

## SPERM ELDE ETME YÖNTEMLERİ ve YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

İnfertil erkeklerde çeşitli hastalık durumlarında normal yolla dışarı sperm (spermatozoa) gelemediği

zaman, yardımcı üreme yöntemlerinde kullanılmak üzere sperm elde edilmesi gerekir.

Spermatozoa

nın eksternal üretra orifisine ulaşamadığı durumlar şunlardır:

A. Erkeğin ejakulasyon olamaması ve dışarı ejakulatın ulaşamadığı durum. (Ejakulasyon bozukluğu)

B. Ejakulasyon olabiliyor, fakat ejakulat içinde sperm bulunmadığı durum. (Azoospermi)

Birbirinde tamamen farklı bu iki durumda çocuk isteyen infertil erkeğin tedavisi için gerekli olan

gametin bir şekilde sağlanması ve yardımcı üreme yöntemi için kullanılması gerekir.

### A. Ejakulasyon bozukluğu

Orgazm hissi olup sadece spermatozoanın değil ejakulatın eksternal üretra orifisine ulaşamadığı

durumdur. Nadir görülen ejakulasyon bozukluğuna bağlı infertilite, erkek infertilite sinin ~ % 1-2

kadarını oluşturur. Burada neden, ya epididim, vaz deferens ve seminal vesikalislerin peristaltik

hareketlerin bozukluğuna bağlı (emisyon olamaması); ya da mesane boynunun emisyon esnasında

kapanamamasına bağlı ejakulatın antegrad gideceği yerde, retrograd mesaneye ejakulasyondur.

Görüldüğü gibi ejakulasyon bozukluğu 2 ana grupta incelenir: Retrograd ejakulasyon ve emisyonun olmaması.

Retrograd ejakulasyon tanısı mastürbasyon sonrası yapılan idrar tahlilinde, spermatozoa saptanması ile kolayca konabilmektedir. İdrar tahlili mikroskopik incelemesinde her alanda 10-15

sperm görülmesi ile retrograd ejakulasyon tanısı konulması için yeterli olduğu kabul edilir.

Retrograd ejakulasyon bozuklukları 2 grupta incelenebilir: anatomik ve fonksiyonel bozukluk:

Mesane boynuna yönelik cerrahi işlem geçiren kişilerde anatomik bozukluk söz konusudur. Nörolojik

hastalıklarda (multipıl skleroz, diabetik nöropati) ise fonksiyonel bozukluk vardır.

Fonksiyonel bozukluğa bağlı gelişen retrograd ejakulasyon vakalarında ilk seçenek medikal

tedavidir. Medikal tedavi ile başarı her zaman arzu edildiği kadar yüksek olmasa da medikal tedavi

denenmelidir. İlk tedavi seçeneği kitaplarda efedrin sulfat tablet (25-50mg) olsa da Türkiye de her

zaman bu ilaç bulunmamaktadır. Türkiye'de piyasada bulunan ilaçlar İmipramin 25mgr (Tofranil ) 2x1

veya Sudafed tablet (Psödoefedrin HCl 60 mg) 4x1 denenebilir. Bu ilaçları semptomimetik etkisinden

yararlanarak mesane boynunun kapanması ve sempatik etkiyle emisyonu artırması beklenir. Tedavi 1-

2 hafta süre ile kullanıldıktan sonra başarılı olup olunmadığı konusunda karar verilmelidir. Başarı elde edilirse normal ilişki ile hamilelik bekleniyorsa, eşin ovulasyon takibi ile beklenen

ovulasyondan 7-10 gün önce tedaviye başlanmalıdır. Hipertansiyona ve taşikardiye yol açabileceği

bilindiğinden dikkatli olunması gerekir. Tedavi periyodik olmalı uzun süre devamlı kullanıldığında

tedavinin etkisi azaldığı bildirilmiştir. Eğer medikal tedavi ile yeterli ejakulasyon ile spermatozoa elde

edilememiş ise bir sonraki seçenek, mesanede ki spermlerin dışarı alınması ve yardımcı üreme

yöntemlerinde kullanılmasıdır. Spermatozoa'nın idrarın düşük pH etkisinden korumak için, bikarbonat (3x2 tatlı kaşığı) ya da Diazomid 250 mgr (asetozolamid) 4x1 denenebilir. İdrar asititesinin kontrolünde başarılı olunamaz ise, mastürbasyon öncesi mesane kateterizasyonu ile idrar boşaltılıp mesane içine medyum vererek (20-30 ml Hams F-10) hemen masturbasyon ve daha sonra işeme sonucu sıvıdan sperm elde edilebilir.

Emisyon olmamasına bağlı ejakulasyon bozukluğu: An-ejakulasyon primer yada spinal kord yaralanmalı erkeklerde görülen bir durumdur. Primer (idyopatik/psikojenik) an ejakulasyon olarak tanımlanan durumda, kişide yaşamı boyunca orgazm ve emisyon hiç olmamıştır. Bu kişilerde gece emisyonu olabilir. Etiyoloji psikojenik olabilir ve bu şekilde tedavi edilmelidir. Spinal kord yaralanmalı kişilerde görülen ejakulasyon yokluğu, nörolojik bir durumdur, spinal kord yaralanmalı kişilerde refleks ereksiyon penisin elle uyarılması ile sağlansa da, her zaman ejakulasyon olamamaktadır. Medulla Spinalis de sakral 2-4 seviyesi, ejakulasyon refleksinin koordine edildiği yerdir ve kemik yapı olarak yaklaşık T12-L 1 seviyesine uymaktadır. Penis glans ve frenulum dan gelen duyu iletisi pudental sinirle (afferent) gelmekte ve sempatik efferentler emisyonu sağlamaktadır. Bu bilgiler ışığında T- 10 üzerinde spinal kord yaralanması olanlarda, afferent lifler, koordinasyon merkezi ve efferent lifler sağlam olduğundan, ejakulasyon refleksinin vibratörler ile tetiklenebileceği, emisyon ve antegrad ejakulasyonun olması beklenir. Piyasada bulunan vibratörler 2-3 dakika ile uyarı yapılmak üzere ejakulasyon refleksinin oluşması denenebilir. T- 6 ve üzerinde lezyonu olan kişilerde otonomik disrefleksi (hipertansiyon ve taşikardi) olabileceği bilinmeli ve dikkat edilmesi gerekir.

Stimulus kesilince tansiyon yükselmesi geçer, nadiren kalsiyum kanal blokörüne (Adalat 10 mgr-nifedipine) gerek olabilir.

Eğer periferik sinir yaralanması ya da L2 seviyesi altında spinal kord lezyonu var ise, kişilerde penil vibrasyon ile ejakulasyon elde edilmesi denense de bunun sağlanması zordur. Bu hastalarda emisyon ve ejakulasyon için seçenek rektal prob ile elektro ejakulasyon olabilir. Elektro ejakulasyon sırasında da otonomik disrefleksi ortaya çıkabilir.

Hem penil vibratör stimulusu, hem de elektro ejakulasyonda retrograd ejakulasyon olabilir ve mesanede ki spermlerin kullanılması gerekebilir. Her iki yöntem de elde edilebilen spermlerin kalitesi kötü olabilmektedir. Sperm kalitesinin kötü olmasının nedeni spinal kord yaralanmalı erkeklerin testislerinin ismi regülasyonun iyi olamaması ya da düzenli boşalamama ve üreme kanalı peristaltizminin bozuk olmasına bağlanabilmektedir. Penil vibrasyon stimulusunu yada elektro ejakulasyon uygulama zorluğu, başarısızlığı yada teknik olanaksızlıkları durumunda azoospermi vakalarında ki yaklaşımla testis yada epididim kaynaklı spermatozoa elde edilip kullanılabilir.

**B. Azoospermi:** obstrüktif ve non obstrüktif azoospermi (NOA) olarak etyolojisine göre ikiye

ayrılır.

Obstrüktif azoospermi nedeni konjenital ya da akkiz nedenlerden ileri gelebilir. Konjenital nedenler epididim –vaz deferens –semina veziakalizlerin malformasyonu ya da yokluğu söz konusudur. Bilateral ya da unilateral olabilir. Özellikle konjenital bilateral vaz deferens yokluğu

(CBAVD) bu hastalarda önem kazanır. CBAVD hastaları uro genital muayene ile vaz deferensin

olmaması ile çok kolay tanısı konulabilmektedir. Bu vakalarda unilateral böbrek yokluğu (agenezis) de

olabileceği bilindiğinden araştırılması uygun olur. Bu kişilere kistik fibrozis hastalığı açısından genetik

danışmanlık verilmesi de gereklidir.

Akkiz obstrüktif azoospermi, testis-ejakulatuar kanal bölgesi enfeksiyonu ve darlık gelişmesi

sonucu, ya da Türkiye de çok az uygulanan vazektomi sonrası ortaya çıkar. Unilateral obstrüktif

vakalarda eğer diğer testis de bir patoloji yok ise infertiliteye nedeni olmaz. Obstrüktif azoospermi

vakalarında testis de normal spermatogenez devam eder ve tedavi için testisten elde edilecek

spermatozoa yardımcı üreme yöntemlerinde kullanılır.

Non- obstrüktif azoospermi tüm azoospermi vakaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.

NOA vakalarında spermogram da pelet tetkikinde genellikle tek tük spermatozoa görülür (pelet pozitif

azoospermi). Non-obstrüktif azoospermi vakalarında etioloji spermatogenez bozukluğudur. NOA

vakalarının testis histolojilerinin incelenmesinde hipospermatogenez, spermatogenetik arrest, Sertoli

cell only sendromu (germ hücre aplazisi) tanıları bulunmaktadır. NOA vakalarında da testisten

spermatozoa elde edilebilmesi mümkündür. Değişik testis histolojilerinde sperm bulma olasılığı farklılık

gösterse de genel olarak NOA vakalarında mikro cerrahi yöntemi ile ~%50 oranında spermatozoa

bulunabilmektedir.

### **Erkek Üreme Kanalından Sperm Elde Etme Yöntemleri**

Bugün için kullanılan yöntemler perkütan ya da açık cerrahi yöntemler ile yapılmaktadır. NOA

vakalarında spermatozoa sadece testisten elde edilebilir. Obstrüktif azoospermi vakalarında sperm

testisten başlayarak üreme kanalının bir bölgesinden elde edilebilir. Vaz deferens ya da seminal

vezikal aspirasyonu ile de sperm elde edilebilirse de, en çok kullanılan kaynak testis ya da epididimdir.

Epididim den perkütan yolla (PESA) aspirasyonu ya da açık ameliyat ile ameliyat mikroskop

kullanarak (epididim kanalını görüp disseksiyon ve kesi yapabilmek için x25 büyütmenin üzerinde

olması gerekir) (MESA) sperm elde edilebilmesidir. PESA (Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu)

ile basit, ameliyathane şartları gerektirmeyen, lokal anestezi ile sperm aspire edilebilmektedir, fakat

işlem sonrası epididimde yol açılan zarar (epididim kanallarına verilen travma sonrası gelişecek

obstrüksiyon) ve elde edilen sperm sayısının azlığı göz önüne alındığında obstrüktif azoospermide ilk

tercih edilecek yöntem PESA olmamalıdır. MESA (Mikroskopik Epididimal Sperm Aspirasyonu) da ise

ameliyathane şartlarında mikroskop ile epididim kanalı disseksiyon ile açılır, epididimal sıvı aspire edilir ve bu sıvıdan sperm elde edilir. PESA ile karşılaştırıldığında daha bol sperm elde edilebilmektedir ve epididim kanalına daha az zarar vermektedir, fakat mikro cerrahi işlem olduğundan ameliyathane şartları ve daha uzun süre gerekmektedir. Obstrüktif azospermilerde testiste normal spermatogenez genellikle beklenen bir durum olduğundan lokal anestezi altında ameliyat şartlarına gerek duyulmadan testisten alınan doku örneğinden kolaylıkla spermatozoa (klasik TESE) elde edilebilmektedir. Bu nedenle obstrüktif azospermide MESA da ilk tercih edilen yöntem olmadığı gözükmemektedir. Testisten spermatozoa elde edilme yöntemi, son yıllarda ICSI yönteminin daha yaygınlaşması ile, testisten elde edilen spermlerin taze yada dondurulup-eritilerek kullanılmasını ve başarılı gebelik elde edilmesinden sonra daha da yaygınlaşmıştır. Testisten sperm elde edilmesi de iki yolla olabilmektedir: perkütan aspirasyon (TESA=Testiküler Sperm Aspirasyonu) ya da açık cerrahi yolla (TESE= Testiküler Sperm Ekstraksiyonu) uygulanmaktadır. TESE de uygulanış şekline göre "klasik" olarak adlandırılabilen eskiden uygulanan testis biyopsisi şeklinde, ya da mikro cerrahi yöntemler ile "mikro-TESE" olarak ikiye ayrılır. Obstrüktif azospermide testis içinde yaygın ve normal spermatogenez beklendiğinden, TESA ya da klasik TESE için uygun yöntemlerdir. Azoospermi vakalarının çoğunluğu non-obstrüktif vakalar oluşturmaktadır. TESA ve klasik TESE ile NOA vakalarında spermatozoa elde etme oranı mikro-TESE vakalarına göre çok daha düşüktür bu nedenle NOA sperm elde edilmesinde altın standart mikro-TESE dir. Tunika albiginea açılmasından sonra testis içinde genişlemiş tubulus semineforuslarda aktif spermatogenez olasılığı daha yüksektir. Ameliyat mikroskobu ile (x20 büyütmenin üzerinde) genişlemiş ve daha opak görünen lokalize spermatogenez odakları saptanıp bu dokunun toplanması ile NOA vakalarında % 50 oranında spermatozoa elde edilebilmektedir. Spermatozoa yardımcı üreme tekniklerinde ya hemen kullanılır yada dondurulup sonra eritmek üzere saklanabilmektedir. Histolojik değerlendirmeye göre NOA hastalarının sperm elde etme oranları şöyledir: en yüksek oran ~% 70 oranıyla hipo spermogenez, ~%50 oranında spermatogenetik duraklama ve en az ~% 25 oranı ile germ hücresi aplazisi vakalarındadır.

**Yardımcı/Yardımlı Üreme Teknikleri (YUT)** (ART: Assisted Reproductive Techniques) İlk olarak kadın infertilitesinde 1980'lerde uygulanmaya başlayan yardımcı üreme yöntemleri son yıllarda erkek infertilite sin de giderek daha sık uygulanır olmuştur. Erkek infertilitesinde YUT endikasyonları idiyopatik/açıklanamayan infertilite, tedaviye yanıt vermeyen erkek infertilitesi olarak sınıflana bilir. Uygulamanın invazif, pahalı ve her siklus için tekrar tekrar uygulanmasının gerekmesi mutlak olmayan endikasyonlarda erkek infertilitesinde ilk tercih edilen tedavi olmamalıdır.

YUT çeşitli yöntemleri içerir, bunlar IUI (intra Uterin İnseminasyon), IVF (In Vitro Fertilizasyon) şeklindedir.

İntrauterin İnseminasyon serviks uteriden geçirilen ince katater ile hazırlanmış spermilerin uterin kaviteye verilmesidir. Amaç servikal mukusu geçmek, yüksek orandaki hareketli spermatozoa yı bırakarak motil spermilerin fallop tüplerine daha bol sayıda ulaşmasını sağlamaktır.

Açıklanamayan erkek infertilitesinde ya da spermin vajene ulaşmasında zorluk olan vakalarda (hipospadias, retrograd ejaklasyon ve erektil disfonksiyon) başarılı olunacak bir yöntemdir. IUI uygulamasında kadın partneri normal ovulasyona (doğal siklus IUI) bırakılacağı gibi; kadın yumurta sayısını artırmak için ilaçla over super stimülasyonu ya da over hiperstimulusu işlemi uygulanabilir. Ağızdan ilaç (Klomifen sitrat) ile erkek infertilitesi vakalarında IUI ile gebelik oranı normal ilişki ile hamilelik beklentisine göre 1-2 kat artarken, gonadotropin uygulanarak yapılan over hiperstimülasyonu ile siklus başına hamilelik oranı 5 kata kadar artmaktadır. Sperm kalitesi bozuk olduğu vakalarda doğal siklus IUI başarıları kısıtlıdır.

Hipospadias gibi sperm hücresinin servik yakınına ulaşma gücünün nedeniyle yapılacak IUI doğalsiklus IUI başarı beklenebilir.

Klomifen sitrat ile başarısızlık sonrası, 3 kez over hiperstimülusu yapıp hala gebelik olmamış ise, başarısız IUI için karar verilmelidir. Başarı beklentisi için önemli bir parametrede, kavum üteri içine bırakılacak motil sperm sayısıdır. Toplam motil sperm sayısı 1 milyon altında ise gebelik beklentisi düşüktür. Spermogram da total motil sperm sayısı > 5-10 milyon olan kişilerde başarı beklentisi vardır.

İn Vitro Fertilizasyon: Ovulasyon olmadan hemen önce ultrasonografi rehberliğinde overden aspire edilen ovumların sperm hücresi ile laboratuvar şartlarında, bir araya getirilmesini ve fertilizasyonun oluşmasını anlamındadır. Bu standart IVF uygulaması sonrası 2-3 gün kültür de bekleyen embryo daha sonra uterus içine transfer edilir. Fertilize ovumların transfer sonrası klinik gebelik oranı ~%20-30 civarında dır. Klinik gebelik tanımı ultrasonografide uterus içinde gestasyonel kesenin görüntülenmesi ile konmaktadır. Standart IVF uygulamalarının yerini, bugün artık özellikle az sayıda sperm mevcudiyetinde (erkek infertilitesinde olduğu gibi) ICSI (Intra Cytoplamic Sperm Injection) almıştır. Ama bu yöntemin maliyetinin yüksekliği ve her gebelik için tekrarlanması gerektiğinden uygun vakalarda en son seçenek olarak düşünülmesi gerekir. Düzeltilebilir ve tedavi edilebilir infertilite nedeni varsa (örneğin varikosel) öncelik diğer tedavi seçeneklerine verilmelidir.