimi ve cinsiyet ilişkisi	25
5. Şekil 5: Korelasyon Katsayısı	26
6. Şekil 6: Güvenilirlik Aralığı	27
7. Tablo 1	12

ÖZET - TÜRKÇE

Hipogonadotrofik hipogonadizme bağlı infertilitede hormon replasman tedavisi ve prediktif faktörler

Amaç:

Bu tez çalışmasının amacı hipogonadotropik hipogonadizimli (HH) erkeklerde hormon replasman tedavisinin fertilité üzerindeki etkisinin araştırılması için hipogonadotropik hipogonadizimli androloji poliklinik hastalarının restrospektif olarak incelenmesidir.

Yöntem:

Kliniğimize 2002-2012 yılları arasında başvuran 140 hasta HH tanısı almıştır. Bu hasta grubunda intra-kranial patolojiler sella MR görüntüleme ve hormon analizi ile dışlanmıştır. Hipofizde cerrahi müdahale gereken kitle olmayan hastalara, LH analogu (Recombinant choriogonadotropin) ve hMG (insan menopozal gonadotropin) kombine ederek hormon replasman tedavisi yapıldı. Hastalar 3 ayda bir tekrarlanan semen analizi ve serumda FSH, Total Testosteron ile takip edildi. Tedavi süresince ejakülatta sperm saptanması, spontan veya yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde edilmesi birincil ve ikincil son noktalar olarak kabul edilmiştir.

Bulgular:

Toplam 140 HH tanılı hastanın takiplere düzenli gelen 80'nin verileri restrospektif olarak incelendi. Tedavi süresince (8-24ay) ejakülatta sperm elde edilen hasta sayısı 55 (68%) olarak saptandı. Bu hastaların 25'ü (%47) spontan gebelik ile 4'u (%8) yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olmuştur. Kalan 26 hastada (%45) ejakülatta sperm olmasına rağmen ICSI/IVF ile başarı sağlanamamıştır. Ejakülatta henüz sperm saptanmayan 25 (%32) hormonal terapi alarak takip altındadırlar.

Sonuç:

Hipogonadotropik hipogonadik erkeklerin azospermiye bağlı infertilitesinin medikal tedavisi, hem ejakülatta sperm görülmesi hem de gebelik olma oranlarında kayda değer ölçüde başarılıdır.

ÖZET - İNGİLİZCE

The assessment of hormone replacement therapy success due to hypogonadotrophic hypogonadism

Aim

To analyze the efficacy of hormone replacement therapy on the infertile patients with hypogonadotrophic hypogonadism (HH) diagnosis.

Methods

A total of 140 patients has been diagnosed as HH between years 2002-2012. Intracranial pathologies were excluded using Cella Pituitary MR imaging and hormone analysis. Hypogonadotrophic hypogonadism patients with low testosterone and FSH levels, anejaculation / azoospermia but without intracranial pathologies which require surgery were administered LH analogues (Recombinant choriogonadotropin) and hMG (human menopausal gonadotropin). Patient followed up was carried out with quarterly semen analysis and hormonal profiles (FSH and Total Testosterone). Detection of sperm in ejaculate and achievement of pregnancy spontaneously or with the help of assisted reproductive techniques were the predetermined primary and secondary endpoints respectively.

Results

The patients with regular follow-ups (80) has been selected out of the 140 HH patients and retrospectively investigated. During the treatment period(8-24 months), 55 (68%) patients had sperm appearance in their ejaculate. 25 patients (%47) obtained pregnancy spontaneously; 4 patients (%8) via assisted reproductive techniques. Despite the presence of sperm in their ejaculate, remaining 26 couples (45%) did not achieve pregnancy with neither ICSI/IVF nor natural ways. 25 patients (%32) who had no sperm in their ejaculate are still undergoing hormonal treatment.

Conclusion

The medical approach of males with hypogonadotrophic hypogonadism and azoospermia is a successful treatment modality both in terms of sperm presence in ejaculate and pregnancy rates.

GİRİŞ

Erkek infertilitesinde vakaların %3-5'i endokrin sebeplerden kaynaklanır. Fertilitenin başlaması ve sürdürülmesi için esas olan hormonlar Follikül stimüle edici hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH) ve Testosteron (T) olmakla birlikte, birçok hormon, büyüme faktörü ve mediatörler spermatogenezde direk veya indirek olarak rol oynamaktadır. Ayrıca birçok sistemik hastalık da hipogonadizme yol açabilmektedir. Hipogonadizmi iki şekilde sınıflandırmak mümkündür (1):

1. *Primer hipogonadizm*: Testiküler kaynaklıdır, konjenital veya edinsel nedenlere bağlı olabilir.
2. *Sekonder hipogonadizm*: Hipofizer kaynaklıdır, konjenital veya edinsel nedenlere bağlı olabilir.

Çok sayıda hipogonadizme yol açan patolojiler olduğundan, bu yazıda yalnızca klinikte de en sık görülen ve erkek infertilitesine neden olan izole hipogonadotropik hipogonadizm irdelenecektir. İzole hipogonadotropik hipogonadizme yol açan önemli iki hastalık spektrumu Kallmann Sendromu (KS) ve idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH)dir. Bu iki hastalıkta da esas sorun gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) eksikliği veya çok az olguda bildirilmiş olan GnRH reseptör direncidir. Bunun dışında genellikle diğer hipotalamo–hipofizer aks fonksiyonları normaldir. IHH'de yalnızca hipogonadizm görülürken, KS başta anozmi veya hipozmi olmak üzere, işitme kaybı, renk körlüğü, konjenital kalp hastalıkları, adrenal hastalıklar, sinir

sistemi hastalıkları, psikiyatrik hastalıklar ve daha birçok sistem patolojisi ile birlikte görülebilmektedir (1).

Hipogonadotropik hipogonadizm ile birlikte başka patoloji yoksa genellikle prepubertal dönemde doktora başvuru olmaz veya başvurulsa bile kolaylıkla tanı konulamaz. Bu nedenle hastalar genellikle puberte gecikmesi, libido azlığı, erektil disfonksiyon veya infertilite gibi nedenlerle puberte ve sonrasında başvurmakta, tanı ve tedavilerine yönelik girişimler de bu dönemde başlamaktadır (1).

Tedaviye başlarken hastanın yaşı, çocuk isteyip istememesi, yaşadığı ülkedeki ticari preparatlar, ilaç maliyeti, sağlık güvencesinin olup olmaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır:

1. Gebelik istemeyen hastalar: Maliyetinin düşüklüğü nedeniyle testosteron replasman tedavisi tercih edilmelidir; oral, İM veya transdermal kullanılabilir. Oral formlar karaciğere toksik etkilerinden dolayı pek tercih edilmezler. İki şekli olan transdermal testosteron, skrotuma yada diğer vücut bölgelerine uygulanabilir (Skrotuma uygulanan Testoderm® , vücut derisine uygulanan Androderm®, 5 mg/gün olarak uygulanır). Ülkemizde bulunmamaktadır. Ülkemizde en sık İM form kullanılmaktadır. Erişkin dozu 200-250 mg/2-4 haftadır (1).
2. Hasta çocuk sahibi olmak istiyorsa: Üç değişik protokolle tedavi edilebilir;
 - a. GnRH tedavisi: Minipompa yardımı ile pulsatil olarak 5-20 µg/120 dk, 12-24 hafta uygulanır. Pahalı bir tedavi yöntemi olup ülkemizde ticari preparatı yoktur.
 - b. Klasik LH ve FSH tedavisi: Önce 6-8 ay süre ile haftada 2 kez 2000 IU hCG (LH etkili) uygulanır. Bunu takiben toplam en az 18 ay süre ile hCG + FSH analogu , hMG veya rekombinant FSH (150 IU haftada 3 kez) uygulanır.
 - c. Doz artırımlı LH ve FSH tedavisi: Her hastanın hormon gereksiniminin farklı olacağı düşüncesinden hareketle son yıllarda bazı merkezlerde bu tedavi protokolü tercih edilmekte ve daha iyi sonuçlar bildirilmektedir. Bu protokolle serum hormon düzeyleri monitörize edilerek hCG dozu 5000 IU'ye FSH dozu ise 225-450 IU'ye kadar artırılmaktadır.

- d. Hastanın eşinde gebelik elde edildikten sonra yeniden T replasman tedavisine geçilir.

Hipogonadotropik hipogonadizmde asıl sorun hipotalamustan yetersiz GnRH salınımıdır. GnRH salınımının yetersizliği LH ve FSH'nın eksik salınımına ve sonuçta hipogonadizme yol açmaktadır. Erkeklerde IHH prevalansı 1/10.000'dir (1).

Bu tez çalışmasının amacı hipogonadotropik hipogonadizimli (HH) erkeklerde hormon replasman tedavisinin fertilité üzerindeki etkisini analiz edilmesi için, androloji veri tabanında yer alan hipogonadotropik hipogonadizm hastalarının retrospektif olarak incelenerek fertilité prediktif faktörlerinin saptanmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Erkek Genital Sistemi Anatomisi

Erkek üreme organları, iç ve dış genital organlar olmak üzere iki grupta incelenir. Erkek dış genital organları: Skrotum ve penis'ten oluşur.

SKROTUM:

İki uyluk arasında symphysis pubisten aşağıya doğru sarkan içinde testis, epididimis ve funikulus spermaticus'un bir bölümünü içeren bir oluşumdur. Büyüklüğü ve şekli yaşa göre değişkendir. Doğumdan önceki dönemde testisler inguinal kanal içinde buraya taşındıkları için karın ön duvarını oluşturan tüm tabakalar (kaslar, fasyalar), skrotum'un yapısında çok ince lifler şeklinde yer alırlar. Deriye yapışık durumda bulunan tunika dartos tabakası fascia superficialis'in yüzeysel ve derin yapraklarının kaynaşması ile oluşur ve içinde m. dartos denilen düz kas lifleri bulunur. Bu kas lifleri ısı regülasyonunda en önemli faktördür. Elastik liflerden zengin, yağ dokusundan yoksun olan bir tabakadır. Skrotum'u dış yüz üzerinde ikiye ayıran deri kabartısı raphe adını alır. Sağ ve sol taraf liflerinin orta hatta kaynaşmasıyla oluşur. Bu yapı, skrotum'un iç yüzünde yer alan ve organın iki bölüme ayrılmasını sağlayan septum skroti'nin oluşumuna da katılır.

Skrotum derisi çok incedir ve melanin pigmenti fazlalığı nedeniyle kahverengidir. Üzerinde az sayıda kıl folikülü ile ter bezleri bulunur. Yağ dokusu içeriği düşüktür. Bu özelliği ısı regülasyonunda önemli bir rol oynar. Yağ bezlerinin salgısı özel bir kokuya sahiptir.

Skrotum ısısı normal vücut iç ısısından 3-4 derece düşüktür (33,9°). Bu farklılığın nedeni eşey hücrelerinin gelişmesi için uygun ortamın yaratılmasıdır. Dış ortam sıcak ise muscularis dartos'un etkisiyle deri gevşer ve alanı genişletmek amacıyla düzleşir. Tersine dış ortam soğuk ise muscularis dartos kasılarak deriyi büzer.

Skrotum'un tabakaları:

En dışta yer alan ve organı saran deri (cutis scroti) ile ona yapışık konumdaki tunika dartosun derininde yer alan örtülerdir.

1. Fascia spermatica eksterna, m. obliquus externus abdominis'i saran fasyanın devamıdır.

2. Fascia kremasterika ve m. kremaster, m. obliquus internus abdominis ve kısmen m. transversus abdominis'den gelen liflerce oluşturulur. Bu tabakanın innervasyonunu n. genitofemoralis'in r. femoralis'i sağlar. Bu nedenle klinik açıdan önemli bir refleks yol oluşturur. Uyluk iç bölümün uyarılması sonucunda m. kremaster'in kasılmasına bağlı olarak testis'ler yukarıya, karın alt tarafına doğru çekilir (kremaster refleksi). Bu refleksin afferent yolunu n. genitofemoralis'in r. femoralis'i; efferent yolunu ise aynı sinirin r. genitalis'i sağlar.

3. Fascia spermatika interna, fascia transversalis'in devamı tarafından oluşturulur. Fascia spermatika interna, içte testisleri kuşatan periton kökenli tabakalardan tunika vaginalis testisin parietal yaprağına gevşek olarak tutunur. Fascia spermatika interna tabakası ayrıca funikulus spermatikus, testis ve epididimisi de sarar.

Damar ve sinirleri: Skrotum'u besleyen damarlar a. pudenda internadan (rr. skrotales posteriores), a. pudenda eksternadan (rr. skrotales anteriores) ve a. epigastrica inferioradan (r. kremasterika) gelirler. Arterler ile aynı isimli venler tarafından drene edilirler. Lenf akımı yüzeysel kasık lenf düğümlerine doğrudur. İnnervasyonu sağlayan sinir lifleri n. ilioinguinalisden (nn. skrotales anteriores), nn. perinealesden (nn. skrotales posteriores) ve n. cutaneus femoris posterioradan (rr. perineales) gelirler.

TESTİS

Funikulus spermaticus'u oluşturan yapılarla birlikte skrotum içinde asılı duran, oval şekilli, eşey hücresi (spermium) ve erkeklik hormonu (testosteron) üreten bir çift bezdir. 4-5 cm yüksekliğinde, 2,5-3 cm eninde ve 2-3 cm kalınlığındadır. Ağırlığı yalnızca 10-14 gr'dır. İç ve dış yüzleri (facies medialis, facies lateralis); ön ve arka kenarları (margo anterior, margo posterior); üst ve alt uçları vardır (extremitas superior, extremitas inferior). Skrotum içinde hareketli ve sarkık olarak dururlar. Tunika vaginalis testisi oluşturan tabakalar arasındaki boşlukta mesorchium (testisin mesenteriumu) aracılığı ile asılı haldedirler. Tunika vaginalis testis, testislerin inmesi sırasında karın içinden skrotuma taşınan periton yapraklarını içerir. Dış tabakası (periorchium-lamina parietalis) paryetal; iç tabakası (epiorchium-lamina visceralis) visseral peritonu temsil eder. Sol testis genellikle daha aşağıda (1 cm kadar) bulunur. Testisler basınca karşı çok duyarlıdırlar ve bası ile fonksiyonlarını yitirirler. Aşırı düzeydeki ısı farklılıklarından da etkilenirler. Normal karın içi sıcaklıkta fonksiyon göstermezler. 2-3 derece kadar daha düşük ısıda spermium üretirler.

Testisler, doğumdan önce yaşamın ilk iki ayında (embriyonal dönemde) karın içinde 3-5. bel omurlarının iki yanında, böbreklerin altında ve karın arka duvarına asılı durumdadırlar. Gelişme evrelerinde (dördüncü aydan itibaren) aşağıya doğru inerler. Yedinci ayda kasık kanalı hizasında bulunurlar. Doğum döneminde (son iki ay içinde) yer değiştirmeleri hızlanır, kanaldan geçerler ve skrotuma inerler (descensus testis). Karın boşluğundan skrotuma geçme işlemi gubernaculum testis adı verilen fetal döneme ait fibröz bir yapının öncülüğünde başlatılır. Peritonun parmak şeklindeki küçük bir çıkıntısını oluşturan processus vaginalis, gubernaculum testisi izleyerek karın ön duvarından kese içine kadar ulaşır. Tunika vaginalis testis, processus vaginalis'in kalıntısıdır. İnme işleminin gecikmesi sonucunda kanalın dış açıklığı yeterince kapanmazsa doğumsal kasık fıtığı (kongenital inguinal herni) oluşma riski artar. Bazen inme işlemi tek ya da çift taraflı olarak tamamlanmayabilir. Testisler karın içinde veya kasık kanalında kalabilir. Bunun tespiti için erkek çocukların doğum anından itibaren muayene edilmeleri ve böyle bir durum varsa ergenlik dönemine kadar cerrahi yöntemlerle testislerin indirilmeleri gerekir. Aksi takdirde testis dokusu ortamın sıcak olması nedeniyle normal fonksiyon gösteremez ve spermiumları üretmez. Testisler normal yerlerine indikleri halde kasık kanalı yolu ile buraya kadar ilerleyen iç organ fıtıklarında da baskı nedeniyle fonksiyon görmeyebilirler.

Doğum döneminde testislerin skrotum içindeki yerlerine inmemesi haline kriptorşizm adı verilir. Her iki testisin karın boşluğunda kalmasına anorşizm, yalnız bir testisin skrotum içine inmesine monorşizm, bir testisin skrotumda diğerinin inguinal kanal içinde kalmasına da ektopik testis adı verilir. Erken dönemde cerrahi girişim yapılarak kriptorşizm tedavisi yapılabilir.

Tunika vaginalis'in visseral yaprağının iç tarafında tunika albuginea denilen sağlam bir zar testisleri kuşatır. Elastikiyeti ve genişleme özelliği yoktur. Testis'in arka yüzünden girerek önce vertikal bir bölme oluşturur (mediastinum testis). Mediastinum testis'den başlayan septula testis isimli uzantılar dış kenarlara doğru uzanarak her bir testisi yaklaşık 250-300 kadar lobüle (lobulus testis) ayırır. Her bir lobülde testisin parankim dokusunu oluşturan 1-4 adet kanalcık (tubuli seminiferi contorti) bulunur. Bir kanalcığın uzunluğu ortalama 75 cm'dir. Buna göre bir testisteki tubuli seminiferi contorti uzunluğu 750 m; erkekteki toplam uzunluk 1,5 km kadardır. Testisin yapısı içinde yer alan Sertoli hücreleri spermiumların beslenmelerini sağlayan, fagositoz yapan ve inhibin denilen hormonu salgılayan hücrelerdir. Ayrıca Leydig hücreleri adını alan ara hücreler, erkeklik hormonu olan testosteron ile birlikte östrojen gibi etki gösteren östradiol hormonunu da sentezlerler. Bu hücrelerin çalışması beyin (hipofiz) tarafından denetlenir. Bu hücrelerin çalışması ile pubertal dönemdeki cinsiyet belirtileri ortaya çıkar. Bunlar; yüz, koltuk altı ve pubis kıllarının gelişmesi, gırtlak ve paranasal sinusların genişlemesi, kasların ve kemiklerin irileşmesidir.

Kriptorşizm durumunda üreme hücrelerinin fonksiyonel olmamasına rağmen Leydig hücreleri çalışarak hormon sentezini sürdürürler, androjenik hormonların devamlı salınımı nedeniyle de erkek eklemi bezleri büyür ve normal çalışır. Spermadlerin gelişmesi (spermatogenesis) ve spermadlerin spermatozoa'ya olgunlaşması (spermiogenesis) işlemleri iki aylık bir süreçte ve tubuli seminiferi contorti'ler içinde gerçekleşir. Tubuli seminiferi contorti'lerin birleşmesi ile sayısı 25 kadar olan tubuli seminiferi recti'ler başlar. Bunlar mediastinum testis'de bir araya gelerek rete testis'i oluştururlar. Rete testis'den başlayarak tunika albuginea'yı delen ve caput epididymidis'e ulaşan 15-18 kadar kanala da ductuli efferentes testis adı verilir.

Tunika albuginea'nın iç yüzünde bulunan tabaka tunika vaskulosa adını alır

Testis'lerin üst ucunda görülen küçük ve yassı oluşum appendiks testis adını alır. Embriyonik dönemdeki paramesonefrik kanalın bir kalıntısıdır ve kadınlardaki tuba uterina'nın abdominal ucunun eş değeridir.

Testis'in damarları ve venöz dönüşle ilgili klinik özellikler:

Testisleri besleyen damar, karın içinde aorta abdominalis'ten ayrılan a. testikularistir. Böbreklerin alt tarafından başlayarak m. psoas majorun ön yüzünde seyrederek aşağıya doğru iner, anulus inguinalis profundusdan geçerek funikulus spermaticus içindeki yerini alır ve torba içine kadar uzanır. Mesorchium'dan testis'e girer.

A. testikularis dışında kollateral kanlanmayı sağlayan damarlar da vardır.

1. A. duktus deferentis, a. iliaca interna'nın a. uterina'nın özdeşi olan dalıdır.
2. A. kremasterika, a. epigastrika inferior'dan gelir.
3. Aa. pudenda eksterna, a. femoralis'den gelen küçük dallardır.

Venöz dönüşü sağlayan damarlar v. testikularis'lerdir (v. spermatica interna). Sağda v. cava inferior'a; solda (dik açı ile) v. renalis'e dökülürler. Damarın başlangıcı funikulus spermaticus içindeki venöz ağdır (plexus pampiniformis). Bu venöz ağ ters yönde çalışan ısı düzenleyici bir sistemdir. Testis ısısının vücut ısısından daha düşük olmasını ayarlar. Erkeklerde sterilitenin (kısırlık) önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilen varikozel plexus pampiniformis'in varikoz genişlemesidir ve sol tarafta daha fazla (% 90 oranında) görülür. Varikozelin oluşma nedeni genellikle kabul edildiği gibi v. testikularis dekster'in v. renalis'e açılma açısı değildir. kolon sigmoideum'un feçes ile dolu olması ve damara bası yapması sonucu oluşan bölgesel venöz hipertansiyondur. Varikozel trombozu (tromboze varikozel), ağrılı bir klinik durumdur. Isı regülasyonunda bozulmaya dolayısı ile sperm sayısında azalmaya yol açar.

Testis'in lenfatik akımı v. testicularis'i izleyerek doğrudan doğruya para-aortik lenf damarlarına ulaşır. Bu nedenle testis kökenli kanser olgularının (seminoma'lar) karın içindeki retroperitoneal metastazları hızlı gelişir.

Testislerin innervasyonu:

Testisin sinirleri köken olarak 10.-11 (12.) medulla spinalis segmentlerinden gelirler. Motor otonom liflerin testis'teki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Afferent lifler testis'in damarlarına paralel olarak seyreden sempatik sinir liflerini izlerler, önce plexus aortikorenalis; sonra n. splanchnicus minor ve n. splanchnicus imus yolu ile omuriliğe ulaşırlar. Testis kökenli ağrı duyusu, aynı segmentlerden gelen sinirlerin dermatom alanlarına uygun olarak karın ön duvarının orta ve alt kısımlarında hissedilir.

EPİDİDİMİS

Uzatıldığında yaklaşık altı metre uzunlukta olan kıvrımlı tek bir kanaldır. Testis'in üst-arka kenarına yaslanmış yarımay şeklindeki küçük organdır. Anatomik olarak üç bölüme ayrılır: caput, corpus ve cauda epididimis (baş, gövde ve kuyruk bölümleri). Testis'ten gelen duktuli efferentes testisler mesonefrik kanalın bir bölümünü oluşturan caput epididimidis'e açılırlar. Kuyruk bölümüne doğru kıvrımlar azalır ve kanal giderek kalınlaşır. caput epididimidis'in ön ucundan aşağıya doğru sarkan küçük oluşum Wolf kanalının bir artığı olan appendiks epididimidistir. Testis'te üretilen spermiumlar için bir depo yeri görevindedir. Spermiumlar testiste üretildikleri zaman hareket yetenekleri yoktur, yani ovumu dölleyemezler. Hareket etme yeteneğini epididimis'te kazanırlar. Prostat salgısının eklenmesiyle hareketlilik son şeklini alır. Spermiumların ovumu dölleyebilecek şekilde hareket yeteneği kazanmalarına kapasitasyon adı verilir.

Bazı kaynaklar epididimis'in kan damarları ve sinirlerce beslenmesini testis ile aynı özellikte kabul ederken diğer kaynaklar farklılık olduğunu belirtmektedirler. Örneğin esas besleyici damarı a. duktus deferentis'tir.

Organın parasempatik ve visseral innervasyonunu nn. erigentes sağlar. Buna göre buraya gelen sinirlerin kökeni S2-4 medulla spinalis segmentleridir (Sakral parasempatikus). Parasempatik uyarılar, semen'in duktus deferens içine doğru hareketini sağlayan peristaltik dalgalanmaları başlatır. Organdan gelen afferent lifler de aynı yolu izleyerek plexus prostaticus'a buradan nn. erigentes yolu ile S2-4. medulla spinalis segmentlerine ulaşırlar. Organdan kaynaklanan, (örn. epididimitis gibi bir hastalık nedeniyle oluşan) ağrı duyusu perineum'da ve uyluğun arka bölgelerinde hissedilir.

DUKTUS DEFERENS

Duktus epididimis'ten sonra gelen ve yalnızca iletim işlevi olan bölümdür. 40-50 cm uzunluktadır. Musküler duvar yapısı nedeniyle kordon benzeri bir yapısı vardır. Geçiş yaptığı bölüme göre dört parçaya ayrılır. Birinci parçası, epididimis'in arkasında kalır. İkinci parçası, funikulus spermaticus denilen kordon içinde yer alır. Üçüncü parça, kasık kanalı içinden geçen bölümdür. Dördüncü parçası ise kasık kanalının iç tarafında kalan ve vesikula seminalis'e kadar süren son bölümdür. Pelvis majorda fascia transversalis içinde; pelvis minor'da ise fascia endopelvika içinde yer alır. Duktus deferensin genişlemiş olan son bölümü ampulla duktus deferentis adını alır. Burası prostat bezinin taban kısmı yakınında bulunur ve ejakulasyon öncesinde spermin depolandığı bir bölgedir. Ampulla duktus deferentis'in daralan ucu vesikula seminalisin iç tarafında onun boşaltıcı kanalı ile (duktus ekskretorius) birleşerek duktus ejakulatorius'u oluşturur.

Yapısı, üç tabakalı kas dokusu içerir. Kanalın lümeni oldukça dardır. Eski ve yanlış bir isimlendirme ile damara benzetilerek vasa deferens adı da verilmiştir. Penis kökünün iki tarafında yüzeyseldir ve deri altındadır. Elle muayene edilebilir. Duktus deferens'lerin skrotum'un üst-dış bölümünde tespit edilmesinden sonra iki taraflı olarak kesilmesi ya da bağlanması ile en etkili doğum kontrolü gerçekleştirilmiş olur. Bu işleme vasktomü denilir.

DUKTUS EJAKULATORIUS

Duktus deferens ile duktus eksretorius'un birleşmesi sonucu oluşan iki cm uzunluğunda dar (0,5 mm) ve ince duvarlı bir kanaldır. Prostat bezinin parenkim dokusu içinden geçerek kollikulus seminalis'lerde pars prostatika urethra'ya açılır. Urethra'nın bundan sonraki bölümü idrar ve meni nakli için kullanılacak şekilde çift fonksiyonludur.

Parasempatik etki sekresyona neden olur. Duktus deferens boyunca yavaş peristaltik dalgalar oluşur. Spermatozoa'lar epididimis'den depolanmak üzere ampulla'ya ulaştırılır. Sempatik etki ise kanalın düz kaslarında kuvvetli kasılmalara böylece ejakulasyona yol açar.

FUNIKULUS SPERMATIKUS

Testisin damarlarını, sinirlerini ve duktus deferens'i içeren, kanalis inguinalis ile testis arasında uzanan kordondur. Sağ ve solda birer tanedir. Testisleri skrotum içinde asılı tutar.

GLANDULA SEMINALIS

Kıvrımlı, tek bir kanaldır. İdrar kesesinin arka yüzü ile rektumun ön yüzü arasında, sağ ve solda birer tane olan ve 4-5 cm uzunluğundaki küçük bir bezdir. Kıvrımları açılırsa 10-15 cm uzunluğa ulaşır. Alt ucu, salgısını akıttığı düz ve dar bir kanal şeklindedir ve duktus eksretorius adını alır. Bir depo yeri değildir. Meninin dışarı atılması sırasında kasılmalar yapar. Salgısı, früktoz ve kolin içermesi nedeniyle sperm hücrelerinin hareketliliğini artırır, yaşamsal enerjilerini sağlar. Meninin yarıdan fazlasını bu bezin salgısı oluşturur. Spermatozoa'ların hareketli olmaları için gerekli enerjiyi üretmek için karbonhidrata ihtiyaçları vardır. Vücutta früktoz üreten tek yer seminal bezlerdir. Früktoz yokluğunda spermier ovuma ulaşarak onu dölleyemezler ve fertilizasyon gerçekleşemez.

PROSTAT:

Küçük pelvis içinde, semfisis pubika ve arkus pubis'in arkasında, diafragma urogenitale'nin üzerinde, mesanenin altında ve rektumun önünde yer alan eklenti bezidir. Üretranın başlangıç bölümünü çevreler. Rektumdan yapılacak manuel muayene ile ele gelebilir. 3x4 cm boyutlarında, kabaca kestane şeklinde mor renkli bir organdır. Sağlam bağ dokusu gerçek bir kapsül (kapsula prostatica) ve fascia endopelvika'nın uzantısı olan yalancı bir kapsül (fascia prostatica) ile çevrilidir. Bu kapsüller yapı özelliği nedeniyle cerrahi olarak kolayca çıkarılabilir.

Gl. prostatika, uretranın pars prostatika bölümünün divertikülleri olarak gelişir ve parankimal yapısı beş loba ayrılır. Yapısı temel olarak tubulo-alveoler bezler ve bunlar arasındaki düz kas liflerinden ibarettir. Sağ ve sol yan loblar (eski tanımlamada: ön lob), sağ ve sol arka loblar (apeks prostata bölümleri) ve medial lob bezin bölümlerini oluşturur. Bezin bölümlenmesi bazı kaynaklarda sağ ve sol yan loblar ve orta lob olmak üzere üç loba ayrılması ile yapılır. Tepe kısmı (apeks prostata) aşağıda; tabanı (basis prostata) yukarıda yerleşmiştir. Bezin boşaltıcı kanalları (ductuli prostatici) pars prostatika uretra'ya açılırlar. Salgısı günlük 0,50 ml kadardır ve ejakulatın (meni) % 15-25 kadarını oluşturur. Ovumun döllenenmesini sağlamak üzere alkalen (bazik) yapıdadır.

Organın beslenmesini sağlayan damarlar a. vesicalis inferior'dan (rr. prostatici) ya da a. rectalis inferior'dan çok sayıda dal ile gelirler. Bu nedenle organa yapılan girişimlerde kanama sık görülür. Gelen kanın drenajı önce iki kapsül (capsula prostatica ve fascia prostatica) arasındaki pleksus venosus prostaticus tarafından sağlanır. Buradan başlayan damarlar v. iliaca interna'ya ya da pleksus venosus vertebralis'e açılırlar. Bu son bağlantı prostat kanserlerinin omurga kanalına ve hatta beyine olan metastazlarını açıklamaktadır. Organın sempatik lifleri pleksus hypogastrikus'dan; parasempatik lifleri pleksus pelvikus lateralis'den gelirler. Sempatik etki, salgının boşalmasına yol açar. Afferent ağrı lifleri plexus pelvikus, nn. erigentes (nn. pelvici splanchnici) yolu ile S2-4 segmentlerine ulaşır.

Doğumdan puberteye kadar olan dönemde prostatın büyümesi çok yavaştır. Pubertede 6-12 ay içinde testosteron etkisi ile çok hızlı gelişir. 40 yaşından sonra prostat bezinin genellikle hipertrofik olduğu bazı bireylerde de atrofiye uğradığı görülür. Bunun nedeni bilinmemektedir. Prostat bezinin karsinoması (kanseri olguları) genellikle sağ ve sol arka loblardan köken alır. Lobus medius'u ise pars prostatica urethra'yı saran kısımdır ve benign hipertrofinin en sık görüldüğü yerdir. Hipertrofi nedeniyle urethra'da ve mesanenin boyun kısmında tıkanma görülür. 40-45 yaştan itibaren bu durum ortaya çıkar ve 80 yaşını aşkın erkeklerin % 80 kadarında görülür. Benign hipertrofiye cerrahi girişim yapılması ancak % 10 olguda gerekebilir. Büyüyen prostat mesaneye baskı yapar ve bir miktar idrar mesaneden üretraya sızar: Bunun sonucunda şiddetli miksiyon ihtiyacı duyulur. Hipertrofinin ilk bulgularından biri gece idrara çıkma (nocturia) ve bir diğeri de ağrılı idrar yapmadır (dysuria). Tedavi amacıyla prostatektomi denilen operasyonla, büyüyen prostat bölümü çıkarılır. Prostatektomi uygulaması değişik operasyon teknikleri kullanılarak yapılabilir (suprapubik yaklaşım, retropubik yaklaşım, perineal yaklaşım ve transuretral rezeksiyon gibi).

Prostat bezinin histolojik kesitlerdeki tipik görünümü korpora amyacea denilen prostat kumudur. Bunun aşırı birikimi ile prostat taşları oluşur. Küçük prostat taşları bezin salgısına geçerek semene karışabilir. Büyük prostat taşları salgıya geçemez, prostat içinde kalırlar. Bazen düzensiz konturlu, kanser benzeri bir doku görüntüsü vererek yanlış tanı konulmasına yol açabilirler.

GLL. BULBOURETHRALES (COWPER BEZLERİ)

Bir cm çapında, bir çift bezdir. Perineum'da pars membranacea urethra'nın arka dış yanında ve penis kökünün üst tarafındadır. M. sphincter uretraya ait kas lifleri ile kuşatılmıştır. Sempatik lifleri L1-2; parasempatikleri S2-4 segmentlerinden gelir. Akıtıcı kanallarına ductus gll. bulbourethrales denilir, 2-3 cm uzunluğundadır. Üretranın pars spongiosa'sının ilk bölümüne açılırlar. Koyu (mukoid) ve alkali bir salgısı vardır. Ejakulasyondan önce salgılanır ve uretra mukozasındaki idrar artıklarının nötralizasyonunu sağlar.

EJEKÜLAT

Epididimis, duktus deferens, vesikula seminalis, prostat ve gl. bulbourethralis'lerin salgılarının karışmasıyla oluşan ve içinde spermium'ları bulunduran sıvıdır. Özel kokulu ve yapışkandır. Normal ejakulasyonda 2-3 cm³ meni atılır. Bir cm³ meni içinde 60-120 milyon adet sperm hücresi bulunur.

Koitus'ta hiç meni (sperma) olmamasına aspermi; meni içinde hiç spermium bulunmamasına azoospermi; az sayıda olmasına ise oligospermi adı verilir. Erkekte dölleme, kadında dölleme yeteneğinin var olmasına fertilite denilirken tersine olarak çocuk sahibi olma yeteneğinin yokluğu veya azlığı infertilite adını alır.

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks

Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın temel iki işlevi vardır. Birincisi reproduktif performans için gerekli olan seks hormonlarını fizyolojik miktarlarda salgılanmasını kontrol etmek, ikincisi ise döllerin devamı için gerekli olan sağlıklı spermatogenetik hücrelerin oluşması ve olgunlaşmasını sağlamaktır. Erkeklerde hipotalamus, ön hipofiz ve testisler olmak üzere aksın üç majör komponenti vardır. Bu üç komponent birçok endokrin, parakrin ve otokrin etkileşimle birbirlerini etkilemektedir. HHG aksın türler ve cinsler arasında farklılıklar göstermesi, yaşamın değişik dönemlerinde fonksiyonlarının artma ve azalma göstermesi, mevsimsel değişkenlerden etkilenmesi ve günün değişik saatlerinde fonksiyonel aktivitede değişkenlik göstermesi (Sirkadiyen ritm), aks ile ilgili yapılan çalışmaları zorlaştırmaktadır. Klasik bilgi olarak hipotalamustan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salgılanmakta, kısa bir portal dolaşım ile yüksek konsantrasyonlarda ön hipofizdeki reseptörleri aracılığı ile gonadotropik hücreleri uyarmakta ve bu hücrelerden luteinleştirici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH) salgılanmaktadır. Ön hipofiz ile testisler arasında portal bir dolaşım olmadığından LH ve FSH sistemik dolaşıma katılarak testislere ulaşmaktadır. LH testislerdeki Leydig hücrelerini uyarak testosteron (T) salınımına yol açarken, FSH Sertoli hücrelerini uyarak başta seks-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve inhibin olmak üzere onlarca molekülün salgılanmasına yol açmakta spermatogenezin başlatılması ve devam ettirilmesinde rol almaktadır. Hipotalamus, hipofiz ve testislerden salınan hormon ve diğer hormonal yapıda olmayan moleküller arasında mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamış negatif ve pozitif feedback'ler olduğu gibi hücreler arası ve hücre içi birçok parakrin ve otokrin etkileşimler de söz

konusudur. Son yıllarda moleküler biyoloji ve genetik bilimindeki başdöndürücü gelişmeler ileride HHG aks ile ilgili klasik bilgilerimizin kısmen de olsa değişeceğini göstermektedir. Buna bir örnek olarak FSH salınımında GnRH'dan bağımsız bir şekilde etkili olan inhibin-aktivin-follistatin sistemi verilebilir. Literatürde HHG aks ile ilgili inanılmayacak derecede fazla sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, bu araştırmaların çoğunun deney hayvanlarında ve/veya in-vitro yapılmış olması, sirkadiyen bir ritimle çalışan aksın monitörizasyonunun insanlarda oldukça güç olması, insanlarda yapılmış olan araştırmalar arasında birçok çelişkinin bulunması, değişik türlerde aksın işlevinin birebir aynı olmaması bu araştırma bilgilerinin klasik bir kitap bilgisi olarak verilmesini sakıncalı kılmaktadır. T'nin kemirgenlerde FSH salınımını artırması yanında primat ve insanlarda azaltmasını bu karışıklıklara bir örnek olarak verebiliriz.

Hipotalamo-Hipofizer Sistemin Fonksiyonel Organizasyonu

İki gonadotropik hormon olan LH ve FSH ön hipofizin gonadotropik hücrelerinden üretilir ve salınır. Bu iki hormonun ismi kadında yaptıkları fonksiyonlardan gelmektedir. Erkeklerde testislerde steroid sentezi ve spermatogenezi kontrol etmektedirler. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta hipofiz bezi merkezde yer alıp, hipotalamik gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH) kontrolünde fonksiyon yapmakta ve testiküler fonksiyonları düzenlemektedir. GnRH pulzatil bir şekilde salgılandığı için LH'da daha belirgin olmak üzere gonadotropinler de buna paralel olarak pulzatil bir şekilde salgılanmaktadır. Hipofizer fonksiyon, hem direk hem de hipotalamik negatif feedback etkisi ile gonadal steroidlerin kontrolü altında işlemektedir. Sıkı anatomik ve fonksiyonel ilişkiden dolayı hipotalamus ve hipofiz hemen daima tek fonksiyonel ünite olarak değerlendirilir. Hipotalamus klasik olarak periventriküler, medial ve lateral olmak üzere üç longitudinal zondan oluşmaktadır. İlk iki parçası nöroendokrin ve visseral fonksiyonları kontrol eden nükleusları içerirken, son parçası beyin ve limbik sistemle konneksiyonlar oluşturmaktadır. Ventral parçasındaki median eminens bölümündeki hormon salgılayan nöronların aksonal terminalleri hipofizer portal kapiller pleksuslar ile birleşerek salgılarını buraya bırakmaktadırlar. Median eminens kan-beyin bariyeri dışında kaldığından, bu dolaşımdan etkilenmemekte ve superior hipofizer arterlerden beslenmektedir.

Hipofiz bezi hipotalamus altında sella tursika içerisinde yer almakta ve optik kiazma ile komşuluk yapmaktadır. Bu nedenle hipofiz tümörlerinde görme bozuklukları erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. Gonadotropik hücreler ektodermden kaynaklanan hipofiz glandının adenohipofiz olarak da bilinen ventral kısmında yer almaktadırlar. Adenohipofiz ise anatomik ve fonksiyonel en önemli parça olan pars distalis (anterior lob), pars intermedia ve pars

tuberalis bölümlerinden oluşmaktadır. Gonadotropin üreten hücreler, adenohipofizin %15'ini oluşturan, bazofilik ve PAS-pozitif boyanan gonadotropik hücrelerdir. LH ve FSH aynı hücrelerden salgılanmaktadır. Gonadotropik hücrelerin %80'i LH ve FSH içerir. Bu hücrelerde çok iyi gelişmiş retiküler endoplazmik retikulum (RER), büyük bir golgi kompleksi ve zengin sekretuar granüller vardır. Normal erişkin bir erkekte hipofiz bezi yaklaşık olarak 700 IU LH ve 200 IU FSH içermektedir. Kastrasyon veya primer hipogonadizmde bu hücrelerde vaküol sayısı artıp, hücreler büyüdüğü için kastrasyon hücreleri olarak adlandırılırlar. Gonadotropik hücreler ile prolaktin salgılayan hücreler arasında sıkı bağlantılar olduğundan iki hücre arasında parakrin etkileşimler olmaktadır.

GnRH'nın Yapısı:

GnRH, hipotalamustaki GnRH nöronlarından üretilen bir dekaeptittir. Bu nöronlar embriyolojik gelişim döneminde olfaktör nöronlardan kaynaklanmakta ve bazal ön beyin boyunca hipotalamusa migrate olmaktadır. Bu nöronal migrasyon, bir adezyon molekülü olan N-CAM kılavuzluğunda olmaktadır. Kallmann sendromlu hastaların yaklaşık %10'unda X kromozomu üzerinde bulunan Kal-1 geninde mutasyon veya delesyon saptanmıştır. Bu gen anosmin-1 proteinini kodlar ve anosmin-1 yokluğunda olfaktör nöronların diferansiasyonu ve migrasyonu yetersiz kalarak Kallmann sendromundaki anozmi veya hipozmiye yol açar. Son yıllarda klasik GnRH dışında iki GnRH molekülü daha izole edilmiş olmasına rağmen, fizyolojik rolleri henüz tam olarak tanımlanmamıştır (17). GnRH'nın yarılanma ömrü çok kısa olup (<10 dk), hipofiz bezine sekrete edildikten sonra burada bazı peptidaz sistemleri ile parçalanır. GnRH'nın aminoasit sekanslarının tanımlanması, sentetik GnRH analogu ve antagonistlerinin üretilmesine olanak sağlamış ve A.Schally'e nobel barış ödülü kazandırmıştır. GnRH'yı kodlayan gen 8p21-p11.2 kromozomal bölgede olup 4 exon ve 3 intron içerir. Östrojen reseptörleri 5. yan bölgesine yapışır. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda hiç bir canlı türünde GnRH nöronları üzerinde östrojen ve progesteron reseptörü saptanmamıştır. Bu reseptörlerin galanin, gama aminobütirik asit (GABA) ve glutamat salgılayan hücrelerde saptanması gonadal hormonların GnRH üzerindeki negatif feed-back etkilerini parakrin etki ile gerçekleştirebilecekleri görüşünü doğurmuştur.

GnRH'nın Sekresyonu:

Hipotalamus ile ön hipofiz arasında iki yönlü akım gösteren bir mikrovasküler portal dolaşım olduğundan, GnRH sistemik dolaşıma geçmeden yüksek konsantrasyonlarda ön hipofize ulaşabilmektedir. Hipofizden hipotalamusa doğru akım olmasına rağmen LH ve FSH'nın bu yolla GnRH üzerine negatif feed-back etkilerinin olup olmadığı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Ayrıca hayvan çalışmalarında hipofiz salgılarının direk olarak kavernoöz sinüse, karotis arterlerine ve beyin-omurilik sıvısına yüksek konsantrasyonlarda geçebildiği gösterilmiştir. İnsanlarda pratik olmamakla birlikte bazı hormon salgılayan hipofiz tümörlerinde bu bölgelerden bakılacak kan örneklerinin tanıda yararlı olacağı teorik olarak olasıdır. Hipotalamustan GnRH dışında, somatostatin, galanin, norepinefrin, nöropeptid-Y, nörotensin, beta-endorfin ve dopamin gibi daha birçok molekülün salgılandığı ve bu moleküllerin büyük olasılıkla etkilerini GnRH üzerinden gerçekleştirdikleri sanılmaktadır. GnRH 1970 yılında identifiye edilmiş, hipotalamus dışındaki bazı beyin bölgelerinden de salındığı en azından hayvanlarda gösterilebilmiştir. Hipotalamus dışından salgılanan GnRH'nın LH ve T'den bağımsız olarak seksüel davranışı kontrol ettiği ve bu etkilerini olasılıkla limbik sistem üzerinden gerçekleştirdiği speküle edilmiştir. Bazı çalışmalarda GnRH'nın kendi salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (otonegatif etki). Ayrıca beyinde LH reseptörünü kodlayan m-RNA'nın gösterilmesi LH'nın da GnRH salınımını negatif etkileyebileceği görüşünü doğrulamıştır.

GnRH, başta amigdal, olfaktör ve vizüel korteks olmak üzere beyinin diğer bölgelerinden gelen uyarılarla esas olarak hipotalamustan salgılanmaktadır. GnRH üç değişik ritmiteden etkilenmektedir. Birincisi mevsimsel olup, Haziran-Temmuz aylarında pik yapar ve kış-erken ilkbahar aylarında en düşük düzeye inmektedir. Buradaki olası etkinin güneş ışığından çok ısı artışına bağlı olduğu kabul edilmektedir. İkincisi sirkadiyen ritimdir ve sabahın erken saatlerinde testosteronun en yüksek serum düzeylerine ulaşmasından sorumludur. Bu mekanizmadan pineal glanddan salgılanan melatonin hormonunun sorumlu olduğu sanılmaktadır. Üçüncüsü ise pulzatil salınım olup, GnRH'nın her 90-120 dakikada bir pik yapmasıdır. Pulzatil salınımın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak galanin ve nitrik oksit (NO) gibi noradrenerjik uyarıların rolü olabileceği speküle edilmiştir. GnRH'nın bu üç mekanizmadan etkilenmeyen düşük düzeylerde bazal salınımı da mevcut olup, bu bazal GnRH, LH'dan çok FSH salınımını etkilemektedir. Erkeklerde GnRH salınımını kontrol eden majör hormon T olup, negatif feed-back etkisini hem hipotalamik hem de hipofizer düzeylerde göstermektedir. T'nun negatif feed-back etkisi direkt veya metabolitleri olan DHT ve östradiol yoluyla olmaktadır. T ve metabolitlerinin negatif feed-back etki bölgeleri literatürde çok çelişkili olmakla birlikte, son çalışmalar T ve DHT'nun esas olarak hipotalamik düzeyde etkili olduğunu ve GnRH'nın salınım sıklığını (frekansını) inhibe ettiğini, östrojenlerin ise daha çok hipofizer düzeyde LH ve FSH'nın salınım amplitüdünü azalttığını

göstermektedir.

GnRH'nın Etki Mekanizması:

GnRH hipofiz düzeyindeki etkilerini spesifik reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir. Bu reseptörlerin steroidojenik faktör (SF-1) olduğu saptanmıştır. HHG aksın gelişimi ve matürasyonu için SF-1, Pit-1, ve Pro-Pit-1 gibi transkripsiyon faktörlerine gereksinim vardır. Son zamanlarda ikinci bir GnRH reseptör geni tanımlanmış, ancak rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hipofiz düzeyinde GnRH-reseptör etkileşiminden sonra hormon-reseptör kompleksi oluşur, bu etkileşim sonucunda diaçilgliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP3) açığa çıkarak intrasellüler kalsiyum depolarından kalsiyum mobilizasyonuna ve ekstrasellüler kalsiyumun hücre içerisine girişinde artışa yol açar. Daha sonra DAG ve kalsiyum, protein kinaz C (PKC)'yi aktive ederek, protein fosforilasyonuna ve kalsiyum kanallarının aktivasyonuna yol açmaktadır. İntrasellüler kalsiyum artışı egzozitoz yoluyla hızlı bir şekilde gonadotropin serbestleşmesine yol açar ve daha sonra hormon-reseptör kompleksi lizozomda parçalanarak fonksiyonsuz hale gelir. GnRH pulzatil bir şekilde verildiğinde kendi reseptörlerini hızla artırarak etki eder, infüzyon kesildiğinde ise hemen reseptör sayısını azaltabilmektedir. Buna GnRH'nın otonegatif etkisi denilmektedir. Kontinü GnRH infüzyonu yapıldığında ise, başlangıçta reseptör sayısı artmakta, devamında ise desensitizasyon oluşmaktadır. GnRH reseptörünün bu özelliğinden dolayı, GnRH agonistleri klinikte medikal kastrasyon amacıyla başarıyla kullanılmaktadır. Ancak desensitizasyon mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.

Gonadotropinler

Glikoprotein yapısında hormonlar olan LH ve FSH, ön hipofizden salgılanmakta ve gonadların gelişimini, matürasyonunu ve fonksiyonlarını kontrol etmektedirler. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve hCG gibi alfa ve beta olmak üzere iki polipeptid zincir içermektedirler. Bu glikoprotein yapısındaki hormonların tümünün alfa alt ünitleri benzerdir, ancak beta alt ünitleri yapısal benzerlik göstermesine rağmen fonksiyonları tamamen farklıdır. Bütün alt ünitleri kodlayan genler farklıdır. FSH-beta alt ünitesinin geni 11. kromozomun üzerinde, LH-beta alt ünitesinin geni ise, 19. kromozomun üzerinde bulunmaktadır. LH ve hCG-beta alt ünitleri oldukça benzer yapıda olup aynı reseptör üzerinden etkilerini göstermektedirler. LH ve FSH farklı terminal

glikolizasyonlara sahip olduklarından dolayı, yarılanma ömürleri de farklıdır. LH, N-asetil glikozamin sülfat bakımından zengin olduğundan spesifik karaciğer reseptörleri ile etkileşime girerek kısa sürede sirkülasyondan uzaklaştırılır.

Aksine FSH predominant olarak siyalizedir ve karaciğerin metabolize edici etkisinden kurtulabilmektedir. Bunun sonucunda LH'nın yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 dakika, FSH'nınki ise 2 saat olmaktadır. Bu nedenle, her iki gonadotropin de GnRH'nın pulzatil uyarısı ile eşzamanlı olarak salgılanırlar, ancak LH oldukça pulzatil, FSH ise daha az pulzatil ritim göstermektedir.

Gonadotropinlerin Sekresyonu:

Adenohipofizde LH ve FSH salgılandıktan sonra farklı sekresyon granülleri içerisinde depolanır ve GnRH stimülasyonu ile hızlı bir şekilde serbestleşirler. Bununla birlikte, bu moleküllerin belli bir miktarı sekresyon granüllerinde depolanmayıp, direk olarak sistemik dolaşıma salınır. FSH'da bu ikinci yol daha belirgindir. Her iki gonadotropinin farklı granüllerde depolanması ve farklı reseptörlere sahip olmaları yanında, FSH'nın daha çok düşük frekanslı GnRH'ya yanıt vermesi ve aynı zamanda kısmen de olsa aktivin molekülünün kontrolünde olması, bu iki gonadotropinin farklı pulzatilitede salınımlarını açıklamaktadır. LH ve FSH gebeliğin 10. haftasında hipofizde, 12. haftasında ise periferik kanda ölçülebilmektedir. Fetal ve infantil dönemde FSH, LH'dan daha fazla salgılanır ve yaşamın bu evrelerinde FSH/LH oranı kızlarda erkeklerden daha yüksektir. T, fetal testisten gebeliğin 10. haftasından itibaren maternal hCG ve fetal LH'nın etkisi ile salgılanmaya başlar. LH-beta alt ünitesi geninde mutasyon sonucu biyolojik inaktivasyon olan fütüslerde normal seksüel matürasyon olması, maternal hCG'nin ne kadar önemli role sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca androjen reseptörü mutasyonlarında testiküler feminizasyonun ortaya çıkması da, bu görüşü desteklemektedir. Gün içerisinde serum FSH ve LH düzeylerinde dalgalanmalar olmaktadır, bu dalgalanma oranları LH için %50-70 iken, FSH için %5-10 oranında kalmaktadır. Bu nedenle serum hormon düzeylerinin değerlendirilmesi gerektiğinde, FSH için tek kan örneği yeterli iken, LH için sabah 20'şer dakika arayla alınan üç kan örneğinin karıştırılarak ölçüm yapılması daha uygundur. Pre-pubertal dönemde HHG aksın dinamik olmayıp sessiz kalması, hipotalamusun steroidlere aşırı duyarlı olması sonucu GnRH

salınımının aşırı azalmasının yanı sıra, santral sinir sistemi ve leptinin de rolleri olduğu sanılmaktadır (8).

Gonadotropinlerin Etki Mekanizması

FSH ve LH etkilerini spesifik reseptörleri aracılığıyla oluştururlar. Her iki gonadotropinin reseptör genleri 2. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Gonadotropinlerin reseptörlerine bağlanması ile G protein aktivasyonu, cAMP artışı ve protein kinaz aktivasyonu oluşur. Ancak, asıl etkilerini intrasellüler cAMP artışı yoluyla gerçekleştirirler. Son çalışmalarda FSH ve LH'nın hedef hücrelerde kalsiyumun hücre içerisine girişini artırdıklarının saptanmasına rağmen, bu mekanizmanın fizyolojik önemi kesin olarak bilinmemektedir.

İnhibin-aktivin-follistatin sistemi

İnhibinin nonsteroid selektif bir FSH inhibitörü olduğu 6 dekad öncesinden bilinmesine rağmen, son yıllarda yapılan yoğun çalışmalarla inhibin dışında aktivin ve follistatin gibi benzer yapıya sahip moleküllerin de HHG aksın regülasyonunda rol oynadığı saptanmıştır. İnhibin, aktivin, follistatin, transforming growth faktör-beta (TGF-beta) ve müllerian inhibe edici faktör (MIF) yapısal olarak birbirlerine çok benzeyen aynı glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. İnhibinin alfa ve beta olmak üzere dört prekürsörü vardır ve bu prekürsörlerin değişik kombinasyonlarından inhibin A, inhibin B ve aktivin oluşmaktadır. Asıl etkili olan molekül inhibin B'dir. Bazı çalışmalarda inhibinin yalnızca puberte öncesi dönemde bazal FSH salınımını inhibe ettiği ileri sürülmesine rağmen, daha sonraki çalışmalar bu molekülün erişkin dönemde de etkili olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada inhibin etkisinin nötralize edilmesi ile LH'nın GnRH'ya yanıtının arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu klinikte serum FSH düzeyi yüksek, T düzeyi normal olan infertil hastalara uygulanan GnRH'ya LH yanıtının artmasına benzerlik göstermektedir. Buna rağmen inhibinin LH üzerindeki negatif etkisi spekülatif kalmıştır. İnhibin, erkeklerde esas olarak Sertoli hücrelerinden salınmasına rağmen, Leydig ve germ hücreleri, hipofiz ve beyin hücrelerinden de salındığını gösteren çalışmalar vardır.

Bu nedenle inhibinin intragonadal steroidogenez ve spermatogenezde rolü olabileceği speküle edilmiştir. İnhibin Sertoli hücresinden FSH uyarısı ile salındığından, Sertoli hücre fonksiyonunu gösteren bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. Aktivin, Sertoli hücresi ve hipofizden salınıp FSH sekresyonunu stimüle eden bir moleküldür ve etkisi GnRH'dan bağımsız olup, GnRH reseptör antagonistleri ile inhibe edilememektedir. GnRH'dan farklı olarak pulzatil salınımdan çok bazal salınımı uyarmaktadır (8).

Follistatin, gonadlardan ve hipofizden salınarak, yüksek etkili aktivin bağlayan bir protein olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle follistatin, aktivin-bağlayıcı protein olarak adlandırılmıştır. Böylece follistatin indirek olarak FSH salınımını inhibe etmektedir. İleride bu her üç molekülün rekombinant formlarının üretilmesi infertilite alanında çığır açacak gibi görünmektedir (8).

Pubertal zamanlama başta genetik etkenler olmak üzere etnik grup ve beslenme ile yakından ilişkilidir. Puberte normalde kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşlarında başlayabilmekte ve ortalama kızlarda 3,5, erkeklerde 2,5 yılda tamamlanmaktadır. Pubertal başlangıç kızlarda telarşın evre 2 olması kabul edilirken, erkeklerde testis volümünün 4ml'ye ulaşması olarak tanımlanmaktadır.

Hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatif olarak salgılanmaya başlaması sonucu hipofizden LH ve FSH salınımı artmakta ve over / testis hücrelerine olan uyarı sonucu östrojen ve testosteron hormonu salgılanmaktadır. Kisspeptin ve G protein coupled reseptör 54 (GPR54) GnRH nöronlarının pubertal aktivasyonunda önemli rol oynar. Bununla birlikte GABA ve opioid nöronlar GnRH salınımını inhibe ederken, glutamat ve glial hücreler uyarıcıdır. Kisspeptin ve reseptörlerinin olmaması ya da GnRH salınımının inhibe eden maddelerin herhangi bir nedenle artışı puberte gecikmesine neden olurken kisspeptin reseptörlerinin aktive edici mutasyonları ve aktivatör maddelerin artışının erken puberteye yol açabileceği düşünülmektedir. Bu konuda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Pubertenin başlaması devam edebilmesi, cinsel olgunlaşmanın sağlanması ve fertilitenin

kazanılması hipotalamo-hipofizer gonad ekseninin sağlıklı çalışmasına bağlıdır. Bu eksenin konjenital ya da edinsel; organik ya da işlevsel sorunları pubertal sorunların başlıca nedenidir (2).

Intrauterin dönemde GnRH nöronlarının olfaktor bulbustan hipotalamusa göçü KAL gen ve ürünü Anosmin-1 tarafından yapılmaktadır ki bu gen mutasyonlarında Kallman Sendromu oluşur. Hipogonadotropik hipogonadizm ve anosmi/hiposmi ile karakterize olan Kallman Sendromu erkeklerde 1/8000-10000, kızlarda 1/50000 sıklıkta görülür. Klasik bafıvuru yakınması pubertenin bafılamaması olan hastalarda, yenidoğanlarda mikropenis, kriptorşidizm olabileceği gibi renal aplazi / hipoplazi, yüksek damak, sensorinöral işitme kaybı, dental ve fasiyal sorunlar da eşlik edebilir. Prader Willi ve Laurence Moon Biedl sendromunda şişmanlık ve hipogonadotropik hipogonadizm, boy kısalığı birlikteliği vardır. Hipofizin gelişiminden sorumlu olan birçok gen (LHX3/4, HESX-1, PROP-1, P<T 1) mutasyonlarında da hipogonadotropik hipogonadizm oluşabilir. Organik nedenlerin yanı sıra Tablo 1'de görüldüğü gibi birçok ikincil neden; kronik hastalıklar, yeme bozuklukları, aşırı egzersiz, radyoterapi / kemoterapi uygulamaları ve psikolojik stres durumları hipotalamo-hipofizer hormonlarda işlevsel bozukluğa neden olarak pubertenin gecikmesine ya da duraklamasına neden olabilmektedir (2).

Hipogonadotropik hipogonadizm: Hipotalamo-hipofizer (organik ya da işlevsel) hastalıkların yanı sıra bazı sendromik hastalıklarda bu grupta yer alır. Tablo 1'de hipogonadotropik hipogonadizm nedenleri ayrıntılı olarak verilmektedir.

Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH) hipotalamus veya hipofiz bezinin kendisinin anatomik veya fonksiyonel bozukluğu sonucu serum gonadotropinlerinin düşük olması ile seyreden bir hastalıktır. Spermatogenezisin

kısmi bozukluğu veya tam yokluğu ile karakterlidir. İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm (IHH) ise hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon salınımının eksikliği veya yokluğu sonucu oluşan duruma verilen isimdir. Diğer hipofiz hormonlarının salınımı normaldir. Testis volümleri küçük kalır 18 yaşıñ üzerinde bile yaklaşık 5 mililitredir. Kalmann Sendromu ise IHH'li olguların anosmi ile birlikte seyreden bir varyantıdır. Hipogonadizm erkek infertiltesinin tedavi edilebilir nedenleri arasındadır. Tüm infertil erkeklerin %0.5-1'ini oluştururlar (3).

Tablo 1. Hipogonadotropik hipogonadizm nedenleri
Hipotalamik nedenler
<ul style="list-style-type: none"> • GnRH nöronlarının migrasyonu ile ilgili <ul style="list-style-type: none"> Kal-1 gen defekti FGF1 gen defekti Prokineticin 2 gen defekti • GnRH sekresyon bozukluğu • GnRH reseptör gen • Leptin / leptin reseptör • GPR 54 gen mutasyonu • Kisspeptin gen mutasyonu
Hipofizer nedenleri
<ul style="list-style-type: none"> • Hipofizin gelişim bozukluğuna bağlı • βBLH, βFSH mutasyonları • LH / FSH reseptör gen mutasyonları • Hipotalamo-Hipofizer tümör (Kraniofaringioma vs.) • Radyoterapi / kemoterapi • Konjenital orta hat defekti
İşlevsel nedenler
<ul style="list-style-type: none"> • Kronik sistemik hastalıklar (Renal, gastrointestinal, akciğer, hematolojik, endokrinolojik) • Beslenme yetersizliği • Anoreksiya nervoza • Aşırı egzersiz • İlaçlar • Psikolojik
Sendromik birliktelikler
<ul style="list-style-type: none"> • Prader -Willi Sendromu • Laurence-Moon Biedl Sendromu • CHARGE • Diğer

Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH) hipotalamus veya hipofiz bezinin kendisinin anatomik veya fonksiyonel bozukluğu sonucu serum gonadotropinlerinin düşük olması ile seyreden bir hastalıktır. Spermatogenezin kısmi bozukluğu veya tam yokluğu ile karakterlidir. İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm (IHH) ise hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon salınımının eksikliği veya yokluğu sonucu oluşan duruma verilen isimdir. Diğer hipofiz hormonlarının salınımı normaldir. Testis volümleri küçük kalır 18 yaşı n üzerinde bile yaklaşık 5 mililitredir. Kalmann Sendromu ise IHH'li olguların anosmi ile birlikte seyreden bir varyantıdır. Hipogonadizm erkek infertiltesinin tedavi edilebilir nedenleri arasındadır. Tüm infertil erkeklerin %0.5-1'ini oluştururlar (3).

Endokrin cemiyeti erkek hipogonadizmini; hipotalamo – hipofizer gonadal aksta bir veya daha çok seviyede bozukluk sonucu testisin fizyolojik düzeyde testosteron sentezleyememesi ve spermatozoa sayısında azalma ile karakterize bir sendrom olarak belirlemiştir (4).

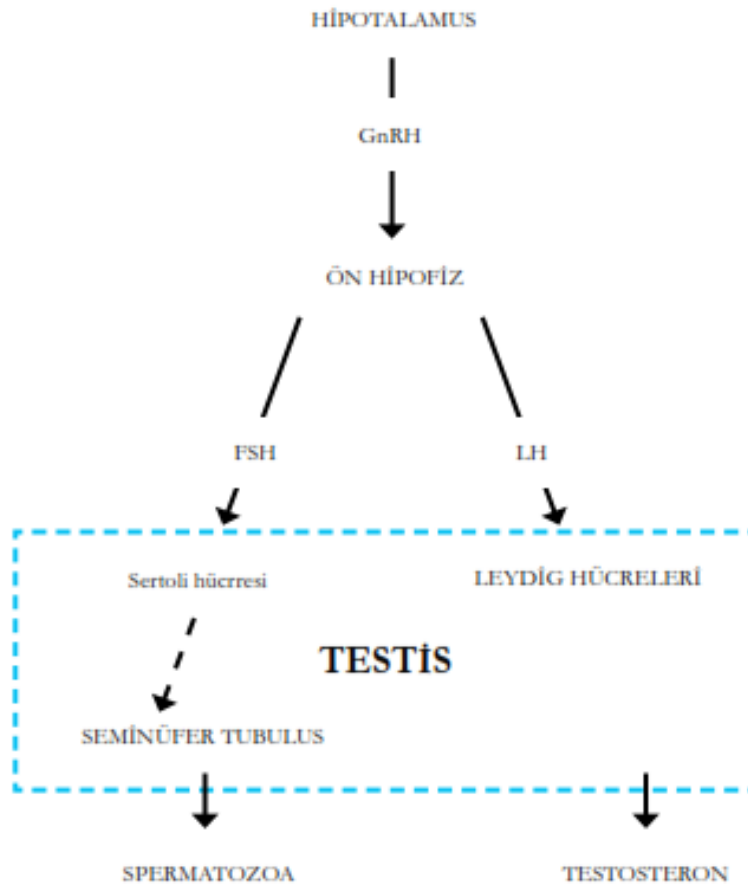
AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) ve Avrupa androloji ve üroloji derneği farklı şekillerde tanımlamışlardır. Bu nedenle farklı görüşlere göre erkek hipogonadizme bir çok isimler verilmiştir (4).

Hipotalamustan gonadotropin releasing hormon (GnRH) salgılanır ve ön hipofizden LH ve FSH salgılatır. LH testisin interstisyel Leydig hücrelerinden testosteron üretimini sağlar, FSH ise spermatogonezi ve sertoli hücre fonksiyonunu uyandır. Testosteronun %95'i hipofizier LH ve lokal parakrin faktörlerin etkisi ile testiste sentezlenir. Testosteronun sadece % 1-2' si dolaşımda serbest halde bulunur. %98-99'u albumine (%40-50) ve SHBG'ne (%50-60'ı) bağlanır. Testosteron SHBG'ne kuvvetli bağlanır. Serbest fraksiyonu ve albumine bağlı testosteron biyolojik aktivite gösterir. Bu nedenle albumine bağlı testosteron ve serbest testosteron biyoyararlanımı olan testosteron olarak adlandırılır. HPG aks negatif feedback mekanizma ile regüle edilir. Testosteron GnRH nın hipotalamustan salınım sıklığını ve amplitüdünü inhibe eder. Ayrıca LH nın hipofizden sekresyonunu inhibe eder. Testisteki Sertoli hücreleri spermatogonezi stimüle ederken glukoprotein hormon olan inhibin hormonu sentezlenir ve inhibin hipofiz üzerine negatif feedback etkilidir,

FSH'nın sekresyonunu inhibe eder. Testosteron hedef dokuda 5 alfa reduktaz enzimi ile dihidrotestosterona, aromataz enzimi ile estradiole döner. Testosteron ve dihidrotestosteron androjen reseptörüne bağlanarak biyolojik etkilerini gösterirler. Dihidrotestosteronun %20'si dolaşımda oluşurken %80'ni periferel dokuda testosterondan dönüşür (4).

Androjen, erkekte seksüel fonksiyonun sağlanması ve devamı için gerekli hormondur. Ögonadal erkekte testosteron üretiminin regülasyonu hipotalamo hipofizer gonadal aksa (HPG) dayanır (Şekil1).

Şekil 1:



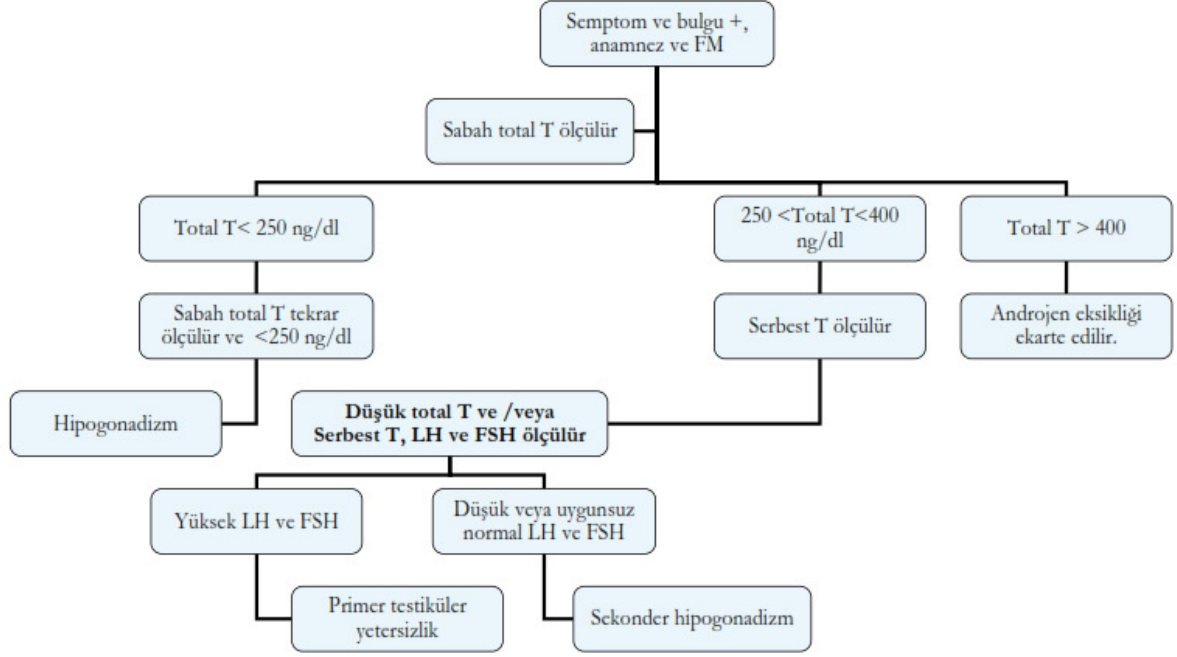
Prostat, üreme sistemi ve ciltte 5 alfa reduktaz enzimi vardır. Karaciğerde, yağ dokusunda ve beyinde aromataz enzimi bulunur. Androjen seviyesi 40 yaşından itibaren her yıl % 1 azalır ve SHBG'ni yaşla birlikte artmakta ve biyo-

yararlanımı olan testosteronda azalma olmaktadır. Erkek hipogonadizmi testiküler fonksiyonda anormallikle (primer hipogonadizm), hipotalamik veya hipofizer kusura bağlı (sekonder hipogonadizm) veya androjenin hedef dokusunda yetersizlik sonucu (androjen insensitivite) oluşabilir (4).

Hipogonadizm tanısında düşük testosteron konsantrasyonu ile ilişkili bir çok semptom ve bulgu vardır. Endokrin cemiyeti ve AACE bu konu ile ilgili klavuz hazırlamıştır. Hipogonadizm semptom ve bulgularından her birini gösteren hastada total testosteron düzeyine bakılması önerilmektedir (4).

Hipogonadizmin tanısının algoritması Şekil 2'de verilmiştir. Hipogonadizm semptom ve bulguları olan hastanın anamnez ve FM'si yapıldıktan sonra sistemik hastalıklar, yeme bozukluğu, aşırı egzersiz, alkolizm, marihuana ve opiyat kullanımı gibi yaşam tarzı problemleri ekarte edilir. Androjen eksikliği tanısı akut ve subakut hastalıklarda konmamalıdır. Tanıda sabah serum total testosteron düzeyi ölçülür. Total testosteron en kolay ve en basit ölçümdür. Testosteronun sirkadian salınımı olup en yüksek değer sabah saatlerindedir, bu nedenle sabah ölçümü önerilir. Testosteron düzeyi ile ilgili kesin bir düzey olmamakla birlikte endokrin cemiyeti bu düzeyi 300 ng/dl, AACE ise 200 ng/dl yi düşük limit olarak önermektedir. Total testosteron; serbest testosteron: SHBG ve albumine bağlı testosteronun toplamını gösterir. SHBG düzeyi bir çok durumda değişiklik göstermekte olup obezite, diyabetes mellitus, insülin rezistansı, nefrotik sendrom, hipotiroidizm, glukokortikoid kullanımında azalırken, yaşlanma, hepatik siroz, hipertroidizm, östrojenler ve HIV enfeksiyonunda SHBG düzeyi artar. Dolaşımdaki testosteronun % 0.5-3'ü serbest veya bağlı olmayan testosterondur. Biyoyararlanımı olan testosteron serbest testosteron ile albumine bağlı testosteronu gösterir. Albumine bağlı testoste- ron doku seviyesinde albuminden ayrılarak etkili olur. Hipogonadizmde LH ve FSH'nin ölçümü defektin hangi seviyede olduğunu göstermede yardımcıdır. Primer testiküler yetersizlikte karyotip analizi yapılarak en sık neden olan Klinefelter sendromu ekarte edilmiş olur (4).

Şekil 2 Hipogonadizmin tanısının algoritması:



Infertilite ile başvuran olguların hemen tamamı azospermiktir ve tedaviyi eksojen gonadotropinlerin veya gonadotropin salgılatıcı hormonun verilmesi oluşturur. Standart tedaviye haftada 2 veya 3 kez insan koryonik gonadotropini (hCG) enjeksiyonları ile başlanır. Üç veya altı aylık tedavi sonucunda ejakulatta sperm yokluğunda tedaviye insan menapozal gonadotropini (hMG) eklenerek devam edilir. Bu tedaviye spermatogenezi başlatabilmek için standart bilgi olarak 18 aya kadar devam edilebilir. Tedaviyi 46 aya kadar uzatmakla sonuç alınabildiği de bildirilmiştir. Hormonal tedaviye devam süresi ile ilgili olarak net bilgiler yoktur. Her hasta için kişiselleştirilebilir. Son yıllarda hMG yerine pür veya rekombinan folikül stimüle edici hormon(FSH) kullanımı da tedavide yerini almıştır. Kombine tedavide hMG yerine FSH kullanımının spermatogenezi başlatmakta daha başarılı olduğu iddia edilmiştir.

Hipofiz bezinin sağlam olduğu HH olgularında gonadotropin tedavisine alternatif olarak GnRH pulsatil infüzyonu kullanılabilir. GnRH'nın infüzyon pompası ile verilmesinin testiküler matürasyonu daha hızlı arttırdığı gösterilmiştir (3).

Ancak GnRH'nın yüksek maliyeti ve kullanım zorluğu ele alındığında bu dezavantajları ekarte ettirecek derecede gebelik oranları ve ejakulatta sperm

çıkarma açısından üstünlüğü gösterilememiştir. Gonadotropinler ile tedaviye başlanıp yanıt alınamayan olgularda pulsatil GnRH tedavisine geçme eğilimi daha mantıklı görülmektedir. Tedavi sonucunda olguların yaklaşık %90'nda ejakülatta sperm görülür. Genellikle sperm sayısı 10 milyon/ml'nin altındadır. Ama bu olgular düşük sperm sayıları ile idiopatik oligospermisi olan olgulara göre daha yüksek oranda gebelik sağlayabilirler. Hormonal tedavi ile yardımcı üreme tekniklerine başvurmadan olguların yarısında gebelik elde edilebilmektedir. Hormon replasmanı sonucu bir kısım olgular azospermik olarak kalırlar. Bir kısım olgularda ise ejakulatta sperm bulunmasına rağmen sayı ve kalite düşük kalır ve gebelik sağlanamaz (3).

Hormonal tedavi ile gebelik elde edilemeyen olgularda yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı ile ilgili deneyimler oldukça sınırlıdır. Ejakulatta sperm bulunan olgularda sperm sayısı ve kalitesi yeterli ise intrauterin inseminasyon (IUI) denenir. IUI ile başarısız kalınan olgularda ejakulat spermi ile in vitro fertilizasyon (IVF) /intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisi uygulanır. Azospermik kalmaya devam eden olgularda testiküler sperm ekstraksiyonu ile sperm elde edilerek IVF/ICSI tedavisine başvurulabilir. Tedaviye yanıt vermeyen, HH olgularında hormonal tedaviyle kombine olarak yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) uygulanması ve sonuçları ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma rapor edilmiştir. Olgularının yanında hormonal tedavi sonuçlarının bildirildiği çalışmalarda YÜT' leri ile elde edilen gebelikler hormonal tedavinin başarı oranlarına eklenerek verilmiştir. Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)/ICSI tedavisi ile ilgili hazırlanmış ve rapor edilmiş birkaç olgu sunumunun yanında yalnızca bir seri vardır (3).

Berezin ve arkadaşları 40 yaşındaki Kallmann sendromlu, obez ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu (NIDDM'lu) bir olguda 8 yıl haftada 5000 IU hCG ve son iki yılda 2 yıl süre ile günlük 75 IU hMG ile tedavi ettikleri bir olguda 2 yıl sonunda spermatogenezin başladığını belirtmişlerdir. Semen analizinde mililitrede 2 milyon sperm elde etmişler ancak spontan gebelik sağlanamamıştır. Bunun üzerine hastanın tedavisi pulsatil GnRH (5mcg/90 dakika) ile değiştirilmiştir. Takip eden 6 ay içerisinde sperm kalitesi yükselmiş, normal motilite ve morfolojiye sahip 15 milyon/ml sperme kadar çıkmıştır. Sonrasında yapılan intrauterin inseminasyonda (IUI) gebelik oluşmuş ve canlı doğum ile sonlanmıştır. Travmatik doğuma bağlı geliştiği düşünülen bir başka HH'li olguda ise ilk olarak hCG/hMG tedavisi başlanmış ancak spermatogenez başlatılamamıştır. Bu olguda bunun üzerine pulsatil LH-RH tedavisi ile spermatogenez başlatılmış haftada iki kez hCG tedavisi devam ettirilmiştir. Ejekulat spermi kullanılarak IVF ile canlı doğum sağlanmıştır. Kallmann

sendromlu bir başka olguda ise hormonal tedavi ile spermatogenez başlatılmasına rağmen sperm kalitesi bozuk kalmış ve 4 yıl boyunca spontan gebelik sağlanamaması üzerine yapılan zigot intra fallopiyan transfer (ZIFT) ile gebelik ve canlı doğum sağlanmıştır. Postpubertal ortaya çıkan IHH'da pubertal gelişim tamamen normal olup gondotropinler ise ölçülemeyecek derecede düşük seviyelerde izlenmiştir. HCG 2000 IU/ve 75 IU hMG haftada üç kez i.m enjeksiyon olarak tedavisi başladıktan 3 ay sonra sperm elde edilip dokuzuncu ayda sperm sayısı 2 milyon/ml olmuştur. Hastaya IVF/ICSI işlemi uygulanıp gelişen 3 embryo transfer edilmiş ancak gebelik sağlanamamıştır. Tedaviye doz artımı yapıp (hCG 5000 IU/hMG 150 IU) devam edilmiş ve tedavinin 11. ayında 6 milyon, 16. ayında 28 milyona ulaşıldıktan sonra spontan gebelik sağlanmıştır. Bu bulgular bize post pubertal IHH olgularında testiküler matürasyonun tamamlanana kadar YÜT'lerinin kullanımının geciktirilmesi gerektiğini göstermektedir. Otuz yaşında prepubertal bir olguda ise hCG/FSH tedavisine yanıt alınamaması sonrası yapılan TESE'de motil sperm elde edilip, sperm dondurulmuştur; bu dondurulan sperm ile yapılan ICSI'de oluşan 3 embryo transferi yapılmış ancak gebelik oluşmamıştır. Büchter'in 42 olguluk serisinde hCG/hMG tedavisi pulsatil GnRH tedavisinin sonuçları ile karşılaştırılmıştır, LHRH tedavisi sonrası sağlanan 16 gebelik olgusunun 4'ü yardımcı üreme teknikleri ile sağlanmıştır. Bu olguların 3'ünde ICSI, 1'inde ise IUI ile gebelik sağlanmıştır. Zorn'un çalışmasında ise 4 primer IHH olgusunda 6 ila 23 ay gonodotropin tedavisi sonrası düşük sperm sayı ve kalitesi bulunması sonucu ejakülat spermi ile ICSI uyguladıkları olgularda, 3 gebelik, 3 canlı doğum elde edilmiştir (3).

Literatürde hormonal tedavi sonrası azospermik kalan olgularda TESE/ICSI tedavisinin sonuçlarının rapor edildiği tek çalışma Fahmy ve arkadaşlarına aittir. Fahmy'nin çalışması nda 15 HH hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bütün hastalara haftada bir yada iki kez olmak üzere 5000 IU hCG ve haftada üç kez olmak üzere 75 IU hMG verilmiştir. Hastalar bu tedaviyi en az 6 ay almışlardır. Testiküler sperm ekstreksiyonu (TESE) yapılan 15 hastanın 11'nin de (%73) sperm bulunmuş. Bu olguların 5'inde oositlere yetecek kadar sperm bulabilmek için her iki testisten çok sayıda parçalar alıp uzun süre aramak gerekli olmuş, 5 olguda ilk testisten enjeksiyon için yeterli sperm bulunmuş, ancak bu dondurup saklamak için yeterli olmamıştır. Sperm bulandan olguların ikisi dışındaki hepsinde yerinde hareketli sperm bulunup ICSI yapıp 2 kimyasal gebelik sağlanmış ancak hiç klinik gebelik sağlanamamıştır. Sonrasında çalışmada kalan 9 olguda hormonal tedaviye 6 ay daha devam edilmiştir Bu olguların 3'ünde ejakülatta sperm bulunmuştur. Azospermik kalmaya devam eden 6 olgudan 1'inde donmuş spermden 5'inde ise ikinci TESE'den elde edilen sperm ile ICSI yapılmıştır. Bu uygulamalarda 1 kimyasal, 3 tanede klinik gebelik sağlanmış ve 3 tane canlı doğum ve bir tane devam eden

gebelik sağlanmıştır. TESE'den sonra hormonal tedaviye devam ile ejakülatta sperm elde edilen 3 olgunun ikisi takipten çıkmış diğer hastada ise tedaviye hMG ile devam edilerek bir canlı doğum sağlanmıştır. Bu çalışmada toplam 17 ICSI seansı testiküler sperm kullanılarak yapılmıştır. Fertilizasyon oranı %47.1 toplam gebelik oranı ise %20'dir. Otörler bu serideki olguların hormonal tedaviye yanıt vermemesini ileri yaşa bağlı mikro sirkülasyonun bozukluğu (ort 39 yaş), tedavi öncesi testis volümlerinin küçük olması (6-8 ml) ve daha önce düzensiz uygulanan hormonal tedavilere bağlı olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

HH olgularında yapılan TESE'lerden alınan örneklerde testis dokusunda yoğun hyalinizasyon görülmesi ve arada seminifer tübüllerinin bulunması sperm bulabilmek için işlem sırasında büyütme kullanmayı önemli hale getirmektedir. Çalışmadan çıkarılabilecek bir diğer sonuçta uzun hormonal tedavinin spermatogenezin indüksiyonu ve spontan gebelik sağlanması açısından daha iyi sonuçlar verebileceğidir. Ancak uzayan tedavi ile birlikte artan maliyet ve enjeksiyonlara bağlı tedaviyi bırakma oranları da artmaktadır. Yapılacak TESE işleminde sperm aranırken doku iyi işlenmesi, uzun süre sperm aranması ve bu işlemin deneyimli bir embriyolog tarafından yapılması önemlidir. ICSI/TESE azospermik kalan ve tedaviye devam etmekte kararsız kalan hastalar için bir tedavi seçeneğidir. Ancak ICSI/TESE işleminin ne zaman yapılması gerektiği henüz tam net değildir (3).

Hormonal tedavi ile ejakülatta sperm çıkarılamayan veya spermatogenez başlatılmasına rağmen canlı doğum sağlanamayan olgularda YÜT'lerinin uygulanması ile ilgili bir protokol oluşturmak mümkün görülmemektedir. YÜT'e geçmenin zamanı ile ilgili karar vermek en önemli sorundur. Konu ile ilgili çok daha geniş serilere ihtiyaç olduğu açıktır (3).

Gonadotropin-releasing hormon tip-1(GnRH-I) hipofizer gonadotroplardan GnRH reseptörü (GnRHR) aracılığıyla FSH/LH salınımını sağlayan ve klasik olarak reproduktif sistem fonksiyonları bilinen dekaeptit yapıda bir nörohormondur. Hayvan çalışmalarında GnRH ve GnRHR ekspresyonunun santral sinir sistemi ile sınırlı olmadığı ve meme, over ve prostat dokularında eksprese edildiği gösterilmiştir. İnsan periferik T hücrelerinde de (CD4+, CD8+) immünreaktif ve bioaktif GnRH gösterilmiştir. Bütün bu bulgular insanda klasik hipotalamo-pitüiter-gonadal aksın (HPG aks) yanı sıra immün sistem düzeyinde bir lokal HPG aksın varlığını işaret eder (5).

Yüksek gonadotropin düzeyi ile birlikte spermatogenez bozukluğu, sık görülen bir problemdir ve genellikle endokrin sistem bozukluğundan kaynaklanmaz. Kongenital:klinefelter sendromu,anorşi,kriptorşidizm (disgenez), Y kromozom mikrolezyonları, edinsel:orşit,testis torsiyonu,testis tümörleri, sistemik hastalık, sitotoksik tedavi. Düşük gonadotropin düzeyleri hipofiz veya hipotalamus disfonksiyonuna bağlı olarak nadir görülür: kongenital anomaliler:idiopatik,kalman sendromu, edinsel anomaliler:edinsel hipofiz bezi hastalığı(tm,granulamatöz hastalık,hiperprolaktinemi), ekzojen faktörler: ilaçlar (anabolik steroidler), radyasyon, obezite. Eğer açıklanamayan hipogonadotropik hipogonadizm varsa MR veya BT çekilmelidir (10).

Testosteron, insan vücudunda çoğunluğu testisler olmak üzere, overler ve adrenal bez tarafından üretilen steroid bir hormondur. Sentezi, hipotalamik-pituiter-gonadal aks tarafından, temel olarak luteinize edici hormon (LH) aracılığı ile kontrol edilir. Sağlıklı bir erişkin erkek, günde 2.5-11 mg testosteron üretir. Erkek dolaşımında kadınlardakinden 10 kat daha fazla testosteron bulunur. Üretilen testosteronun, %44'ü seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlı, %2'si ise serbest haldedir. Kalan %54'ü gevşek olarak albumine bağlıdır ve kapiller yatakta albuminden kolayca ayrılır. Aromatizasyon ve redüksiyonla periferde östrojen ve 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT) dönüşür. Testosteron kaslara direkt olarak, cilt ve prostata 5 α -DHT'a dönüşerek,beyin, lipid metabolizması, kemikler ve vasküler sistem üzerine ise estradiole dönüşerek etki eder (6).

Primer testiküler veya pituiter-hipotalamik bozukluklar yanında, ilerleyen yaşla birlikte, kronik hastalıklar, şişmanlık ve düzenli alkol kullanımında hormonal değişikliklere neden olur. Total testosteron seviyesinin yaş gruplarına göre normalin alt sınırı olan 11 nmol/lit'nin altında bulunma oranları,50-59 yaş için %3, 60-69 yaş için %9.6, 0-79 yaş için %23.5 ve 80 yaş üzerinde %34.3 olduğu gösterilmiştir (11). Parsiyel androjen yetersizliğinde, sıcak basmaları, depresyon, uyku bozuklukları, bilinç bozuklukları, sinirlilik, yorgunluk, libidoda azalma, kuru cilt ve kas zayıflığı gibi yakınmalar görülmekle birlikte;bu tipik yakınmalar her zaman düşük testosteron seviyelerine eşlik de etmeyebilir (6).

AMAÇ

Bu tez çalışmasının amacı hipogonadatropik hipogonadizimli (HH) erkeklerde hormon replasman tedavisinin fertilité üzerindeki etkisini analiz edilmesi için, androloji polikliniğine başvuran hipogonadotropik hipogonadizm hastalarının retrospektif olarak incelenerek fertilité prediktif faktörlerinin saptanmasıdır.

HASTALAR ve YÖNTEMLER

Hipogonadotropik hipogonadizm (HH) hipofiz veya hipotalamusun stimülasyon eksikliğinden kaynaklanan gonadal disfonksiyon olarak tanımlanmıştır. Görülme prevalansı 1/10.000 olan bu hastalığın etyolojisi konjenital veya edinsel (kaza veya cerrahi sonrası) bağlı olabilmektedir.

Kliniğimizde 2002-2012 arasında kliniğimize infertilite şikâyeti ile başvuran 140 hasta hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alıp ve intrakranial patolojileri dışlamak için sella MR ile hipofiz görüntülemesi yapıldı.

Buna ek olarak tanı ve takibinde hastaların rutin hormon analizleri yapıldı. Hipofizde cerrahi müdahale gerekliliği taşımayan bu hastaların hipogonadotropik hipogonadizm tanı kriterleri arasında testosteron ve FSH düzeylerinde düşüklük, semen analizlerinin aspermik veya azospermik olması sayılabilir. Bu hasta grubuna LH analogu (İdrar veya rekombinant hCG) ve FSH analogu menotropin (hMG, insan menapozal gonadotropin,) ile hormon replasman tedavisi yapıldı.

Hastalar 3 ayda bir semen analizi ve hormon profili (FSH ve testosteron) ile takip edildi. Tedavi süresince ejakulatta sperm saptanması, spontan veya yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde edilmesi birincil ve ikincil son noktalar olarak kabul edildi.

Hastaların vücut kitle indeksleri, inmemiş testis hikayesi, önceden uygulanmış Testosteron/GnRH tedavisi, hipogonadotropik hipogonadizmin başlangıcının pre-pubertal yada post-pubertal olması, tedavi öncesi ve sonrası testis hacimleri, Tanner evresi değerlendirilecektir.

Çalışmamızda 2002 – 2012 yılları arasında kliniğimize gelen 140 hastadan rutin takiplerine gelen 80 hastanın verilerini analiz ettik. Hastaların hipogonadotropik hipogonadizm olarak kabul edilme kriterleri FSH/LH<2 IU/L ve testosteron <200 ng/dl, ve ejakülatta sperm olmaması olarak belirlendi.

Hastaların tedavi protokolü:

- hCG
 - İdrar hCG 5000 x2/hafta
 - Rekombinant hCG 6500 x2/hafta

- 1 ay sonra testosteron düzeyine bakılması (<300-900 ng/dl)
 - hCG'nin haftada 3 defaya çıkartılması
- Testosteron düzeyleri fizyolojik sınırlara getirilen hastalarda 6. ayda ejakulatta hala sperm yok ise:
- Tedaviye FSH eklenir
 - Menotropin (hMG-insan menapozal gonadotropin)
150x3-225x2/ hafta
- 3 ayda 1 semen analizi ve hormon profili (FSH-total testosteron) ile takip edildi

Bulgular

Toplam 140 HH tanılı hastanın takiplere düzenli gelen 80'nin verileri restrospektif olarak incelenmiştir:

- Tedavi süresince (8-24 ay) ejakulatta sperm elde edilen hasta sayısı 55 (68%) olarak saptandı.
- Bu hastaların 26'ü (%47) spontan gebelik ile 4'u (%8) yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olmuştur.
- Kalan 25 hastada (%45) ejakulatta sperm olmasına rağmen ICSI/IVF ile başarı sağlanamamıştır.
- Ejakulatta henüz sperm saptanmayan 25 (%32) hormonal terapi olarak takip altındadırlar.
- Ejakülatta sperm görülen hastalar ile sperm görülmeyen hastalar karşılaştırıldığında prediktif faktörler açısından herhangi bir anlamlı fark görülmemiştir.

Şekil6: FSH, Testosteron takibi

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	SA+ group
FSH	0,7 ± 0,6	2,8 ± 2,4	3,1 ± 2,2
Testosteron	0,9 ± 3,2	7,4 ± 5,1	8,2 ± 5,1

Semen	
Ejakülatta sperm	55 (%68)
Takip	18 (8-24)
Hacim	2,39 ± 1,6
Sayı	6,9 ± 9,9
Motilite	30,6 ± 17,6

	Semen +	Toplam
Spontan geb.	26 (%47)	26 (%33)
ART ile geb.	4 (%8)	4 (%5)
Gebelik yok	25 (%45)	50 (%62)
Toplam	55	80

TARTIŞMA

Hipofiz ve/veya hipotalamus kökenli fonksiyonel bozukluklarda spermatogenezi artırmak için en sık gonodotropin tedavisi kullanılmaktadır. Bu tedavide hCG yalnız başına kullanılabildiği gibi, FSH ile de kombine olarak kullanılabilir. FSH ve hCG kombine tedavisi ile spermatogenez en az 3-4 ay sonra oluşur.

Boulox ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hCG tedavisine cevap vermeyen hipogonadotropik azospermik hastalarda hCG ile beraber haftalık 450 IU reFSH spermatogenezi başlattığı görülmüştür. Rekombinant FSH'ın farmakodinamik etkisi testiküler hacimde artma ve serum inhibin B düzeyinde dereceli olarak yükselme sağlamıştır. Hipogonadotropik hipogonadizm tedavisi fertilitate indüksiyonu ve androgenizasyon amaçlı yapılmıştır. hCG ve FSH kombinasyonu bu hastalarda başarılı olmaktadır. Kombinasyon tedavisi ile hastaların %47'sinde >1 milyon/cc sperm konsantrasyonu ortalama 5.5 ayda elde edilmiş. Ortalama testis hacmi de kombinasyon tedavisi ile 2 katına çıkmıştır. Sperm konsantrasyonundan başka hareket ve morfoloji de fertilizasyon için kritik faktör olarak değerlendirilmektedir. Sperm hareketlerinin ortalaması gonodotropin tedavisinden sonra elde edilenlerle aynı sınırlar içinde bulunmuştur. Bu çalışmada tedavi sonrasında ileri hareketli sperm hücre oranı ortalama %35 olarak saptanmıştır. Bu çalışma sonunda ortalama morfoloji yüzdesi %24 ile WHO'nun belirlediği normal morfoloji sınır değeri % 30'dan düşük bulunmuştur. Testis hacmi tedavi boyunca artmıştır. İnmemiş testis hikâyesi olan hastalarda testis hacimleri diğer gruba göre daha düşük olsa da, her iki grupta da testis hacimlerinde anlamlı artış bulunmuş. İnmemiş testis hikâyesi sperm görülmesinde negatif prediktif faktör olarak belirlenmiş. Beklendiği gibi ortalama testesteron seviyesi hCG tedavisi süresince keskin bir artış gösterirken, kombine tedavi süresince ya çok az değişiklik olmuş ya da hiç olmamıştır. İnhibin B'de ise normo-azospermik hastalara oranla çok fazla yükselme izlenmiştir. Bu yükselmede, rekombinant FSH tedavisinin etkinliğini göstermektedir. Her iki tedavide hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Sadece rahatlık bakımından hastalar haftada 2 yada 3 enjeksiyonu seçebilmektedir. Sonuç olarak reFSH hipogonodotropik hipogonodizimli hastalarda haftada 3x150 IU veya 2x225 IU ile spermatogenezi indüklemeye etkili olmuştur. Rekombinant FSH uzun süreli tedavide hem güvenli hem de iyi tolere edilmiş olup FSH'a karşıda antikor gelişimi gözlenmemiş (7).

Daha yakın tarihte yapılan benzer bir çalışmada da azospermisi olan hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkeklerde follitropin alfa ve hCG spermatogenez indüksiyonu yapılmış (9). 18 aylık kombinasyon tedavisini tamamlayan hastaların %80'inde ejaküllatta 1 cc'de 1.5 milyondan yüksek sperm konsantrasyonu elde edilmiş. Hastaların %27'sinde ise 20 milyon/cc'den yüksek sperm konsantrasyonu raporlanmış. 18 ayın sonunda ortalama sperm konsantrasyonu 5.5 milyon/cc olarak hesaplanmış. Bu çalışmada primer idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmi, testis hacimleri ortalama <6 cc'den olan erkekler seçilirken, inmemiş testis hikayesi olanlar çalışmadan çıkartılmıştır. Hedef serum testosteron düzeyleri 225-900 ng/dl olarak belirlenmiş, Bu çalışmada da bazal testis hacimleri ve hacimlerdeki artış ile sperm bulunma oranları arasında anlamlı bir bağ bulunmamıştır. Sperm hızı ve morfolojisi 18.ayda %52 ve %38'lere ulaşmış.(9)

Çalışmamızda 2002 – 2012 yılları arasında kliniğimizde izlenmiş olan 80 hastanın verilerini analiz ettik. Hastaların temel değerlendirme kriterlerine bakıldığında FSH/LH<2 IU/L, testosteron <200 ng/dl olan azospermik hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkekler dahil edildi. HCG tedavisi urine hCG 5000 x2/hafta ve rekombinant hCG 6500 x2/hafta olarak başlanmıştır. 1 ay sonra bakılan testosteron düzeyi (<300-900 ng/dl) haftada 3 defa hCG uygulanmıştır. 3. ayda ejakülatta sperm yok ise FSH tedaviye eklenip rekombinant hCG 150x3-225x2/ hafta, menotropin (hMG) 150x3-225x2/ hafta kullanılmıştır. 3 ayda 1 semen analizi ve hormon profili bakıldı.

Hastaların değerlendirilen özelliklerinin, birincil ve ikincil hedeflere ulaşılması açısından prediktif değerleri doğrulanmıştır. Detaylı olarak sonuçlara bakıldığında ise ejakülatta sperm görülme %68, ortalama sperm konsantrasyonu: 6,9 mil/cc, >1.5 mil/cc hasta: %60, ejakülatta semen görülen hastalarda spontan gebelik oranı: %47 ve ART ile gebelik: %8 olarak saptandı.

Bizim çalışmamızda da hipogonadotropik hipogonadik erkeklerin azospermiye bağlı infertilitesinin medikal tedavisi, hem ejakülatta sperm görülmesi hem de gebelik olması oranlarında kayda değer ölçüde başarılı bulunmuştur.

Sonuç

Hipogonadotropik hipogonadizm ilaçlarla tedavisi mümkün olan nadir erkek infertilitesi nedenlerindedir Hastaların meni testlerinde azoospermia görülür. Tedavide sperm – testosteron yapımını sağlayan hormonların (FSH-LH) dışarıdan verilmesi gerekir. Ancak bu tedavi kısa süreli değildir, düzenli ilaçlarını kullanan hastalarda 6 aydan önce az oranda hastada sperm çıkışı görülmekle birlikte 12. ayda %70-80 oranında sperm çıkışı görülür. Hipogonadotropik hipogonadizm ile birlikte başka patoloji yoksa genellikle prepubertal dönemde doktora başvuru olmaz veya başvurulsa bile kolaylıkla tanı konulamaz. Bu nedenle hastalar genellikle puberte gecikmesi, libido azlığı, erektil disfonksiyon ve infertilite nedeniyle puberte yaşlarında veya daha geç dönemlerde başvurmakta, tanı ve tedavilerine yönelik girişimler de bu dönemde başlamaktadır. Tedaviye başlarken hastanın yaşı, çocuk isteyip istememesi, yaşadığı ülkedeki ticari preparatların varlığı veya yokluğu, ilaç maliyeti, sağlık güvencesinin olup olmaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak baktığımızda; hipogonadotropik hipogonadik erkeklerin azoospermiye bağlı infertilitesinin medikal tedavisi, hem ejakülatta sperm görülmesi hem de gebelik olması oranlarında tedavinin başarısına işarettir.

KAYNAKLAR:

1. Yard.Doç.Dr.İsa ÖZBEY, HİPOGONADİZM VE ERKEK İNFERTİLİTESİ, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
2. Zehra Aycan, Puberte Gecikmesi, Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
3. Prof. Dr. Talat Yurdatul, Üroloji Uzm. M. Mesut Pişkin, Tedaviye yanıt vermeyen hipogonadotropik hipogonadizm olgularında yardımcı üreme teknikleri, Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı
4. ADRENAL VE GONADAL HASTALIKLAR KILAVUZU, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2011
5. Fatih Tanrıverdi ve arkadaşları, İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizimli hastalarda konvansiyonel gonadotropin tedavisinin lenfosit alt gurupları üzerine etkileri ve IL-2 reseptör (IL-2R) ekspresyonu ile ilişkisi, [http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29\(1\):001-006.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29(1):001-006.pdf)
6. Dr. Bülent Akdoğan, Dr. Haluk Özen, Testesteron replasman tedavisi sonrası gelişen benign prostat hipertrofisi ve prostat kanseri, ÜROONKOLOJİ BÜLTENİ Haziran 2006, Sayı 2
7. Pierre-Marc G. Bouloux, Eberhard Nieschlag, Henry G. Burger, Induction of Spermatogenesis by Recombinant Follicle- Stimulating Hormone (Puregon) in Hypogonadotropic Azoospermic Men Who Failed to Respond to Human Chorionic Gonadotropin Alone, Journal of Andrology, Vol. 24, No. 4, July/August 2003
8. Doç. Dr. İsa Özbey, Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın yapısı, Infertilite <http://www.androloji.org.tr/images/file/25.Say%C3%84%C2%B1%20pdf/19.pdf>
9. Alvin M. Matsumoto ve ark., Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa; GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism, Fertility and Sterility Vol. 92, No. 3, September 2009

10. Renato Fraietta, Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited, Clinics. 2013;68(S1):81-88.
11. Edward D. Kim, The treatment of hypogonadism in men of reproductive age, Fertility and Sterility® Vol. 99, No. 3, March 1, 2013 0015-0282/\$36.00 Copyright

ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ

Dr Mohamad Khodr

Asistan Doktor

İstanbul Üniversitesi

İstanbul Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Kişisel Bilgiler

Adres : Çamlık mah Kaktüs sk Yarar apt 7/6 Bahçelievler /İstanbul

GSM:0555 554 16 21

Email : hamudi_82@yahoo.com

Doğum tarihi:11-02-1982

Doğum yeri : Libya

Eğitim

2008- :İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fak. Üroloji AD

2001-2008: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

1998-2001:albira lisesi lübnan