T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

SON ON YILDA KLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM OLGULARININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Dr. Fatih Kürşat YILMAZEL

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2014

İÇİNDEKİLER

ABSTRACT ..... **VI**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **VIII**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **IX**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Erkek üreme fizyolojisi 2
2.1.1. Hipotalamik-hipofizer-testiküler aks 2
2.1.2. Erkek reprodüktif aksının gelişimi 6
2.1.3. Gonadotropin serbesleştirici hormon (GnRH) 6
2.1.3.1. GnRH'nın etki mekanizması 7
2.1.4. Gonadotropinler 8
2.1.4.1. Gonadotropinlerin sekresyonu 8
2.1.4.2. Gonadotropinlerin etki mekanizması 9
2.1.4.3. İnhibin-aktivin-follistatin sistemi 9
2.1.5. Hipotalamus-hipofiz-testis aksı ile ilgili son on yılda elde edilen yeni bulgular 10
2.1.6. Spermatogenez 12
2.1.7. Testosteron 12
2.1.7.1. Testosteron biyosentezi 13
2.1.7.2. Testosteronun metabolizması 13
2.2. Hipogonadotropik hipogonadizm 14
2.2.1. İzole hipogonadotropik hipogonadizm 16
2.2.1.1. IHH patogenezisi 16
2.2.1.2. IHH klinik özellikleri 16
2.2.1.3. IHH fiziksel bulguları 17
2.2.1.4. IHH hastanın tanısının konulması 17
2.2.1.5. Ayırıcı tanı 18
2.2.2. Hipogonadizmin tedavisi 18
3. MATERYAL METOD **21**
4. BULGULAR **23**
5. TARTIŞMA **28**
6. SONUÇ VE ÖNERİLER **36**
KAYNAKLAR **39**

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığının 25.01.2013 tarih ve 28 nolu kararı ile “Son on yılda kliniğimizde takip edilen hipogonadotropik hipogonadizm olgularının gözden geçirilmesi ” adlı tez konusunun Araştırma Görevlisi Dr. Fatih Kürşat YILMAZEL tarafından çalışması uygun görülmüş ve etik kurul onayına sunulmuştur. Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 11.04.2013 tarih ve 1 sayılı oturum 3 nolu kararı ve Etik Kurul 06.06.2013 tarih ve 5 sayılı oturum ve 6 nolu kararı ile tez çalışması olarak uygun olduğuna karar verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım süresince daima büyük bir hoşgörü ve özveri ile tüm tıbbi birikim ve sanatını öğretmeye çalışan, ancak daha da önemlisi bir hekim olmanın yanısıra iyi bir insan olmayı sabırla öğreten, eğitimime büyük katkıda bulunan, tezimin hazırlanmasında her basamakta yardımcı olan, bilimsel eleştirilerini esirgemeyen, tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. İsa ÖZBEY'e minnettar olduğumu söyler, teşekkür ederim. Anabilim Dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Güray OKYAR'a ve sayın hocalarım Prof. Dr. Azam DEMİREL'e, Prof. Dr. Özkan POLAT'a, Prof. Dr. Yılmaz AKSOY'a, Doç. Dr.Turgut YAPANOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Tevfik ZİYPAK'a, Yrd. Doç. Dr. Şenol ADANUR'a teşekkür ederim.

Her zaman birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve ihtisas süremi birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarım ve servis hemşirelerimize, personellerimize teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan annem ve babama, bu zor mesleği yaparken, hayat boyu desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Fatih Kürşat YILMAZEL

ÖZET

Son On Yılda Kliniğimizde Takip Edilen Hipogonadotropik Hipogonadizm Olgularının Gözden Geçirilmesi

Hipogonadotropik hipogonadizm (HH) veya sekonder hipogonadizm, pituiter gonadotropin düzeylerindeki bozukluklarından dolayı gonadal yetmezlikle sonuçlanan bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır. HH ya hipotalamik GnRH sekresyonunun yokluğu veya yetersizliğinden ya da pituiter gondotropin sekresyonunun yetmezliğinden kaynaklanabilir. Fonksiyonel ve organik formları içeren çok sayıda konjenital ve edinsel sebepler bu durumla ilişkilendirilmiştir. HH tanısında gözden kaçırılmaması gereken bir konu da, hipotalamik pitüiter bölgenin tümörlerini veya sistemik bir hastalığın varlığını yansıtabileceğidir. HH'nin kesin ve erken tanısıyla, negatif fiziksel ve pisikolojik sekelllerden koruyabilir, maksimal kemik kütlesi korunabilir ve etkilenen hastalarda fertilite düzeltilebilir.

Bu retrospektif çalışmada, son 10 yılda kliniğimizde takip edilen HH tanılı hastaların poliklinik kartları ve/veya bilgisayar kayıtları hastalığın insidansı, tanı yöntemleri ve ayırıcı tanıları, tedavi modaliteleri, fertilite oranları ve tedavi başarıları gözden geçirilmiştir.

Polikliniğimize, toplamda 166,791 hasta farklı şikayetlerle 2002-2012 yılları arasında başvurdu. Bu hastaların 5397'sine (toplam hastanın %3,2'i) erkek infertilitesi tanısı kondu. Çok dikkatli bir ayırıcı tanıdan sonra 81 hastaya (İnfertil erkeklerin %1,5'i) HH tanısı konuldu. Etyolojik sebeplere göre HH'li hastalar aşağıda belirtilen şekilde sınıflandırıldı; idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (İHH): 65 hasta (infertil erkeklerin %1,2'i), Kallmann Sendromu: 4 hasta, prolaktinoma: 4 hasta, empty sella sendromu: 3 hasta, izole follikül sitimüle edici hormon eksikliği sendromu (IFSHD): 2 hasta, Laurence-Moon-Bardet-Bield sendromu: 1 hasta, hemokromatozis: 1 hasta ve Leydig hücre hipoplazisi: 1 hasta. Bu çalışma yalnızca IHH tanısı konulan hastaları içermektedir.

Hastaların ortalama yaşı 19,8 yıl (18-26 yıl) idi. Tüm hastalar önükoid fenotip, testiküler hipoplazi, artmış boy uzunluğu ve azalmış virilizasyona sahiptiler. Testiküler volüm 30 vakada >4 mL ve 35 vakada <4 mL idi. Sol el bileği grafilerine göre, tüm

vakalarda kemik yaşı takvim yaşından 4±2 yıl daha düşüktü. Başlangıç ortalama serum hormon düzeyleri aşağıda belirtilen şekilde idi; LH: 0,6±0,2mIU/mL, FSH: 0,7±0,3mIU/mL, testesteron: 84±12ng/dL. Karyotip analizi tüm hastalarda 46 XY idi. Azospermik faktör genlerinde (AZF) mikrodelesyon tespit edilmedi.

Tedavi, hastaların çocuk sahibi olmayı isteyip-istememelerine göre testesteron replasman tedavisi (TRT) ve gonadotropin tedavisi (GT) olacak şekilde iki periyot şeklinde yapıldı. Spermatogenezisi uyarmak için, hastalar human koriyonik gonadotropin (hCG) ve üriner FSH (uFSH) veya rekombinant FSH (rFSH) ile tedavi edildi. hCG tedavisi 3-6 aylık periyod süresince haftada iki kez 1500 IU uygulandı. Serum testesteron seviyesi 400 ng/dL'i aştığında, 150 IU FSH tedavisi haftada iki veya üç kez şeklinde eklendi. hCG ve FSH dozları gerektiğinde sırasıyla haftada iki kez 5000 IU ve 450 IU olacak şekilde artırıldı.

Gonadotropin tedavisi sonucunda testis ve semen volümleri 2 yıl süresinde sırasıyla 8±4 mL ve 2±0,5 mL olacak şekilde artış gösterdi. Ejakülatta ilk sperm görülmesi tedavinin 9. ayında gerçekleşti ve 60 hastada (IHH'lı hastaların %92,3) iki yıllık tedavi sonunda ortalama sperm sayısı $2x10^6$ /mL- 82x 10^6/mL arasındaydı. Progresif motil sperm (PMS) oranları ilginç bir şekilde > %80 idi.

GT'den ortalama 2 yıl sonra, hastaların eşlerinin gebelik oranları şu şekildeydi; spontan gebelik 42 (%64,6), intrauterin inseminasyon (IUI)'la gebelik 8 (%12,3), invitro fertilizasyon (IVF) ile gebelik 10 (%15,3) ve mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro TESE) + intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ile gebelik 3 (%4,6) idi. Erkeklerin PMS'leri ile eşlerinin gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuç olarak, IHH nadir, ancak tedavi edilebilir bir erkek infertilitesi nedenidir. Kolayca tanı konabilir. IHH hastalarının hemen hepsi uzun bir tedavi periyodunun sonunda gonadotropinler ile (hCG+FSH) tedavi edilebilir ve çocuk sahibi olabilirler. Tedavide en önemli konu, tedavide kullanılan ilaç dozları ve tedavi süresidir. En önemli sonuç ise gerekli gonadotropin dozlarının her hastaya göre değiştiğidir. Bu nedenle, tedavi dozu ve süresi hastalar çocuk sahibi olana kadar artırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm, sperm, gebelik, human koriyonik gonadotropin, follikül sitümüle edici hormonu, testosteron.

ABSTRACT

The Review of Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism Followed Up at Our Clinic in Last Ten Years

Hypogonadotropic hypogonadism (HH) or secondary hypogonadism is defined as a clinical syndrome that results from gonadal failure due to abnormal pituitary gonadotropin levels. HH may result from either absent or inadequate hypothalamic GnRH secretion or failure of pituitary gonadotropin secretion. Several congenital and acquired causes, including functional and organic forms, have been associated with this condition. One important aspect of the HH diagnosis is that it may reflect the presence of a tumor of the hypothalamic pituitary region or even a systemic disease. The precise and early diagnosis of HH can prevent negative physical and psychological sequelae, preserve normal peak bone mass, and restore the fertility in affected patients.

In this retrospective study, charts and/or computer records of patients diagnosed as HH were reviewed in terms of incidence, diagnostic tools and differential diagnosis, treatment modalities, and the treatment's succes in terms of fertility ratios at our clinic in the last ten years.

Between 2002 and 2012, A total of 166,791 patients were applied to our policlinics in different complaints. Of the 5397 of those patients (3.2 %of the total patients) were diagnosed as male infertility. After a meticulous differential diagnosis, a total of 81 cases (1.5 % of infertile men) were diagnosed as HH. Patients with HH according to etiological causes as follows: 65 (1.2 %of infertile men) idiopathic hypogonatrophic hypogonadism (IHH), 4 Kallmann Syndrome, 4 prolactinoma, 3 empty sella syndrome, 2 isolated-follicle stimulating hormone deficiency syndrome (IFSHD), 1 Laurence-Moon-Bardet-Bield syndrome, 1 hemochromatosis, and 1 Leydig cell hypoplasia. This study were only consisted of the patients diagnosed as IHH.

The mean age of the patients at time of attendance were 19.8 years old (between 18-26 years old). All cases had eunuchoid phenotype, testicular hypoplasia, increased tall status, and decreased virilisation. Testicular volumes were > 4 mL in 30 cases, and < 4 mL in 35 cases. In all cases, bone ages were lower 4±2 years than their calendar ages, diagnosed with left hand wrist graphics. The baseline mean serum hormonal levels were as follows; LH: 0.6± 0.2 mIU/mL, FSH 0.7±0.3 mIU/mL, testosterone 84±12

ng/dL. The sex chromosomal analysis were revealed 46 XY in all patients, and no microdeletions of azoospermic factor genes (AZF) were detected.

Treatment were divided two periods as testosterone replacement therapy (TRT) and gonadotrophin treatment (GT), according to the patients prefference of fathering or no. To induce spermatogenesis, the patient were trated with human chorionic gonadotrophins (hCG) and urinary FSH (uFSH) or recombinant FSH (rFSH); the tratment were introduced with hCG in a doses of 1500 IU twice weekly for a 3-6 months periods, and after serum T level increased to 400 ng/dL, the FSH treatment were added as a 150 IU twice or three times weekly. The hCG and FSH doses were increased 5000 IU and 450 IU twice weekly, respectively, if needed.

The testicular and seminal wolumes were increased as 8±4 mL and 2±0.5 mL, respecively, in a 2 years period. First sperm appearence in the seminal fluid were seen at 9^{th} month of the treatment, and mean total sperm accounts were between $2x10^6$/mL and $82x10^6$/mL at the end of 2^{nd} years of the treatment, in the 60 patients (92.3 %of the cases with IHH). Progressive motile sperm (PMS) ratios, interestingly, were > 80 %.

After a mean 2 years of the GT, the pregnancies ratios of the patients'wifes were as follows: spontaneous pregnancies in 42 women (64.6 %), pregnancies via intruterine insemination (IUI) in 8 women (12.3 %), pregnancies via invitro-fertilisation (IVF) in 10 women (15.3 %), and pregnancies via microscopic testicular sperm extraction (micro-TESE)+intrastoplasmic sperm injection (ICSI) in 3 women (4.6 %). Sperm could not retrieved with micro-TESE in 2 patients. There was no statistical significance between women pregnancy ratios and PMS of the males ($p > 0.05$).

In conclusion, IHH is a rare but treatable cause of male infertility. It can be easily diagnosed. Almost all patients with IHH can be treated and fathered with gonadotrophins (hCG+FSH) medications in a long period. The most important issue is that required doses of gonadotrophins for each patient is vary. Therefore, the doses and durations of treatment can be raised since the patient can be fathered.

Key Words: Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, sperm, pregnancy, human chorionic gonadotrophin, follicle-stimulating hormone, testosterone

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hipogonadotropik hipogonadizm olgularının sınıflandırılması 23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Testislerin fonksiyonel organizasyonunun şematik görünümü 4

Şekil 2. Erkekte hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın şematik görünümü. FSH, follikül stimüle edici hormon; LH, Luteinleştirici hormon; GnRH, gonadotropin serbestleştirici hormon; SSS, santral sinir sistemi 5

Şekil 3. Hastaların ejakülatında sperm görülme zamanları 25

Şekil 4. Hastaların ejakülatında sperm görülme zamanları (%) 26

Şekil 5. IHH hastalarında gebeliğe ulaşma yöntemleri 27

Şekil 6. IHH hastalarında gebeliğe ulaşma yöntemleri (%) 27

1. GİRİŞ

Dünyada erkekte sperm sayısı gittikçe azalmaktadır. Bundan 15-20 yıl önce erkek infertilitesinde bilinen nedenler %60 ve bilinmeyen nedenler %40 iken, günümüzde bu oranlar ne yazık ki tersine dönmüş bulunmaktadır. Yani tedavi edebildiğimiz erkek infertilitesi oranı oldukça azalmış bulunmaktadır. Erkeklerde tedavi edilebilen nedenlerin başında hormonal nedenler gelmektedir. Ancak, erkek infertilitesinden endokrin nedenler %1-3 oranında sorumludur. Fertilitenin başlaması ve sürdürülmesi için esas olan hormonlar Follikül stimüle edici hormon (FSH), Luteinleştirici hormon (LH) ve Testosteron (T) olmakla birlikte, birçok hormon, büyüme faktörü ve mediatörler spermatogenezde direk veya indirek olarak rol almaktadır. Ayrıca birçok sistemik hastalık da hipogonadizme yol açabilmektedir. Hipogonadizmi iki veya üç şekilde sınıflamak mümkündür: 1.Primer hipogonadizm: Testiküler kaynaklıdır, kongenital ve edinsel nedenlere bağlı olabilir. 2.Sekonder hipogonadizm: Hipofizer kaynaklıdır, konjenital ve edinsel nedenlere bağlı olabilir. 3.Tersiyer hipogonadizm: Hipotalamiktir, kongenital ve edinsel nedenlere bağlı olabilir.

Bazı kaynaklarda sekonder ve tersiyer hipogonadizm birlikte yalnızca sekonder hipogonadizm olarak tanımlanmaktadır. Hipogonadizme yol açan patolojiler çok sayıda olduğundan, bu çalışmada yalnızca tersiyer hipogonadizme yol açan ve klinikte de en sık endokrin problemler olarak karşımıza çıkan izole hipogonadotropik hipogoadizm ve erkek infertilitesi 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-rilizing hormon (GnRH) eksikliği veya çok az olguda bildirilmiş olan GnRH reseptör rezistansıdır. 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.

2. GENEL BİLGİLER

Fertilite, erkek ve kadın üreme sistemlerinin anatomik ve fonksiyonel olarak normal çalışmasına bağlı olan bir durumdur. Gebe kalınmasını önleyen çok sayıda faktör mevcut olup, hem erkek hem de kadında bu faktörlerin birlikte görülme olasılılıkları oldukça yüksektir. Gebeliği sağlayamayan çiftlerde, etiyolojik sebepler değerlendirilirken mutlaka hem erkek hem de dişi üreme fizyolojisi ve patofizyolojisinin tam anlamıyla araştırılıp, değerlendirilmesi oldukça önemlidir (1).

2.1. Erkek üreme fizyolojisi

İnsan testisi iki önemli fonksiyonu olan bir organdır. Birinci fonksiyonu; seminifer tübüllerde spermatogenez ile sperm oluşumunu sağlamak, ikinci fonksiyonu ise interstisyel dokudaki leydig hücrelerinden steroid hormonlarının (androjenleri) salgılanmasını sağlamaktır. Bu salgılanan steroid hormonlarından biri testosterondur. Testesteron yalnızca sperm üretimi için değil, aynı zamanda sekonder cinsiyet karakterlerin gelişmesi ve normal cinsel aktivitenin sürdürülmesi için de gerekli olan bir hormondur. Testesteronun bu fonksiyonları ön hipofizden; gonadotropinler, lüteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılanması yoluyla kontrol edilir (2).

2.1.1. Hipotalamik-hipofizer-testiküler aks

Erkekte hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın temel iki görevi vardır. Birincisi reprodüktif performans için gerekli olan seks hormonlarını fizyolojik miktarlarda salgılanmasını kontrol etmek, ikincisi ise neslin devamı için gerekli olan sağlıklı spermatogenetik hücrelerin oluşması ve olgunlaşmasını sağlamaktır. Erkekte hipotalamus, ön hipofiz ve testisler olmak üzere aksın üç majör komponenti vardır. Bu üç komponent birçok endokrin, parakrin ve otokrin etkileşimle birbirlerini etkilemektedir.

Hipotalamustan gonadotropin serbestleştici hormon (GnRH) salgılanmakta, kısa bir portal dolaşımla 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

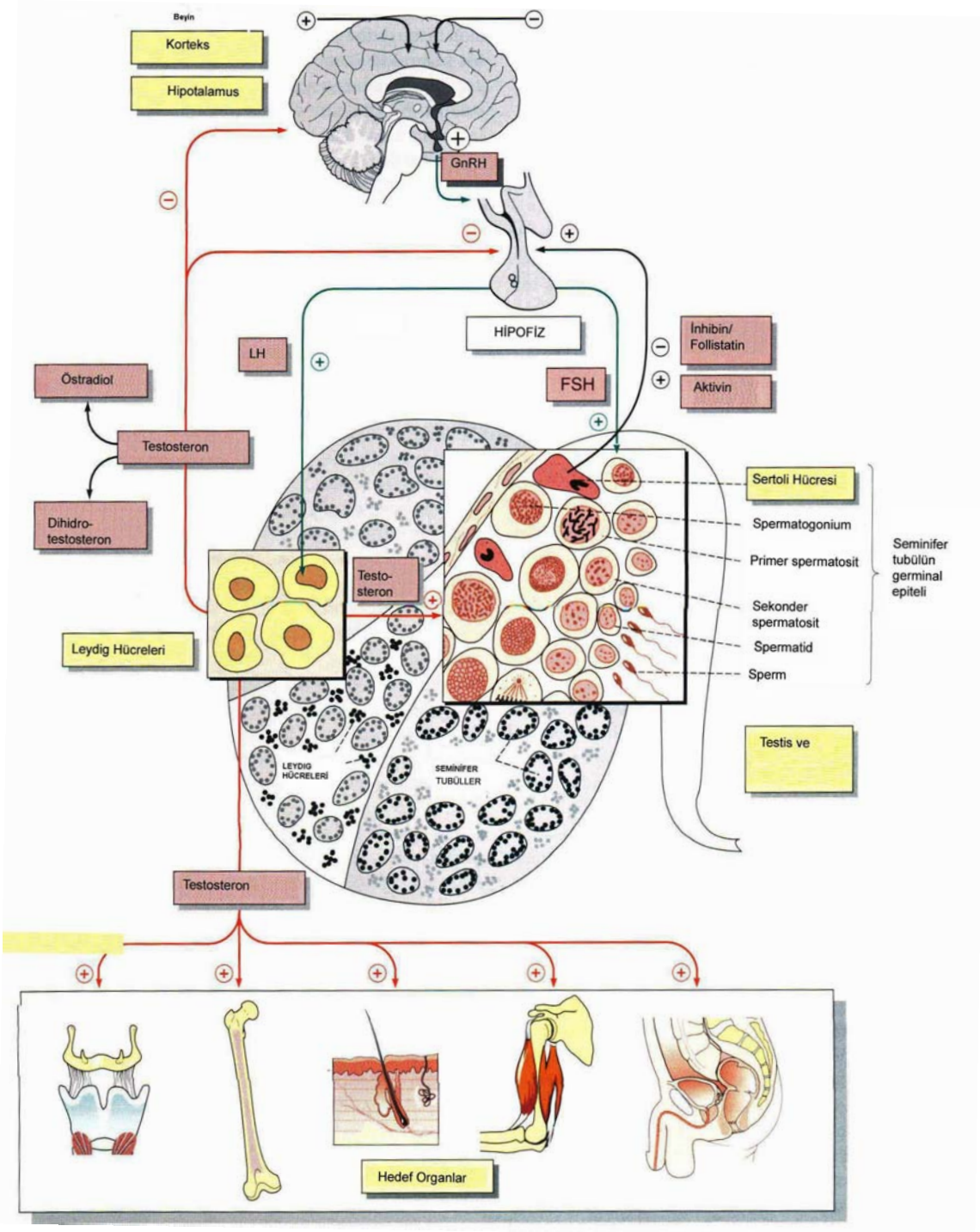
ulaşmaktadır. LH testislerdeki Leydig hücrelerini uyararak testosteron (T) salınımına yol açarken, FSH Sertoli hücrelerini uyararak başta seks-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve inhibin olmak olmak üzere onlarca molekülün salgılanmasına yol açmakta spermatogenezin başlatılması ve devam ettirilmesinde rol almaktadır (3).

Hipotalamus, hipofiz ve testislerden salınan hormon ve diğer hormonal yapıda olmayan moleküller arasında negatif ve pozitif feed-back'ler olduğu gibi hücreler arası ve hücre içi birçok parakrin ve otokrin etkileşimler de söz konusudur (Şekil 1 ve 2).

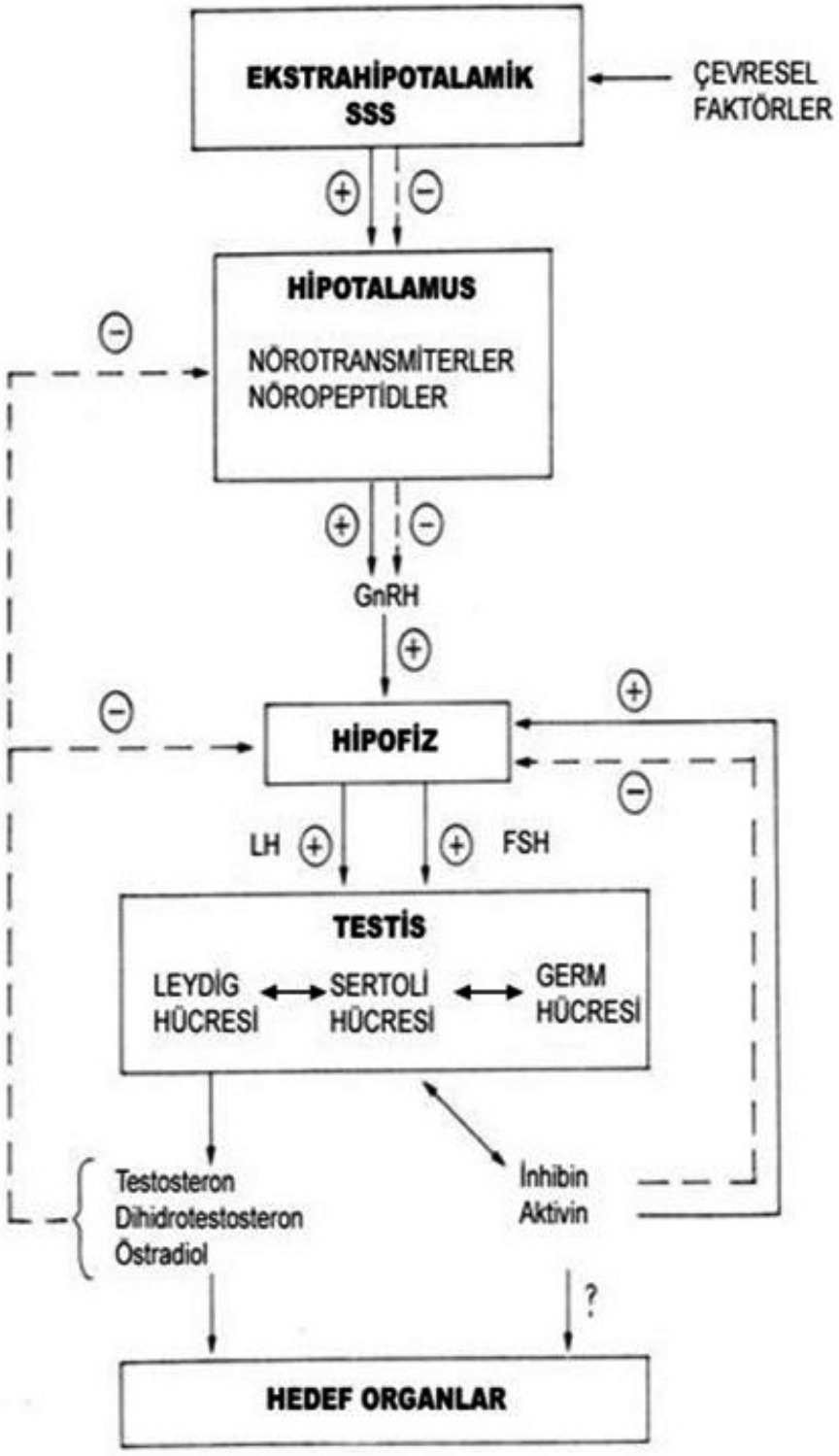
Hipotalamus klasik olarak periventriküler, medial ve lateral olmak üzere üç longitüdinal zondan oluşmaktadır. İlk iki parçası nöroendokrin ve visseral fonksiyonları kontrol eden nükleusları içerirken, son parçası beyin ve limbik sistemle konneksiyonlar oluşturmaktadır. Hipofiz bezi hipotalamus altında sella tursika içerisinde yer almakta ve optik kiazma ile komşuluk yapmaktadır.

Hipofiz bezi 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.

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 (4)**.** Bu hücrelerde çok iyi gelişmiş retiküler endoplazmik retikulum (RER), büyük bir Golgi kompleksi ve zengin sekretuvar granüller vardır. Normal erişkin bir erkekte hipofiz bezi yaklaşık olarak 700 IU LH ve 200 IU FSH içermektedir.



Şekil 1. Testislerin fonksiyonel organizasyonunun şematik görünümü



Şekil 2. Erkekte hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın şematik görünümü. FSH, follikül stimüle edici hormon; LH, Luteinleştirici hormon; GnRH, gonadotropin serbestleştirici hormon; SSS, santral sinir sistemi

2.1.2. Erkek reprodüktif aksının gelişimi

Erkek fetusun intrauterin gelişimi sırasında, Leydig hücreleri seminifer tübüller arasıdaki testisin konnektif doku stromasının mezenkimal prekürsör hücrelerinden diferansiye olur. Bu proçes gebeliğin 7. haftasından itibaren oluşmaya başlar ve bu dönemde fetal sirkülasyonda androjenler saptanır hale gelir. Leydig hücrelerinin steroidogeneze başlaması ile androjen bağımlı üreme sistemi de erkek farklılaşmaya başlar. Erken gebelik döneminde fetal hipofiz FSH ve LH sentezleme, depolama ve yüksek konsantrasyonlarda sekrete etme yeteneğine sahiptir. Gebeliğin ortalarında FSH ve LH pik yapar. Gebeliğin son dönemlerinde FSH ve LH düzeylerinin düşmesi HHG aksın gonadal steroidlere negatif feed-back etkisine yanıt vermeye başlamasına bağlıdır (5). İntrauterin dönemde plasentadan salgılanan human koryonik gonadotropin (hCG) Leydig hücre gelişimi ve androjen sentezinden sorumludur (6, 7). Pubertal gelişime kadar Leydig hücreleri tekrar regresyona uğramakta, testisler ve HHG aks sessiz bir döneme girmektedir. Serum LH ve FSH düzeyleri 6-8, T düzeyi ise 10-12 yaşlarında dereceli olarak artmaya başlar ve LH düzeyi erişkin dönemde 116 kat artış gösterir. Hipotalamustan GnRH'nın pulzatil salınımı 12 yaş dolaylarında oturmaya başlar.

2.1.3. Gonadotropin serbesleştirici hormon (GnRH)

GnRH, hipotalamustan salgılanan bir dekapeptiddir. GnRH, düzenli aralıklarla 1–3 saatte bir, birkaç dakika süresince sekrete edilir ve bu temel ritim çok sayıda nörotransmitter tarafından düzenlenir. Hipotalamus ile ön hipofiz arasında iki yönlü akım gösteren bir mikrovasküler portal dolaşım olduğundan, GnRH sistemik dolaşıma geçmeden yüksek konsantrasyonlarda ön hipofize ulaşabilmektedir (8). Hipofizden salgılanan FSH ve LH, salınımın sıklığını ve miktarını etkileyen en önemli faktörlerdir. Hipotalamo-hipofizer portal sistem ile hipofize ulaştıktan sonra LH ve FSH salgılanmasını sağlar. Hormonun etkisi iki olaydan etkilenir: 1) Sekresyon sikluslarının frekansı, 2) Her bir siklusda salgılanan GnRH düzeyi. GnRH sekresyonu ile LH salgısı arasında çok yakın ilişki nedeniyle, GnRH aynı zamanda LH-serbestleştirici hormon olarak kabul edilir (9). GnRH üç değişik ritmisiteden 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(10). İkincisi **sirkadiyen ritimdir** ve sabahın erken

saatlerinde testosteronun en yüsek 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 (8). 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 testosteron (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 (11). GnRH sekrete eden nöronlar, başlangıçta kribriform plakada da bulunup adezyon molekülleri sayesinde arkuat nükleusa ve mediobazal hipotalamusa migrasyonunu tamamlar (12) KAL1 gen tarafından kodlanan ve ekstraselüler matriks glikoproteini olan anosmin-1 adlı protein, GnRH nöronlarının migrasyonunda rol oynar (13). Yine FGFR1 de, nöronal migrasyonda önemli role sahiptir ki, anosminin eşlik ettiği hipogonad hastalar da mutasyonuna sıklıkla rastlanmaktadır (14). Kallmann Sendromlu hastaların yaklaşık %10'unda X kromozomu üzerinde bulunan Kal-1 geninde mutasyon veya delesyon saptanmıştır. Anosmin-1 yokluğunda olfaktör nöronların diferansiasyonu ve migrasyonu yetersiz kalarak Kallmann Sendromundaki anozmi veya hipozmiye yol açar (15).

2.1.3.1. GnRH'nın etki mekanizması

GnRH hipofiz düzeyindeki etkilerini spesifik reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir. Bu reseptörlerin steroidojenik faktör (SF-1) olduğu saptanmıştır (16). HHG aksın gelişimi ve matürasyonu için SF-1, Pit-1, ve Pro-Pit-1 gibi transkripsiyon faktörlerine gereksinim vardır. 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 egzositoz 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 (17).

2.1.4. 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 (18). FSH-beta alt ünitinin 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 sürde 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 (19). 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 (20).

2.1.4.1. 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 (21). 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 üniti geninde mutasyon sonucu biyolojik inaktivasyon olan fetuslerde normal seksüel matürasyon olması, maternal hCG'nin ne kadar önemli role sahip olduğunu göstermektedir (22).

2.1.4.2. 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. LH, Leydig hücrelerinde spesifik reseptörlerine bağlandıktan sonra adenilat siklaz aktivasyonunu ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu aktive eder. Bu olay sonucu anahtar enzim 20,22 dezmolaz aktiflenerek, kolesterolden testosteron sentezini erçekleştirilir. Dolaşımdaki androjenlerin yükselmesi hipofiz ve hipotalamus seviyesinde etki göstererek LH sekresyonunu inhibe eder. Glikoprotein hormon olan FSH, Sertoli hücrelerinde spesifik reseptörlerine bağlanır ve androjen bağlayıcı protein yapımını stimüle eder. FSH spermatogenezin başlaması için gereklidir. Aynı zamanda androjenlerin aromatizasyon ile östrojene (E) dönüşümü de Sertoli hücresinde olur.

2.1.4.3. İnhibin-aktivin-follistatin sistemi

Bu sistemin 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. 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 (23). 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 (24).

2.1.5. Hipotalamus-hipofiz-testis aksı ile ilgili son on yılda elde edilen yeni bulgular

Son on yıla kadar hipofizden salgılanan gonadotropinlerin salınımında direk rol alan hipotalamik regülatör tek hormonun GnRH olduğu sanılmakta ve HHG aksında üreme sisteminde rol alan başka primer etkili nöropeptid yapıda hormonun bulunmadığı kabul edilmekte idi. GABA, opiatlar, gonadal seks steroidleri ve inhibin gibi diğer nörokimyasal madde ve periferik hormonların gonadotropin salınımı üzerine etkileri bir dereceye kadar ve genellikle sekonder yollarla olmaktadır. Bu dogma bilgi 2000 yılında vertebralıların hipotalamusunda gonadotropin salınımını inhibe eden bir nöropeptidin keşfedilmesiyle yıkılmıştır. Tsutsui ve ark. bıldırcınlarda hipofizer gonadotropin salınımını direkt inhibe eden yeni bir hipotalamik dekapeptid identifiye etmiş [Ser-Ile-Lys-Pro-Ser-Ala-Tyr-Leu-Pro-Leu-Arg-Phe-NH2 (SIKPSAYLPLRFamide)] ve bu maddeye Gonatropin inhibe edici hormon (Gonadotropin-inhibitory hormone =GnIH) ismi vermişlerdir (25, 26). Aynı grup daha sonraki çalışmalarında GnIH molekülünün ortologlarını balıktan insana kadar diğer birçok vertebralıda da identifiye etmişlerdir (insanda RFRP-1 ve RFRP-3 ortologları) (27).

GnIH nöronları hipotalamustaki paraventriküler nükleus (PVN)'ta lokalize olup, majör uzantıları hipotalamustaki median emminense kadar ulaşmaktadır (28). GnIH hormonunun hipofizde reseptörleri gösterilmiş ve GnIH-R olarak adlandırılmıştır. GnIH

molekülü testislerede izole edilmesine rağmen, sentezinin testiste mi yapıldığı, yoksa kan yoluyla hipotalamusta üretilen molekülün mü bu bölgeye ulaştığı tam olarak aydınlatılamamıştır. GnRH-I ve GnRH-II nöronlarının en azından bazı hayvan türlerinde GnIH-R mRNA'sı eksprese etmesi, GnIH'in GnRH üzerinden de etki edebileceği spekülasyonunu doğurmuştur (29).

Yapılan yeni çalışmalar, GnIH'ın etkisinin primer olarak hipofiz düzeyinde gonadotropin sentez ve salınımını inhibe etmek veya GnRH nöronlarının aktivitelerini inhibe etmek şeklinde olduğu göstermektedir. Ayrıca GnIH'in beyin düzeyinde de reprodüktif davranışı etkilediğine dair ciddi kanıtlar bulunmaktadır (25, 30).

Stresin kuşlarda ve memelilerde GnIH ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Melatonin ile GnIH arasındaki ilişki farklı türlerde değişik şekilde olmaktadır. Örneğin bıldırcınlarda melatonin GnIH salınımını uyarırken, hamsterlerde inhibe etmektedir (30).

Üremeyi dengelemek için GnIH ile kisspeptin arasındaki etkileşim: Kisspeptin, GnIH'in aksine GnRH sistemini uyaran bir nöropeptid dir. KISS1 orijinal olarak insanlarda tümör metastazlarını baskılayan bir gen olarak ortaya çıkmıştır. 2003 yılında bir kisspeptin reseptör geni olan GPR54 genindeki mutasyon sonucu bir hastada hipogonadotropik hipogonadizm saptanması, kispeptinin reprodüktif aksta stimülatör role sahip olabileceği kuşkusunu uyandırmış ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır (31, 32).

GnIH ile kisspeptin arasındaki bu negatif ilişki her iki molekülün reseptör antagonistleri kullanılarak kanıtlanmış bulunmaktadır. Bu her iki peptidin puberte döneminde HHG aksının aktivasyonundaki rolleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Stres, anorexia, diabet, obezite ve ışık gibi birçok faktör gonadotropin sekresyonunu inhibe etmektedir. Muhtemelen bu etkilerin büyük çoğunluğu GnIH üzerinden olmaktadır ve birçok hayvan çalışmasında bu ilişki gösterilmiştir (33).

İnsan hipotalamusunda GnIH sentezinin identifiye edilmesi ve hipofiz düzeyinde gonadotropin sentez ve salınımını inhibe ettiğinin gösterilmesi, erkek fertilitesi/infertilitesi konusundaki bilgilerimizin önümüzdeki yıllarda tekrar gözden geçirilmesi gereğini doğuracaktır. Günümüzde gonadotropin sentezini inhibe etmek

amacıyla belli hormon bağımlı hastalıklarda GnRH antagonistleri ve analogları kullanılmaktadır. Önümüzdeki yıllarda potansiyel olaraka GnIH analoglarınının üretilmesi ile puberta prekoks, endometriozis, uterin fibroidler, benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri ve meme kanseri gibi hastalıkların tedavisinde protokollerin değişebileceği sanılmaktadır.

Sonuç olarak, GnIH molekülünün keşfedilmesi ile HHG aksı ile ilgili olarak temel bilgilerin kısmen de olsa değişeceği sanılmaktadır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar bu kompleks yapıdaki aksın nasıl çalıştığına dair daha detaylı bilgiler verecektir.

2.1.6. Spermatogenez

Gonositlerden köken alan ilkel spermatogoniumun ileri derecede özelleşmiş spermatozoon haline gelinceye kadar geçirdiği sürece spermatogenez denir (34).

Spermatogenez, hem hipofizer FSH'ya hem de komşu Leydig hücreleri tarafından salınan androjene bağlı olarak seminifer tübüllerde gerçekleşir. Spermatogenezin başlaması için FSH, ancak tam olgunlaşması için testosteron gereklidir. Seminifer tübüllerde spermatogonia adı verilen çok sayıda germinal epitel hücreleri bulunur. Spermatogoniumlar, tübüler yapının dış kenarında iki-üç sıralı tabaka halinde yer alır. Hücrelerin bir bölümü spermiyumların oluşumunu sağlayan son aşamaya kadar farklılaşır (9). Testislerde çok yüksek konsantrasyonlara ulaşan androjen, seminifer tübüllerdeki reseptörler üzerinden etki ederek spermatogenezi uyarırlar. Sertoli hücrelerinin sağladığı uygun ortam yardımıyla spermatogoniumlardan 74 günde spermatidler meydana gelir. Epididimise kadar geçişin sağlandığı 12 günlük sürede spermatidler fertilizasyon yeteneği kazanırlar. Seminal sıvıya prostat, bulboüretral ve üretral bezlerden de sıvılar karışarak ideal semen oluşur. Spermiyumların metabolik ihtiyaçları testis içinde Sertoli hücreleri tarafından, testis dışında ise epididimden ve sekonder seks organlarından salgılanan maddelerle sağlanır (35)

2.1.7. Testosteron

Normal bir erkekte testosteronun %2'si serbest %44'ü SHBG'e bağlı ve %54'ü de albumine ve diğer proteinlere bağlı formdadır. Seminifer tübüllerde ise androjen bağlayıcı proteine (ABP) bağlı olarak bulunur (36). Albümin, SHBG'e göre daha düşük

afiniteyle bağlı iken, plazmadaki yüksek konsantrasyonundan dolayı plazma testosteronun yarısından fazlasını bağlar. Albumine bağlı testosteronun tamamına yakını dokular tarafından uptake edilebilecek özelliktedir(37). Androjenlerin biyolojik etkileri, hücre sitozolünde spesifik androjen reseptör proteini içeren hedef organlarda gözlenir. Testosteron dolaşımı terk ettikten sonra organizmadaki hedef hücrelere girmektedir. Bu hücrelerde 5-α redüktaz tarafından daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşebilir. Testosteron veya DHT, reseptör proteine bağlanarak bir kompleks oluşturur, bu kompleks de nüklear kromatine bağlanarak haberci RNA (mRNA) sentezine yol açmak üzere çekirdeğe aktarılır(translokasyon). mRNA, protein sentezine ve androjenik aktivitenin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Androjenin hedef dokulardaki başlıca fonksiyonları:

1) Hipotalamo-hipofizer eksen tarafından gonadotropin salgılanmasının düzenlenmesi,

2) Spermatogenezin başlatılması ve sürdürülmesi,

3) Fötusun gelişmesi sırasında internal ve eksternal erkek genital sistemin farklılaşması ve

4) Pubertede cinsel gelişmenin endüksiyonudur (2).

2.1.7.1. Testosteron biyosentezi

Dolaşımdaki major androjen hormon olan testosteronun %95'i testiküler Leydig hücrelerinden, %5'i ise adrenallerden salgılanır. Kolesterolden sentez edilen testosteronun, metabolitleri olan dihidrotestosteron (DHT) ve östradiole yıkımına kadar geçen karmaşık bir biyosentezi vardır. Kolesterolden androstenediona dönüşüm, adrenal bez ve testislerde olmaktadır. Sentez edilen androstenedion, testislerde testosterona dönüşmektedir. Periferal dokuda ise 5-alfa redüktaz ile aktif metaboliti olan DHT'a ya da CYP19(aromataz) ile östradiole dönüşmektedir (38-40).

2.1.7.2. Testosteronun metabolizması

Testosteron, hem prohormon hem de hormon tanımına uyar; kasta doğrudan kendi reseptörlerine bağlanarak protein sentezini uyarırken, deri ve prostatta 5-alfa redüktaz enzimi üzerinden DHT'a dönüşerek etki gösterir. Yaklaşık %2'si dolaşımda

serbest olarak bulunur ve metabolik etkilerin oluşmasını sağlar. Yalnızca serbest fraksiyon değil albumine gevşek olarak bağlanmış olan fraksiyonunda biyolojik aktivitesi mevcuttur.

Testosteron ve aktif metabolitleri olan 5-α-dihidrotestosteron ve 17-β-östradiol'ün sentezinde kolesterol önemli rol oynamaktadır. Kolesterol, hem Leydig hücrelerinde sentezlenebilmekte, hem de plazmadaki düşük molekül ağırlıklı lipoproteinler kolesterol kaynağı olarak kullanılabilmektedir. Kolesterolün testosterona dönüşümü 5 adet enzimatik süreç ile gerçekleşebilmektedir. Leydig hücreleri total testosteronun %95'ini üretir, kalanı ise adrenal korteksten üretilir. Normalde, testislerde 25 μg testosteron bulunmaktadır ve günlük olarak LH kontrolünde 8-10 mg testosteron pulsatil olarak sekrete edilmektedir (40).

Dihidrotestosteron oluşumu testosteron metabolizmasının %6-8'ini oluşturur. Plazma testosteronun dihidrotestosterona oranı yaklaşık olarak 10-15'e 1'dir. Dolaşımdaki testosteronun büyük kısmı karaciğerde androsteron ve etiokolanolon gibi metabolitlerine dönüşür. Ardından idrarla 17-ketosteroid olarak atılır. Testosteron gibi DHT da aynı spesifik intrasitoplazmik reseptör proteinine bağlanır. Bağlanma sonrasında nükleusa geçer. Ardından mRNA sentezi başlayarak yeni protein oluşumu sağlanıp androjenin etkileri temin edilir. 5-alfadihidrotestosteron, hedef dokularda oluşturulan temel androjendir (41, 42). Fizyolojik düzeylerde DHT ve testosteron birbirinin etkisini tamamlamaktadır. Bu yüzden her iki hormonda normal seksüel gelişim ve pubertedeki virilizasyon için gereklidir.

2.2. Hipogonadotropik hipogonadizm

Hipogonadizm; yetersiz gonadal fonksiyon olarak tanımlanır. Erkek hipogonadizmi, testislerin iki majör fonksiyonları olan sperm ve testosteron üretiminin bir veya her ikisinin birden azalması ile karakterizedir. Bu durum, testis patolojilerinden (primer hipogonadizm) veya hipotalamohipofizer hastalıklardan (sekonder ve tersiyer hipogonadizm) kaynaklanabilir. Bunların ayırımı serum FSH ve LH konsantrasyonları ölçülerek yapılabilir. Primer hipogonadizmde, düşük testosteron konsantrasyonları ve/veya azalmış sperm sayısı ile birlikte serum FSH ve LH düzeyleri artmştır. Sekonder ve tersiyer hipogonadizmde ise, düşük testosteron konsantrasyonları ve/veya azalmış sperm sayısı ile birlikte serum FSH ve LH konsantrasyonları da azalmıştır.

Sekonder hipogonadizmde düşük serum LH düzeyleri nedeniyle testiküler testosteron üretimi ve dolayısıyla intratestiküler testosteron azaldığından dolayı sperm üretimi de benzer oranlarda azalmaktadır. Oysaki primer hipogonadizmde seminifer tübüllerdeki hasar Leydig hücre hasarından daha fazla olduğundan dolayı sperm üretimindeki azalma testosteron düzeylerindeki azalmadan daha belirgindir. İlave olarak, sekonder ve tersiyer hipogonadizmde düşük FSH ve LH konsantrasyonlarından dolayı testosteronun östradiole dönüşümünden sorumlu testiküler aromataz enzimi uyarılamamakta ve bu olgularda jinekomasti primer hipogonadizmden daha seyrek görülmektedir. İnfertilite nedeni ile araştırılan erkeklerin %3'ünden azında primer endokrinolojik nedenler olaydan sorumludur (43).

Tüm infertil erkeklerin %0,5-1'inde görülen hipogonadotropik hipogonadizm olgularında spermatogenezde değişen oranlarda bozulmanın yanısıra, androjen eksikliğinin hafif anemi, koagülasyon parametrelerinde bozulma, kemik dansitesinde azalma, müsküler atrofi, seksüel ve kognitif fonksiyonlarda gerileme gibi sistemik etkileri de olabileceği için bu hastaların teşhis ve tedavisi son derece önemlidir (44).

Bu grupta etiyolojide pek çok faktör yer almaktadır;

1. Kallman Sendromu: Anosmi, hiposmi

2. İzole GnRH, LH yetmezliği

3. Prader-Willi Sendromu: Hipotoni, obezite, mental retardasyon

4. Laurence–Moon-Biedl Sendromu: Retinitis pigmentoza, polidaktili, mental retardasyon ve hipogonadizm

5. Rud Sendromu: Mental retardasyon, epilepsi, iktiyozis

6. CHARGE Sendromu: Kolobom, koanal atrezi, mental retardasyon, kardiyak bozukluk

7. Orta beyin defektleri

8. Konjenital hipofizer agenezi ve hipoplazi

9. MORM Sendromu: Mental retardasyon, retinal bozukluk, mikropenis

Gonadotropin sekresyonunu azaltan nedenler konjenital olabileceği gibi kazanılmış da olabilir. Konjenital GnRH eksikliğinin olduğu hipogonadizm olguları ya

Kallman Sendromu(KS) (anosminin eşlik ettiği IHH) şeklinde ya da koku duyusunun korunduğu IHH olguları (nIHH) olarak karşımıza çıkar ki KS %60'ını oluşturur (45).

2.2.1. İzole hipogonadotropik hipogonadizm

Hipotalamohipofizer alanın sağlam olmasının yanında hipofiz bezinin diğer endokrin fonksiyonlarının normal olduğunun gösterilmesi ile izole hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konulmuş olur. IHH‟in insidansı 1/10,000‟den 1/86,000‟a kadar değişmektedir

2.2.1.1. IHH patogenezisi

IHH hastalarda GnRH sekresyonunun yokluğunu doğrudan ölçümlerle göstermek mümkün olmayabilir. Fakat iki bulgu tanıyı kuvvetle destekler ki;

1-Endojen GnRH sekresyonunun neden olduğu LH piklerinin hastaların tekrarlanan kan örneklerinde olmayışı (46).

2-Pulsatil bir rejim halinde eksojen GnRH verildiği zaman hastaların çoğunluğunda serum LH'larında cevap görülmesi (47).

2.2.1.2. IHH klinik özellikleri

Konjenital GnRH eksikliği erkeklerde kadınlara oranla 5 kat daha sık görülür (48). Hipogonadizm bulguları testosteron yetmezliği, infertilite veya herikisi ile birlikte karşımıza çıkabilir. Semptomlar genellikle kişinin hastalık ile ilgili yakınmalarının fark edildiği yaşa göre değişir. Puberte öncesinde tek başına hipogonadizmden yakınma nadirdir. Bu dönemde gecikmiş puberte, penis küçüklüğü, kriptorşidizm veya genel olarak gelişme geriliği problem olarak karşımıza çıkar. Mikrofallus tespit edilen erkek çocukların yarısına yakınında GnRH eksikliği tespit edilmektedir. Puberte sonrasında testiküler fonksiyonların kaybı semptomların ve klinik bulguların daha yavaş gelişmesine neden olacaktır. Yaşlanmakta olan erkeklerde semptom ve bulguların yaşlanmaya bağlanması nedeniyle tanınması güç olmaktadır. Vucüt kıllarının uzaması genellikle yavaşlar fakat ses değişmez. Penisin ve prostatın büyüklüğü gerilemez. Temporal saç dökülmesi olmaz. Hipogonadizm genellikle infertilite araştırmaları esnasında tespit edilmektedir.

2.2.1.3. IHH fiziksel bulguları

Seksüel gelişimin kişinin yaşına uygun olup olmadığının göz önünde bulundurulması ve fiziksel bulguların bu doğrultuda değerlendirilmesi gereklidir. Erkeklerde sakal ve diğer vücut kıllanmasında gelişim olmaz ya da çok azdır. Kas kitlesinde beklenen artış ve ses kalınlığı oluşmaz. Adrenal androjen ve östrojen sekresyonu normal olduğu için belli düzeyde pubik kıllanma olur (49). Temporal saç dökülmesi gözlenmez. Kas kitlesinde beklenen artış ve ses kalınlığı oluşmaz. Adolesan hastalarda önikoidizm (tepe-pubis/pubis-topuk oranı < 0.92 ve kulaç boyu boydan 5 cm uzun) bulguları vardır. Fizik muayenede testis ve penis boyutlarının normalden küçük ve testislerin yumuşak kıvamda olduğu tespit edilir. Testiküler volüm, konjenital GnRH eksikliği olan bireylerde gonadotropin eksikliğinin derecesi ve tedaviye yanıt olasılığı için iyi bir göstergedir. Testiküler volümü 4 ml'nin altında olanlarda daha belirgin gonadotropin eksikliği vardır. Orta hat defektleri (yarık damak, yarık dudak), tek taraflı renal agenezi, kriptorşidizm, anosmi ve sindaktili gibi konjenital anomaliler daha sık görülür (49).

Fenotip, genotip korelasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda tek taraflı renal agenezi ve sinkinezinin eşlik ettiği olguların X geçişli KS'nun fenotipik işaretleri olabileceği gösterilmiştir (50, 51).

2.2.1.4. IHH hastanın tanısının konulması

Klinik prezantasyonu veya fiziksel muayene bulguları ile konjenital GnRH eksikliğinden şüphelenilen hastanın tanısı biyokimyasal parametrelerin gösterilmesi ile konur. Tanı için;

1. Seks steroidlerinin düşüklüğü (erkeklerde serum testosteronun 3,5 nmol/L (100 ng/dL) altında olması, kızlarda ise östradiolun 73 pmol/L (20 pg/mL) sınır değerin altında olması,
2. Primer gonadal yetmezlikte görülen yüksek konsantrasyonların aksine düşük ya da normal LH ve FSH düzeyleri (genelde 4-5 IU/L altında),
3. Diğer anterior hipofiz fonksiyonlarının normal olması,
4. Magnetik rezonans görüntülemede hipotalamo-hipofizer alanın normal olması (her olguda gerekli değildir).

2.2.1.5. Ayırıcı tanı

Tanı için hastaların yukarıdaki kriterleri her zaman tam olarak karşılaması mümkün değildir, karşılasa bile gecikmiş puberteden ayrımını yapmak her zaman mümkün olmayabilir.

Ayırıcı tanıda hipogonadotropik hipogonadizm yapabilen kraniofaringeoma, prolaktinoma gibi tümörler, kronik böbrek yetmezliği, siroz, orak hücreli anemi, nutrisyonel hastalıklar, poliglandüler otoimmün hastalıklar, diabetes mellitus gibi sistemik ve otoimmun hastalıklar, ilaçlar, Prader-Willi ve Laurence-Moon-Biedl Sendromu gibi genetik hastalıklar başta olmak üzere diğer nedenler dışlanmalıdır.

2.2.2. Hipogonadizmin tedavisi

Hipogonadizmin tedavisinin planlanmasında; hipogonadizmin başlama zamanının konjenital, püberte öncesi yada püberte sonrası mı olduğu ve püberte sonrası ise fertilite isteğinin olup olmadığı önemlidir. Bunlar tedavide mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Hipergonadotropik hipogonadizmde fertilite mümkün olmadığından tedavinin esasını, testosteron yerine koyma tedavisi oluşturmaktadır. IHH'de hipergonodotropik hipogonadizmden farklı olarak; fertilite mümkün olduğundan, amaç sadece sekonder seks karakterlerini geliştirmek değil çocuk isteği varsa fertiliteyi de sağlamaktır. Bu amaçla, gonadotropin salgısındaki bozukluğun seviyesi dikkate alınarak, GnRH veya gonadotropin tedavisi (konvansiyonel veya konvansiyonel olmayan) uygulanır. Fertilite sağlandıktan sonra gonadotropin tedavisi kesilerek tedaviye testosteron replasman tedavisi ile devam edilir (12, 52).

1-Pulsatil GnRH tedavisi: Hipotalamik yetmezliğe bağlı IHH'de fertilitenin sağlanmasında etkilidir. Cilt altına yerleştirilen ve ritmik olarak GnRH enjeksiyonu yapan bir pompa aracılığı ile yapılır. Seçilmiş vakalarda oldukça başarılı sonuçlar alınabilmektedir (53).

2-Gonadotropin tedavisi: Hem hipotalamik hem de hipofizer yetmezliğe bağlı IHH'de, fertiliteyi sağlamak amacıyla kullanılır. Konvansiyonel ve konvansiyonel olmayan gonadotropin tedavisi olmak üzere 2 tipi vardır (12, 52).

2a-Konvansiyonel gonadotropin tedavisi: hCG ve hMG (Human Menopausal Gonadotropine) kullanılarak yapılır. Bu hormonların her ikisi de, saflaştırma

yöntemiyle, insan idrarından elde edilir. hCG, LH ile benzer yapıdadır ve tıpkı LH gibi Leydig hücrelerine bağlanarak testosteron salgısına neden olur. hCG'nin az da olsa tübül hücrelerine bağlanıp intrensek olarak FSH benzeri etki gösterdiğini bildiren çalışmalarda vardır (54). hMG ise FSH ile benzer yapıdadır ve FSH gibi spermatogenezi uyarabilir. hMG'in az da olsa LH benzeri etkisi vardır. Ancak, spermatogenezi sağlamak için kullanılan doz Leydig hücrelerini uyarmaya yetmez. Bu nedenle yeterli testosteron üretimini sağlamak için hCG kullanılmalıdır(55).

Konvansiyonel gonadotropin tedavisine önce hCG tedavisi ile başlanır. hCG intamusküler veya subkütan enjeksiyon ile uygulanır. Genellikle haftada 2-3 gün 1000-2500 IÜ verilir. Doz testosteron düzeyini normal aralıkta tutacak şekilde ayarlanır. Bu süre içinde bazen rezidüel FSH salgısına bağlı olarak spermatogenez başlayabilir. Tedaviye bu şekilde en az 8-12 hafta devam edilir. Daha sonra tedaviye intramusküler veya subkütan yolla uygulanabilen hMG veya rekombinant FSH eklenir. Haftada 2-3 gün 75-150 IÜ uygulaması önerilir(12, 52). Gonadotropin tedavisi sırasında ise bazen gonadotropinlere karşı antikorlar oluşabilir (56). Bu durum tedavide başarısızlığa neden olabilir. Bazı hastalarda hCG sırasında testosteron düzeyinin artmasına ve östradiole aromatize olması sonucu jinekomasti gelişebilir (56, 57).

2b-Konvansiyonel olmayan gonadotropin tedavisi: İleri derecede saflaştırılmış idrar FSH (u-hFSH)'ı ve rekombinant insan FSH (r-hFSH)'ı ile yapılmaktadır. Halen kullanımda olan hMG preparatlarının %95'i koprifiye protein içerir. Bu protein hem hMG'nin FSH benzeri etkisini azaltır hem de alerjik olaylardan sorumludur. Bu sakıncaları gidermek spesifik aktiviteyi artırmak için ileri derecede saflaştırılmış idrar FSH (u- hFSH)'ı ve rekombinant insan FSH (r- hFSH)'ı geliştirilmiştir. İleri derecede saflaştırılmış idrar FSH (u-hFSH)'ı gelişmiş saflaştırma teknikleriyle insan idrarından elde edilir. Rekombinant insan FSH (r- hFSH)'ı ise, insan fötal karaciğer hücrelerinden izole edilen genlerin çin faresine verilmesiyle elde edilir. Spesifik aktivitesi daha fazla ve alerjik olaylar daha nadirdir. İntrensek LH aktivitesi yoktur(55, 58). Halen kullanımda olan hCG preparatlarının kullanımı sırasında da hCG'ye karşı antikorlar oluşabilmekte ve alerjik olaylar görülebilmektedir (59). Bu nedenle, rekombinant insan LH (r-hLH) geliştirme çabaları ise hala devam etmektedir.

Konvansiyonel ve konvansiyonel olmayan gonadotropin tedavisinin klinik etkinliğini karşılaştıran az sayıda çalışma olsa da, bu konuda henüz bir fikir birliği yoktur. Yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (58, 60).

3-Testosteron replasman tedavisi: Testosteron replasman tedavisi, hipergonadotropik hipogonadizmin tedavisinde ve spermatogenez sağlandıktan sonra IHH'in idame tedavisinde kullanılmaktadır. Testosteron tedavisinin amacı, serum testosteron düzeyinin mümkün olduğunca fizyolojik sınırlar içerisinde tutulması, sekonder seks karakterlerinin ve seksüel fonksiyonların devamını sağlamaktır. Günümüzde kullanılan testosteron formları; kas içine enjekte edilenler, cilt altına implant olarak yerleştirilenler, oral, sublingual, rektal ve transdermal kullanılabilenlerdir.

IHH'li erkeklerde hCG tedavisinin, testosteron tedavisine avantajları vardır. Bunlardan birisi testiküler büyümedir. hCG testiküler büyümeyi sağlar. Bu özellikle prepubertal dönemdeki olgularda daha belirgindir. hCG tedavisi ile daha iyi libido ve daha az fluktuasyon gösteren testosteron seviyeleri sağlanır. Ayrıca hCG tedavisi intratestiküler testosteron üretimini uyararak spermatogenezisin başlatılmasını sağlar. hCG tedavisinin dezavantajları ise testosteron tedavisine göre daha pahalıdır ve daha sık enjeksiyon gerekir.

Bazı hastalarda hCG tedavisi ile serum östradiol seviyeleri yükselebilir. Bu hastalarda libido azalması ve jinekomasti görülebilir. Bazı hastalarda ise hCG'ye karşı antikor gelişebilir ve hCG'nin etkisi azalır (61). Testis hacmi 4ml.'nin altında olan pubertal gelişimini tamamlamamış olgularda spermatogenezisin başlatılması için hem LH hem de FSH tedavisi gerekir. Bu kombinasyon tedavisi ile spermatogenezis başlatıldıktan sonra tedaviye tek başına hCG ile devam edilir. Testis hacmi 4ml.'nin üzerinde olan prepubertal dönemdeki parsiyel gonadotropin yetmezliği olan hastalarda tek başına hCG tedavisi ile spermatogenezis sağlanabilir. Bu tedavi yeterli olmaz ve fertilite sağlanamazsa hMG tedaviye eklenebilir. Her ay spermiogram yapılır. Altı ayda yeterli sperm sayısı ve sperm parametrelerine ulaşılamazsa doz iki katına kadar çıkarılabilir (61).

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmli hastalarda genellikle pulsatil GnRH sekresyonunda yetmezlik vardır. Bu hastalar gonadotropin tedavilerine cevap verseler bile düşük dozda uygulanan pulsatil GnRH tedavisi bu hastalar için daha fizyolojik bir tedavidir.

3. MATERYAL METOD

Bu retrospektif çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine 2002-2012 yılları arasında erkek infertilitesi nedeni ile başvuran olgulardan hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alan olguların dosyaları ve bilgisayar kayıtları gözden geçirildi.

Olgular, idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH), Kallmann Sendromu, İzole LH yetersizliği (Pasqualini Sendromu), İzole FSH yetersizliği ve Sonradan kazanılmış hipogonadotropik hipogonadizm (Prolaktinoma, Empty Sella Sendromu, Hemokromatozis, Geçirilmiş hipofiz cerrahisi, hipotroidizm, ilaç kullanımı gibi nedenlerden oluşan hipotalamus ve hipofiz bozuklukları) olacak şekilde sınıflandırıldı.

Her olgunun başlangıç başvurusunda infertilite dışındaki şikayetleri ve fizik muayene bulguları gözden geçirildi ve önükoid vücut yapısı (üst vücut segmenti/alt vücut segmenti <1 dir ve açılmış kol uzunluğu boydan 5 cm daha uzundur), kıllanmada azalma, kas yapısında zayıflık, seste incelme, jinekomasti, skrotal pigmentasyonda azalma ve düşük testis volümleri (< 4mL), sık olmamakla birlikte kriptorşidizm, mikropenis (erişkinde < 7 cm) ve ek patolojilere ait bulgular kaydedildi. Bütün olguların kemik ve takvim yaşları karşılaştırıldı, karyotip analizi sonuçları, sella MR bulguları ve başlangıç hormonal analiz (LH, FSH, Testosteron ve Prolaktin) sonuçları kayıt edildi.

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, çoçuk isteyip istememesi, yaşadığı ülkedeki ticari preparatların varlığı veya yokluğu, ilaç maliyeti, sağlık güvencesinin olup olmaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu dosyaların incelenmesinde hastaların başvuru yaşı, serum hormon düzeyleri, başlangıç testis volümleri, etiyolojik faktörler, tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları, semende sperm görülme zamanı, gebeliğe ulaşma zamanı, tedaviye cevap vermeyen

olguların oranları gözden geçirildi. Dosyalar incelendiğinde tedavi şekli olarak aşağıda belirtilen sınıflama göz önünde bulunduruldu:

1.Çocuk istemiyorsa: Maliyetinin düşüklüğü nedeniyle T replasman tedavisi tercih edildi; oral, İM veya transdermal kullanıldı. Oral formlar karaciğere toksik etkilerinden dolayı pek tercih edilmedi. Transdermal formun iki şekli var ve skrotuma veya başka vücut bölgelerine uygulanabilir. Ülkemizde en sık transdermal ve İM formları bulunduğundan, bu formlar tercih edildi.

2.Hasta çocuk sahibi olmak istiyorsa: Üç değişik protokolle tedavi edildi;

a.) GnRH tedavisi: Minipompa ile pulzatil tarzda 5-20 μg/120 dk, 12-24 hafta uygulanır. Pahalı bir tedavi yöntemi olup Ülkemizde ticari preparatı yoktur. Bu nedenle bu tedavi şekli hiçbir olgumuzda uygulanmadı.

b.) Klasik LH ve FSH tedavisi: Önce 3-6 ay süre ile haftada 2 kez 1500 IU hCG (LH etkili) uygulandı, daha sonra en az 18 ay süre ile hCG+hMG veya rekombinant FSH (150 IU haftada 3 kez) uygulandı.

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 protokolde serum hormon düzeyleri monitörize edilerek hCG dozu 5000 IU'ye FSH dozu ise 225-450 IU'ye kadar artırılmaktadır. Dosyaların incelenmesinde, hastalarımızın büyük çoğunluğunun bu doz artırımını tedavi şekli ile tedavi edildiği görüldü.

Hastanın eşinde gebelik elde edildikten sonra yeniden T replasman tedavisine geçildi.

İzlemde 1-3 ayda serum hormon (LH, FSH, T ve Estradiol) düzeylerine bakıldı ve üç ayda bir semen analizi ve testis volümlerinin ölçümü yapıldı.

4. BULGULAR

2002-2012 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine toplam 166.791 hasta başvurmuştur. Bu hastaların 5397'si erkek infertilitesi şikayeti ile başvurmuştur. Bu da üroloji kliniğine başvuran hastaların yaklaşık olarak %3.2'sini oluşturmaktadır. Bu infertil hastaların detaylı incelenmesinde 81'inin (%1.5) Hipogonadotropik hipogonadizm vakası olduğu saptandı. Hipogonadotropik hipogonadizm olguları kendi aralarında etyolojik faktör açısından sınıflandırıldığında; 1 olgunun Hemokromatozis, 4 olgunun Kallmann Sendromu, 4 olgunun Prolaktinoma, 3 olgunun Empty Sella Sendromu, 1 olgunun Laurence-Moon-Bardet-Bield Sendromu, 1 olgunun Leydig hücre hipoplazisi, 2 olgunun İzole FSH yetmezliği olduğu saptandı. Geriye kalan 65 olgunun çalışmamızın konusunu oluşturan İdiopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm (İHH) vakası olduğu tesbit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hipogonadotropik hipogonadizm olgularının sınıflandırılması

Tanı	Hasta sayısı	%
IHH	65	80.25
Kallmann Sendromu	4	4.94
Prolaktinoma	4	4.94
Empty Sella Sendromu	3	3.70
İzole FSH Yetmezliği	2	2,46
Hemokromatozis	1	1.23
Bardet-Bield Sendromu	1	1.23
Leydig hücre hipoplazisi	1	1.23
Toplam	**81**	**100**

Çalışmamızın konusunu yalnızca İHH olguları oluşturduğundan, diğer olguların sonuçları burada irdelenmeyecektir. Hipogonadotropik hipogonadizm infertil erkeklerin %1.5'ini oluşturduğu halde yalnızca İHH olgularının infertil erkeklerin %1.2'sini oluşturduğu saptandı.

Olguların başvuru yaşları 18-26 (ortalama 19.8 yıl) yıl arasında idi. Tüm olgularda hipogonadizm belirtileri olan kıllanmada azalma, testis volümlerinde

düşüklük, seste incelme, yaşıtlarına göre boy uzunluğu mevcuttu. Tüm olguların boy uzunluğu/ açılmış kol uzunluğu > 1 idi.

Başlangıç testis volümleri 30 olguda >4 mL iken, 35 olguda <4 mL idi. Hastaların sol el bileği grafisi ile ölçülen kemik yaşları takvim yaşlarına göre 4±2 yıl geride olduğu saptandı.

Ortalama başlangıç serum LH düzeyleri 0.6± 0.2 mIU/mL, serum FSH 0.7±0.3 mIU/mL, serum Testosteron 84±12 ng/dL idi.

Bütün hastaların karyotip analizi 46 XY olarak rapor edildi ve hiçbir hastada aZF a, b, c ve d mikrodelesyonu saptanmadı. IHH ile ilgili KAL-1 geni gibi özel genetik çalışma yapılmamış olduğundan, bu konuda herhangi bir bilgiye ulaşılamadı.

Hastaların tümüne sella MR çekilmişti ve 4 hastada prolaktinoma, 3 hastada Empty Sella Sendromu saptanırken, IHH düşünülen olguların hiçbirisinde olfaktör bulbusta patoloji rapor edilmemişti.

Hemen çocuk sahibi olmak istemeyen hastalara yalnızca testosteron replasman tedavisi yapılırken, çocuk sahibi olmak isteyen hastalara hCG+FSH tedavisi uygulandı.

Başlangıçta yalnızca hCG tedavisi başlandı, serum T düzeyi 400 ng/dL üzerine çıktığında FSH tedavisi ilave edildi.

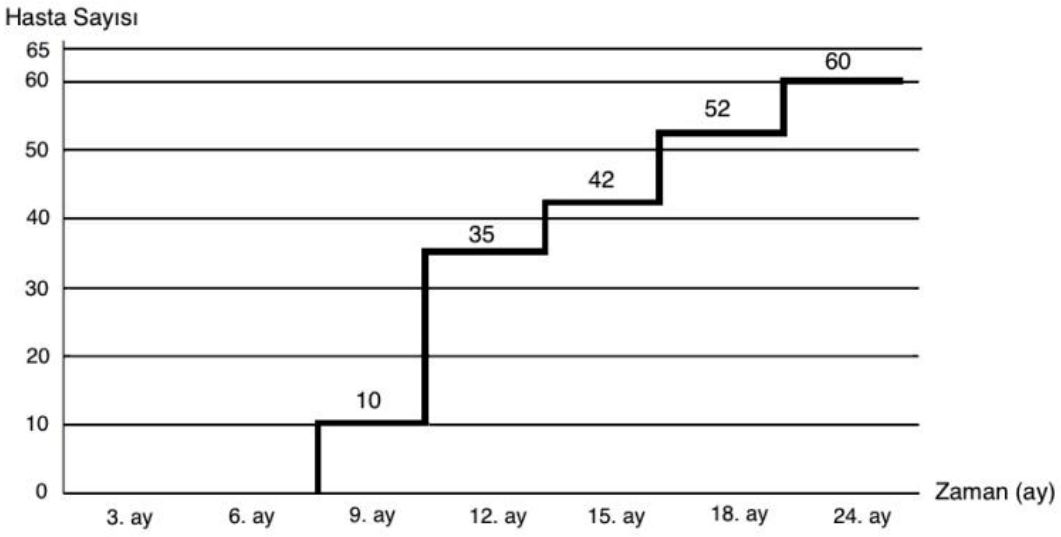
Başlangıç hCG tedavisi haftada iki kez 1500 IÜ olacak şekilde ayarlandı, ancak hastaların yaklaşık olarak %80'inde (52 hasta) bu dozun yeterli olmadığı, yani serum T düzeylerinin 400 ng/dl altında kaldığı gözlendiğinden doz artırımına gidilerek, haftada iki kez 2500 IÜ'ye kadar çıkıldı ve bu doz artırımı ile hastaların tümünde serum T düzeyleri 400 ng/dl'nin üzerine yükseldi. Bu süre genellikle 3-6 ay sürdü. Ancak bu süre içerisinde hiçbir hastanın ejakülatında sperm görülmedi. Bundan sonra hCG dozu aynı şekilde devam edecek şekilde FSH ilave edildi. Başlangıçta rekombinant FSH (rFSH) preparatları bulunmadığından üriner FSH (üFSH) tedaviye ilave edilirken (15 hasta), daha sonra rFSH ilave edilerek (40 hasta) tedaviye devam edildi. Başlangıç FSH dozu haftada 2-3 kez 150 İÜ iken, 6 ay içerisinde ejakülatında sperm görülmeyen hastalarda bu doz artırılarak haftada iki kez 450 İÜ'ye kadar çıkıldı. Hastalar testis volümleri açısından değerlendirildiğinde 2. yılın sonunda testis volümlerinin 8±4 mL volüme ulaştığı, en düşük testis volümünün 8 mL, en yüksek testis volümünün 14 mL

olduğu gözlendi. Başlangıç testis volümleri >4 mL olanlarda testis volümünün daha fazla arttığı gözlendi. Ancak hiçbir hastada sağlıklı erişkin erkek testis volümüne ulaşılamadı.

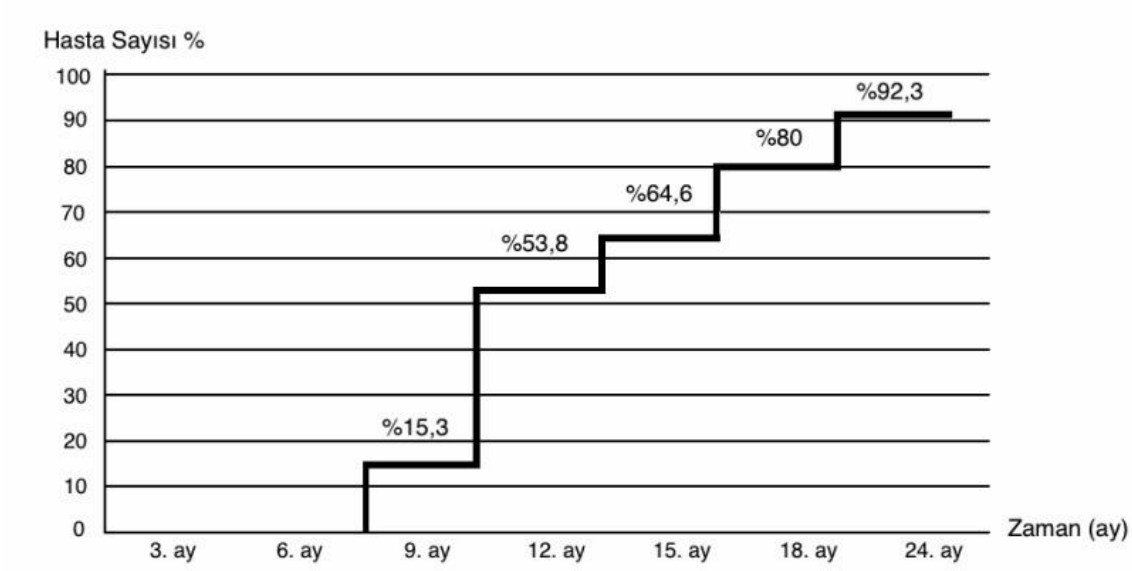
Hastaların semen volümleri 0.2 mL den 2±0.5 mL ye kadar tedavinin 6. ayından başlayarak artış gösterdiği saptandı.

Başlangıçta tüm olgular azoospermikti ve tedavinin ilk 6 ayında hiçbir olgunun ejakülatında sperm görülmez iken, 9. aydan itibaren ejakülatta sperm görülmeye başlandı.

Tüm olgular değerlendirildiğinde 5'inin(%7.7) ejakülatında uzun süre tedaviye rağmen (>2 yıl) sperm görülmez iken, 10 olguda(%15.3) 9. ayda sperm görüldü. Tedavinin 12. ayında 35 hastada(%53.8), 15. ayında 42 hastada(%64.6), 18. ayda 52 hastada(%80) ve 60 hastada 24. ayda ejakülatta sperm görüldü(%92.3). İkinci yılın sonunda ejakülatında sperm görülen hastaların sperm sayısı $2x10^6$/mL ile $82x10^6$/mL arasında değişmekte idi. İlginç bir şekilde progressif motil sperm oranı > %80 olarak tesbit edildi (Şekil 3 ve 4).



Şekil 3. Hastaların ejakülatında sperm görülme zamanları

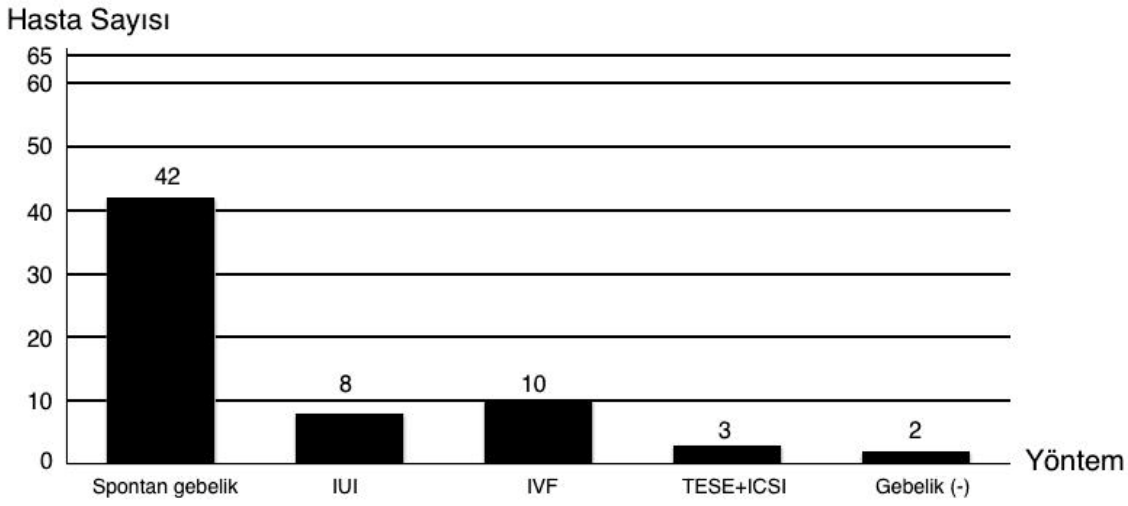


Şekil 4. Hastaların ejakülatında sperm görülme zamanları (%)

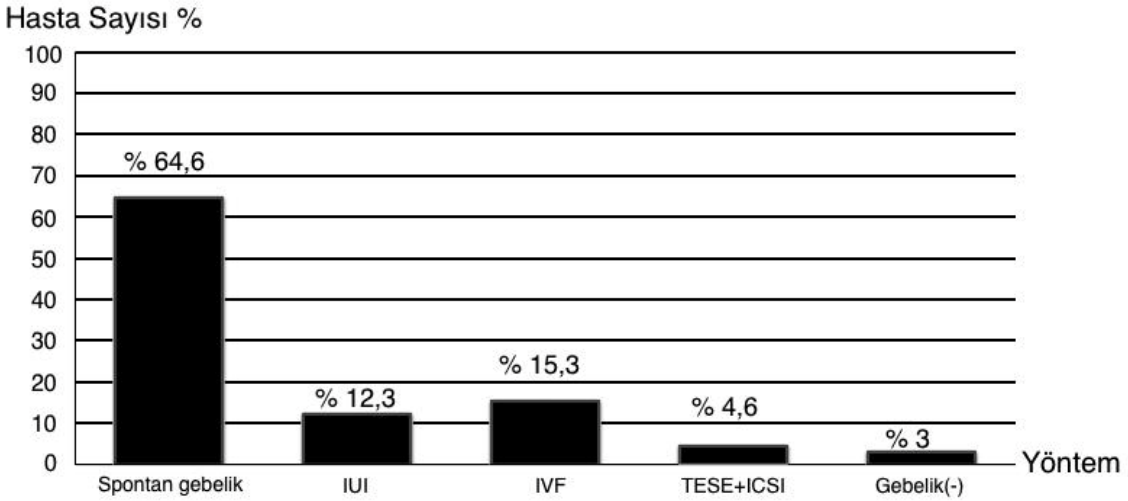
Başlangıç testis volümleri >4 mL olanlarda ejakülatta daha erken sperm görüldü, ancak 2. yılın sonunda bütün volümlerdeki testislerde benzer sonuçlar elde edildi.

Hastaların eşlerinde oluşan gebelikler açısından hastalar değerlendirildiğinde; 65 hastanın 42'sinin (%64.6) eşinde spontan gebelik oluşurken, 8'inde (%12.3) intra uterin inseminasyon (IUI) ile gebelik elde edildi. 10 hastada (%15.3) ejakülat spermi kullanılarak invitro fertilizasyon (IVF) ile gebeliğe ulaşıldı. Geriye ejakülatında sperm görülmeyen 5 hastada (%7.6) mikro TESE + intrastoplazmik sperm injeksiyonu(ICSI) ile gebeliğe ulaşılmaya çalışıldı. Ancak 5 hastanın ancak 3'ünde (%4.6) sperm bulunabildi, geriye kalan 2'sinde (%3)tekrar mikro TESE ye rağmen sperm bulunamadı (Şekil 5 ve 6). İlginç bir şekilde, total motil sperm sayısı ile gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Eşinde gebeliğe ulaşılan tüm hastalara daha ucuz ve kolay uygulanabilir olan testosteron replasman tedavisi (TRT) teklif edildi ve kabul edenlere bu tedavi uygulandı. 2. çocuk isteyen hastalara istem tarihinden yaklaşık 1.5-2 yıl önce yeniden hCG + FSH tedavisi için başvurmaları önerildi.



Şekil 5. IHH hastalarında gebeliğe ulaşma yöntemleri



Şekil 6. IHH hastalarında gebeliğe ulaşma yöntemleri (%)

5. TARTIŞMA

Erkek infertilitesi, nedenleri bakımından sınıflandırıldığında, tedavi edilemeyen, tedavi edilebilen ve potansiyel olarak tedavi edilebilen olmak üzere üç grupta ele alınmaktadır. Son yıllarda yardımcı üreme teknikleri (YÜT)'nin artış göstermesi üzerine, hastalar kısa yoldan çocuk sahibi olabilmek için bu yöntemlere daha çok yönelmektedirler. Ancak bu yöntemlerin pahalı olması, kadın eşin sağlıklı olmasına rağmen ciddi yan etkileri bulunan ilaç tedavilerine maruz kalması ve hatta hayati tehlike oluşturabilecek ovaryen hiperstimülasyon sendromu gibi risklerle karşılaşabilmesi, erkekte hastanın yaşamını tehdit edebilecek hipofiz tümörü ve testis tümörü gibi patolojilerin gözden kaçırılması bu yöntemlerin dezavantajları olarak sıralanabilir. Bütün bu sebeplerden dolayı, bütün infertil erkekler ürolog/androlog tarafından değerlendirilmeli, tedavi edilebilir bütün patolojiler tedavi edilmeli ve ancak tedavi başarısızlığında, YÜT yöntemlerine başvurulmalıdır.

Erkek infertilitesi nedenleri arasında, tedavi edilebilir nedenler arasında en önemlilerinden ikisi IHH ve Kallmann Sendromu (KS)'dur. İki sendromda da asıl sorun hipotalamustaki nöronlardan yetersiz GnRH salınımıdır. GnRH salınımının yetersizliği LH ve FSH'nın eksik salınımına ve sonuçta hipogonadizme yol açmaktadır. Erkeklerde IHH prevalansı 1/10.000 iken, KS prevalansı 1/86.000 dir. Olguların %65'i sporadik, %35'i ise familiyaldir. Familiyal olanların %64'ü otozomal dominant, %25'i otozomal resesif ve %11'i X'e bağlı geçiş göstermektedir. Bazı kaynaklarda adult veya kazanılmış IHH'dan söz edilmekte ve nedeni tam olarak bilinmemektedir. Geniş bir seride, olguların %54'ünün IHH, %38'inin KS ve %8'inin ise adult veya kazanılmış IHH olduğu bildirilmiştir.

Patofizyolojinin genetiği hakkındaki bilgilerimiz oldukça sınırlı düzeydedir. Bu güne kadar çok az olguda dört değişik gendeki mutasyonlar (KAL-1, DAX1, Leptin veya Leptin reseptörü ve GnRH reseptörü genleri) bildirilmiştir. KAL-1 geni X kromozomunun kısa kolunda ($X_p^{22.3}$) bulunan ve bir nöral hücre adezyon molekülü olan Anosmin-1'i kodalayan bir gendir. KAL-1 geni mutasyonlarında, embriyolojik dönemde olfaktör bulbustan hipotalamusa GnRH salgılayan nöronların migrasyonu ve adezyonu tamamlanamaz ve sonuçta GnRH sekresyonu yetersiz kalarak hipogonadizm ortaya çıkar. KAL-1 geni mutasyonu X'e bağlı geçiş gösteren olguların yalnızca

%50'sinde saptanmaktadır. DAX1 geni, adrenal korteks ve hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPG) aksın gelişiminde kritik rol almaktadır. Mutasyonlarında konjenital adrenal hipoplazi ve hipogonadizm görülür. Bugüne kadar yalnızca bir olgu bildirilmiştir. Leptin veya leptin reseptörü geni mutasyonlarında otozomal resesif IHH ve erken obezite görülür. Çok az sayıda olgu bildirilmiştir. GnRH reseptör geni mutasyonları otozomal resesif IHH olgularının %2'sinde saptanmıştır. Burada GnRH rezistansı söz konusudur. Erkek/kadın oranı 4:1-5:1 olup, familiyal tipte 2.5:1'e düşmektedir.

Son yıllarda FGFR1/FGF8, PROK2/PROKR2, NELF, CHD7, HS6ST1, WDR11 ve SEMA3A genlerinin Kallmann Sendromundaki nöronal migrasyondan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Daha az sıklıkta olmakla beraber FGFR1,FGF8,PROKR2,CHD7 ve WDR11 gen defektlerinin aynı zamanda normozmik IHH olgularında da olabileceği bildirilmiştir (62-65). Erkek infertilitesi nedenleri arasında endokrin nedenler genellikle %0.9-1.5 arasında bildirilmiştir. Bu olguların büyük çoğunluğunu IHH ve Kallmann Sendromu oluşturmaktadır.

Bu retrospektif 10 yıllık serimizde 5397 erkek infertilitesi şikayeti ile başvurmuş hastaların yaklaşık olarak %1.5'ine (81 hasta) hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konulmuştur. Detaylı incelemeler sonucu yapılan ayırıcı tanıdan sonra 65 (%1.2) hasta IHH tanısı almıştır (1 Hemokromatozis, 4 Kallmann Sendromu, 4 Prolaktinoma, 3 Empty Sella sendromu, 1 Laurence–Moon-Bardet-Bield Sendromu, 1 Leydig hücre hipoplazisi, 2 İzole FSH yetmezliği). Bu oranın literatüre göre biraz yükseklik göstermesinin nedeni, kliniğimize yaklaşık olarak 13 ilden hastaların elenerek gelmesi ile izah edilebilir. Yani basit vakaların elenerek, yalnızca tanı ve tedavisi zor olguların bölge için referans olan merkezimize başvurmaları bu oran yüksekliğini açıklayabilmektedir. Çalışmamız retrospektif olduğundan, yukarıda adları geçen gen mutasyonlarının hiçbirisinin çalışılmadığını saptadık. Ancak bu gen defektlerinin saptanmasının tanı ve tedavi sonuçlarına fazla katkısının olmaması, tedavi yöntemini değiştirmemesi, pahalı olması ve yalnızca araştırma amaçlı olması nedenleriyle çalışmamızın değerini azaltmamaktadır. Daha önceki çalışmalarda çoğunlukla çalışılmamış olan Karyotip analizi ve aZF a,b,c ve d gen mutasyonlarının bu geniş serimizde tüm olgularda çalışılmış olması muhtemelen literatüre önemli katkı

sağlayacaktır. Olgularımızın hiç birisinde aZF gen mutasyonları saptanmamış ve tümünde karyotip analizi 46 XY olarak rapor edilmiştir.

IHH ve KS aslında tek bir hastalıktan ziyade çok geniş bir spektruma yayılabilen patolojilerdir. Hipogonadizm dışında birlikte bulunabilen ek patolojiler klinik tabloyu oluşturmaktadır. Temel semptomları pubertal gecikme veya inkomplet pubertal gelişme ile ilgilidir. Primer infertilite, libido azlığı ve erektil disfonksiyon, kas yapısında ve erkek tipi agressiflikte azalma, osteoporoza ait semptomlar, anozmi veya hipozmi, ek patoloji varsa konjenital kalp hastalığına ait semptomlar, nörolojik semptomlar (renk körlüğü, işitme kaybı, parapleji, epilepsi v.b), adrenokortikal yetmezlik semptomları görülebilir. Fizik mayenede, önükoid vücut yapısı (üst vücut sementi/alt vücut segmenti <1 dir ve açılmış kol uzunluğu boydan 5 cm daha uzundur), kıllanmada azalma, kas yapısında zayıflık, seste incelme, jinekomasti, skrotal pigmentasyonda azalma ve düşük testis volümleri (< 4mL), sık olmamakla birlikte kriptorşidizm, mikropenis (erişkinde < 7 cm) ve ek patolojilere ait bulgular saptanır. Bu geniş serimizde yukarıda anlatılan semptomların çoğunluğu mevcut olup, hiçbir hastada inmemiş testis ve jinekomasti saptanmamış ve diğer ek patoloji saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm olguların boy uzunluğu/ açılmış kol uzunluğu > 1 idi. Başlangıç testis volümleri 30 olguda >4 mL iken, 35 olguda <4 mL idi. Hastaların sol el bileği grafisi ile ölçülen kemik yaşları takvim yaşlarına göre 4±2 yıl geride olduğu saptandı.

IHH olgularında, serum LH, FSH, T ve serbest T düzeyleri düşüktür. Serbest T'nun total T'na üstünlüğü yoktur. Ancak obezlerde SHBG düzeyi düşük olduğundan bu olgularda önemlidir. LH ve FSH düzeyleri Klinefelter Sendromunu ayırabilir, KS, IHH ve konstitüsyonel puberte gecikmesini birbirinden ayırt edemez. Serum prolaktin ve TSH düzeyleri normaldir. Elektrolit düzeyleri ek patoloji yoksa normal bulunur. Hemokromatozis ayırıcı tanısı için serum ferritin düzeyi bakılmalıdır. Leptin gen mutasyonları ile birlikte olan IHH'de insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) düzeyi düşük bulunur. DAX 1 geni mutasyonu olan olgularda serum kortizol düzeyi düşük, ACTH düzeyi yüksek bulunur. Serimizde ortalama başlangıç serum LH düzeyleri 0.6± 0.2 mIU/mL, serum FSH 0.7±0.3 mIU/mL, serum total testosteron 84±12 ng/dL idi. Serum prolaktin ve ferritin düzeyi yüksek olan olgularımıza sella MR ve dahiliye konsültasyonu ile prolaktinoma ve hemokromatozis tanısı konularak, bu çalışmanın dışında bırakıldı.

GnRH testi yaygın kullanılmasına rağmen, pahalı olması ve çelişkili sonuçlar vermesi nedeniyle, sorgulanan bir test olmuştur. Hastalara GnRH stimülasyon testi yapıldığında genellikle gecikmiş bir yanıt alınır. Bu nedenle tek dozdan yanıt alınamazsa 4 saatlik infüzyon veya 7 günlük günde tek doz GnRH verilerek yanıt konfirme edilmelidir. Bunun yerine hipofiz bezinin endokrin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde; Prolaktin, inhibin, TSH, T4 IGF-I, kortizol ve ACTH gibi hormonların serum değerlerinin bakılması ve ayrıcı tanıya gidilmesi daha akıllıca görünmektedir (66-68). Bu çalışmamızda, hiçbir olguda GnRH testi yapılmamış ve yukarıda adı geçen bazal hormon değerleri ile kolaylıkla ayırıcı tanı yapılabilmiştir. Bununla birlikte hastalarımızın tümünün tedavisinde gonadotropin kullanılıp, hiçbirinde GnRH tedavisi kullanılmadığından bu testin önemi kalmamıştır.

Literatürde IHH olgularının %10'unda spontan iyileşme olduğu ve bu durumun konstitüsyonel puberte gecikmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (69). Bizim çalışmamızda, konstitüsyonel puberte gecikmesini ayırt etmek için zaman zaman tedaviye ara verilmiş ve hiçbir hastada spontan düzelme saptanmamıştır.

Semen analizinde, azoospermi veya ağır oligozoospermi saptanır. Görüntüleme yöntemlerinden hipotalamus ve hipofiz MR'ı normaldir (KS'da %75 olguda olfaktör bulbus ve sulkuslarda anormallikler saptanır). Böbrek US'de unilateral renal agenezi saptanabilir. Konjenital kalp hastalığı varsa ECHO'da anormallikler saptanabilir. Kemik dansitesi ve kemik yaşı düşük bulunur. Testis biyopsisi gerekli olmamakla birlikte yapılan olgularda matürasyon arresti saptanmıştır. Bazı olgularda serum antimüllerian hormon (MIF) ve melatonin düzeyleri yüksek bulunmuştur (70). Serimizdeki tüm olgularda hipospermi/aspermi ve azoospermi saptanmış, sella MR'da prolaktinoma, olfaktör bulbus anomalileri, empty sella sendromu ve hemokromatozise ait bulgular elde edilmiş ve bu olgular çalışma dışı bırakılmıştır. IHH olarak düşünülen hiçbir olgunun sella MR'ında patoloji saptanmamıştır. Tüm olgulara kemik yaşı tayini için sol el bileği grafisi çektirilmiş ve kemik yaşı tüm olgularda takvim yaşına göre daha düşük (4±2 yıl) bulunmuştur. Testis volümleri normal olan bir olguda testis biyopsisi yapılmış ve Leydig hücre hipoplazisi tanısı konulmuştur. Bu olgu çalışma dışı bırakılmıştır. Diğer olgularda testis biyopsisine gereksinim duyulmamıştır.

IHH'nın tanısı genellikle kolaylıkla konulabilmesine rağmen, tedavisinde sıkıntılar devam etmektedir. Bu hastalık tek tip hastalık olmaktan ziyade geniş bir hastalık spektrumu sunmaktadır. Hastaların tedavisinde gerekli olan ilaç dozları ve kullanım süreleri farklılık gösterdiğinden, net bir tedavi protokolünden söz etmek mümkün değildir. Tedavinin ömür boyu yapılma gerekliliği, hastayı, eşini ve tedavi eden doktoru bıktırabilmektedir. Bu nedenle, tedaviye başlarken bu tedavinin ömür boyu süreceği, zaman zaman tedavi şeklinin değişebileceği, ancak sonuçta başarılı olunacağına hasta ve eşi hekim tarafından inandırılmalıdır.

Tedavide testosteron, GnRH ve gonadotropinler kullanılmaktadır. Sekonder seks karekterleri ve genel vücut sağlığı için TRT yeterli olmasına rağmen, fertilite için bu tedavi ile sonuç alınamamaktadır. Spermatogenez için gerekli olan intratestiküler T, periferik kandakinin en az 50-100 kat daha fazla olmalıdır ve bunu TRT ile sağlamak mümkün değildir. Mutlaka intratestiküler testosteronu artıracak tedaviler yapılmalıdır ve bu da ancak GnRH veya hCG/LH ile mümkündür. TRT, kolay uygulanabilir ve daha düşük maliyetli olduğundan, o dönem için fertilite istemeyen hastalarda rahatlıkla uygulanabilmektedir. Fertilite isteyen hastalarda istem tarihinden yaklaşık 2 yıl önce TRT'ye ara verilip, GnRH veya HCG/LH+FSH tedavisine geçilmelidir (56, 60, 71, 72). Serimizdeki olgular aynı şekilde çocuk isteme ve istememe periyotlarına göre TRT-Gonadotropin-TRT şeklinde başarılı bir şekilde tedavi edilmişlerdir.

GnRH hipotalamustan pulzatil tarzda salgılanarak özel bir portal dolaşımla hipofiz ön lobundan FSH ve LH salınımını sağlayan bir hormondur. IHH tedavisinde uzun etkili GnRH agonisti kullanılması etkili değildir ve mutlaka pulzatil bir şekilde uygulanması gerekmektedir. Bunun için özel bir taşınabilir pompa sistemi geliştirilmiş ve 5-20 μg/120 dak. dozunda GnRH salınımını sağlamaktadır. Pompa bir kelebek iğne ile karın cildi altına bağlanmakta ve 2 günde bir iğnenin değiştirilmesi gerekmektedir. GnRH tedavisi yapılırken hipofiz ön lobundan FSH ve LH salgılayan gonadotropik hücrelerin sağlam olması gereklidir. Aksi takdirde etkinliği olmamaktadır. Bu nedenle bu tedaviye başlamadan önce mutlaka GnRH stimülasyon testi yapılmalıdır. IHH tedavisinde daha önce yapılan çalışmalar, GnRH tedavisinin gonadotropin tedavisinden (hCG/HMG) daha üstün olduğunu gösterirken, son çalışmalar iki tedavi modalitesi arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (73, 74). Bu konuda kesin kanıya varmak için karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır. GnRH agonistlerinin hipofiz

yetmezliğinde etkisiz olması, bu ilaçlara karşı antikor gelişimi, tedavinin göreceli pahalı ve invazif olması yanında ülkemizde yaygın bulunmaması dezavantajları olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde bu tedavi yöntemi bulunmadığından, serimizdeki hiçbir olgu bu tedavi yöntemi ile tedavi edilememiştir ve bu konuda yorum yapmak söz konusu değildir.

Erkek fertilitesinde rol alan gonadotropinler FSH, LH ve hCG'dir. LH ve hCG aynı reseptör üzerinden etkili olduğundan ve hCG'nin yarılanma ömrü daha uzun olduğundan dolayı günümüzde rekombinant LH preparasyonları üretilmesine rağmen hala LH yerine hCG kullanılmaktadır. Geçmiş dönemlerde yaygın olarak gebe kadınların idrarından elde edilen hCG ve postmenapozal kadın idrarından saflaştırılan FSH (HMG) kullanılırken, günümüzde yaygın olarak yeni üretilen rekombinant hCG ve FSH kullanılmaktadır. Rekombinant LH üretilmesine rağmen, kullanımı daha çok kadınlarda olmaktadır.

IHH tedavisine hCG ile başlanır (1000-2500 IU/haftada iki kez), 3-6 aylık tedaviden sonra semen analizi ve serum T düzeyleri incelenir, T düzeyi normal ve ejakülatta sperm yoksa, tedaviye FSH (75-150 IU/ haftada 3 kez) eklenir. Bu kombine gonadotropin tedavisi ile hastaların %80'inde ejakülatta sperm görülür ve sperm sayısı düşük olmasına rağmen, çoğunun partnerinde klinik gebelik oluşur. Tedavi başlangıcında yanıt almak için en önemli parametre başlangıç testis volümleridir. Testis volümü $\geq$ 4 mL olanlarda yanıt daha iyidir (74). Ortalama bir yıl içerisinde ejakülatta sperm görülmez ise, hastalar ilaçlara karşı antikor gelişimi, proksimal obstrüksiyon gibi ek patolojiler açısından değerlendirilmeli, hormon dozları artırılmalı ve yine sonuç alınamaz ise mikroTESE yapılmalıdır. İzole LH yetersizliğinde yalnızca hCG ve izole FSH yetersizliğinde ise yalnızca rFSH tedavileri yeterli olmaktadır. Literatür zayıf olmasına rağmen, fertilite isteyen hastaların büyük çoğunlukla gonadotropinler (Genellikle hCG+FSH) ile tedavi edildikleri görülmektedir. LH ve hCG Leydig hücresinde aynı reseptör üzerinde farklı lokuslara etki ederek intratestiküler T sentezine yol açmaktadırlar. Son yıllara kadar ticari LH preparatı bulunmadığından, tedavide hCG kullanılmıştır. Son yıllarda rekombinant LH preparatı üretilmesine rağmen, düşük dozlarda olduğundan, yalnızca kadınlarda kullanılmaktadır. Ancak gelecekte daha yüksek doz LH içeren ilaçlar piyasaya sürülür ise bu tedavide kullanılabilecektir. Son on yıla kadar FSH etkisi için yalnızca menapozal kadın idrarından elde edilen üFSH

kullanılır iken, son yıllarda rekombinant FSH'da yaygın olarak kullanıma girmiştir. Fertilite isteyen hastalara genellikle hCG tedavisi ile başlanır, 3-6 ayda serum T düzeyi normal düzeylere çıkarıldıktan sonra, FSH tedavisi ilave edilir ve gebelik elde edilene kadar bu kombinasyon tedavisine devam edilir.

Bazı çalışmalarda, yalnızca hCG tedavisi ile ejakülata sperm çıktığı iddia edilmesine rağmen, bizim serimizde hiçbir olguda yalnız hCG tedavisi ile ejakülatta sperm görülmemiştir. Ejakülatta sperm çıktığını iddia eden çalışmalardaki hastaların izole LH yetmezliği (Pasqualini Sendromu) olma olasılığı yüksektir. Çünkü daha önce spermatogenez başlamamış hastalarda hCG ve FSH gereklidir. Yani spermatogenezin başlamasında FSH mutlaka gereklidir. Spermatogenez başladıktan sonra tek başına hCG ile devam ettirilebilmektedir. Literatürde rFSH başarısının, üFSH'dan üstün olduğunu bildiren bazı çalışmalar olmasına rağmen, bizim çalışmamızda FSH'nın şeklinden çok dozlarının başarıda önemli olduğu saptanmıştır (59, 75).

Bazı büyük serilerde 6-9. aylarda spermatogenezin başladığı, 12.ayın sonunda total sperm sayısının $32x10^6$ ya kadar yükseldiği, testis volümlerinin 18. ayda 2.5±1 mL'den 12.2±4.9 mL'ye çıktığı rapor edilmiştir. Genellikle fertilite için kabul edilen başarı sperm sayısının $1.5x10^6$/mL'ye çıkmasıdır. Bu limit kabul edildiğinde hastaların %80'inde 18. ayın sonunda başarı elde edilir. Bu serilerde gebelik sonuçları ile ilgili uzun dönem sonuçlar bildirilmemiştir (76, 77). Bizim serimizde hCG+üFSH/rFSH tevisi ile başlangıç testis volümleri >4 mL olanlarda testis volümünün daha fazla arttığı gözlendi. Ancak hiçbir hastada sağlıklı erişkin erkek testis volümüne ulaşılamadı. Hastaların semen volümleri 0.2 mL den 2±0.5 mL'ye kadar tedavinin 6. ayından başlayarak artış gösterdiği saptandı. Başlangıçta tüm olgular azoospermikti ve tedavinin ilk 6 ayında hiçbir olgunun ejakülatında sperm görülmez iken, 9. aydan itibaren ejakülatta sperm görülmeye başlandı. Tüm olgular değerlendirildiğinde 5'inin(%7.7) ejakülatında uzun süre tedaviye rağmen (>2 yıl) sperm görülmez iken, 10 olguda(%15.3) 9. ayda sperm görüldü. Tedavinin 12. ayında 35 hastada(%53.8), 15. ayında 42 hastada(%64.6), 18. ayda 52 hastada(%80) ve 60 hastada 24. ayda ejakülatta sperm görüldü(%92.3). İkinci yılın sonunda ejakülatında sperm görülen hastaların sperm sayısı $2x10^6$/mL ile $82x10^6$/mL arasında değişmekte idi. İlginç bir şekilde progressif motil sperm oranı > %80 olarak tesbit edildi. Başlangıç testis volümleri >4

mL olanlarda ejakülatta daha erken sperm görüldü, ancak 2. yılın sonunda bütün volümlerdeki testislerde benzer sonuçlar elde edildi.

Hastaların eşlerinde oluşan gebelikler açısından hastalar değerlendirildiğinde; 65 hastanın 42'sinin (%64.6) eşinde spontan gebelik oluşurken, 8'inde (%12.3) intra uterin inseminasyon (IUI) ile gebelik elde edildi. 10 hastada (%15.3) ejakülat spermi kullanılarak invitro fertilizasyon (IVF) ile gebeliğe ulaşıldı. Geriye ejakülatında sperm görülmeyen 5 hastada (%7.6) mikro TESE + intrastoplazmik sperm injeksiyonu(ICSI) ile gebeliğe ulaşılmaya çalışıldı. Ancak 5 hastanın ancak 3'ünde sperm bulunabildi, geriye kalan 2'sinde tekrar mikro TESE ye rağmen sperm bulunamadı. İlginç bir şekilde, total motil sperm sayısı ile gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Serimiz literatürde şu ana kadar yayınlanan çalışmalarla karşılaştırıldığında, en uzun süre takip edilen, gebelik oranlarını bildiren ve tedavi başarısı en yüksek olan çalışmadır. Bunun nedenlerini, hastaları uzun süreli tedavilere ikna etmek, ilaç dozlarını hastaların gereksinimlerine göre çekinmeden artırmak ve tedavi süresini uzun tutmak olarak açıklayabiliriz.

Sonuç olarak, IHH tanısı kolay, ancak tedavisi hekim ve hasta açısından sabır isteyen tek tip bir hastalık olmayıp, geniş bir spektrumu içeren hastalık grubudur. Her hastanın ilaç gereksinimi ve tedavi süresi farklı olabilmektedir. Sabırla ve uygun dozla uzun süreli yapılacak gonadotropin tedavisi ile hastaların büyük çoğunluğu çocuk sahibi olabilmekte ve sağlıklı bireyler gibi yaşayabilmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. 2002-2012 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine toplam 166.791 hasta başvurmuştur. Bu hastaların 5397'si erkek infertilitesi nedeniyle müracaat etmiştir. Bu da üroloji kliniğine başvuran hastaların yaklaşık olarak %3.2'sini oluşturmaktadır. Bu infertil hastaların detaylı incelenmesinde 81'inin (%1.5) Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH) vakası olduğu saptanmıştır. HH olgularının ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra 65 olgunun (%1.2) çalışmamızın konusunu oluşturan İdiopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm (İHH) vakası olduğu tesbit edilmiştir.

2. Olguların başvuru yaşları 18-26 (ortalama 19.8 yıl) yıl arasında idi. Tüm olgularda hipogonadizm belirtileri olan kıllanmada azalma, testis volümlerinde düşüklük, seste incelme, yaşıtlarına göre boy uzunluğu mevcuttu. Tüm olguların boy uzunluğu/ açılmış kol uzunluğu > 1 idi. Başlangıç testis volümleri 30 olguda >4 mL iken, 35 olguda <4 mL idi. Hastaların sol el bileği grafisi ile ölçülen kemik yaşları takvim yaşlarına göre 4±2 yıl geride olduğu saptandı. Ortalama başlangıç serum LH düzeyleri 0.6±0.2 mIU/mL, serum FSH 0.7±0.3 mIU/mL, serum Testosteron 84±12 ng/dL idi. Bütün hastaların karyotip analizi 46 XY olarak rapor edildi ve hiçbir hastada aZF a, b, c ve d mikrodelesyonu saptanmadı. IHH ile ilgili KAL-1 geni gibi özel genetik çalışma yapılmamış olduğundan, bu konuda herhangi bir bilgiye ulaşılamadı. Hastaların tümüne sella MR çekilmişti ve 4 hastada prolaktinoma, 3 hastada Empty Sella Sendromu saptanırken, IHH düşünülen olguların hiçbirisinde olfaktör bulbusta patoloji rapor edilmemişti.

3. Hastaların tümüne fertilite isteyip istememesine göre TRT-Gonadotropin tedavisi-TRT şeklinde tedavi protokolü uygulandı. Gonadotropin tedavisine hCG ile başlandı, serum T düzeyi 400 ng/dL üzerine çıkmayanlarda hCG dozu 5000 IU'ye kadar artırıldı. Hiçbir olguda yalnız hCG tedavisi ile spermatogenez başlatılamadığından, fertilite isteyen tüm olgulara FSH tedavisi ilave edildi. FSH dozu ihtiyaca göre artırıldı ve hastaların büyük çoğunluğunda doz artırımına gereksinim duyuldu. Başlangıç FSH dozu haftada 2-3 kez 150 İÜ iken, 6 ay içerisinde ejakülatında sperm görülmeyen hastalarda bu doz artırılarak haftada iki kez 450 İÜ'ye kadar çıkıldı. Hastalar testis volümleri açısından değerlendirildiğinde 2. yılın sonunda testis volümlerinin 8±4 mL

volüme ulaştığı, en düşük testis volümünün 8 mL, en yüksek testis volümünün 14 mL olduğu gözlendi. Başlangıç testis volümleri >4 mL olanlarda testis volümünün daha fazla arttığı gözlendi. Ancak hiçbir hastada sağlıklı erişkin erkek testis volümüne ulaşılamadı. Başlangıç testis volümleri >4 mL olanlarda ejakülatta daha erken sperm görüldü, ancak 2. yılın sonunda bütün volümlerdeki testislerde benzer sonuçlar elde edildi.

4. Hastaların semen volümleri 0.2 mL den 2±0.5 mL ye kadar tedavinin 6. ayından başlayarak artış gösterdiği saptandı.

5. Başlangıçta tüm olgular azoospermikti ve tedavinin ilk 6 ayında hiçbir olgunun ejakülatında sperm görülmez iken, 9. aydan itibaren ejakülatta sperm görülmeye başlandı. Tüm olgular değerlendirildiğinde 5'inin(%7.7) ejakülatında uzun süre tedaviye rağmen (>2 yıl) sperm görülmez iken, 10 olguda(%15.3) 9. ayda sperm görüldü. Tedavinin 12. ayında 35 hastada(%53.8), 15. ayında 42 hastada(% 64.6), 18. ayda 52 hastada(%80) ve 24. ayda 60 hastada (%92.3) ejakülatta sperm görüldü. İkinci yılın sonunda ejakülatında sperm görülen hastaların sperm sayısı $2x10^6$/mL ile $82x10^6$/mL arasında değişmekte idi. İlginç bir şekilde progressif motil sperm oranı > %80 olarak tesbit edildi.

6. Hastaların eşlerinde oluşan gebelikler açısından hastalar değerlendirildiğinde; 65 hastanın 42'sinin (%64.6) eşinde spontan gebelik oluşurken, 8'inde (%12.3) intra uterin inseminasyon (IUI) ile gebelik elde edildi. 10 hastada (%15.3) ejakülat spermi kullanılarak invitro fertilizasyon (IVF) ile gebeliğe ulaşıldı. Geriye ejakülatında sperm görülmeyen 5 hastada (%7.6) mikro TESE + intrastoplazmik sperm injeksiyonu(ICSI) ile gebeliğe ulaşılmaya çalışıldı. Ancak 5 hastanın ancak 3'ünde sperm bulunabildi, geriye kalan 2'sinde tekrar mikro TESE ye rağmen sperm bulunamadı. İlginç bir şekilde, total motil sperm sayısı ile gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

7. Eşinde gebeliğe ulaşılan tüm hastalara daha ucuz ve kolay uygulanabilir olan testosteron replasman tedavisi (TRT) teklif edildi ve kabul edenlere bu tedavi uygulandı. 2. çocuk isteyen hastalara istem tarihinden yaklaşık 1.5-2 yıl önce yeniden hCG + FSH tedavisi için başvurmaları önerildi.

8. Sonuç olarak, IHH tanısı kolay, ancak tedavisi hekim ve hasta açısından sabır isteyen tek tip bir hastalık olmayıp, geniş bir spektrumu içeren hastalık grubudur. Her hastanın ilaç gereksinimi ve tedavi süresi farklı olabilmektedir. Sabırla ve uygun dozla uzun süreli yapılacak gonadotropin tedavisi ile hastaların büyük çoğunluğu spontan gebelik yoluyla çocuk sahibi olabilmekte ve sağlıklı bireyler gibi yaşayabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Anafarta K. Go, Bedük Y., Arikan N. Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti; 1998.
2. K. G. Smith Genel Üroloji. Istanbul: Nobel Tip Kitabevleri Ltd. Şti; 1999.
3. Weinbauer Gf Nm, Nieschlag E. The Role Of Testosterone In Spermatogenesis. In: Nieschlag E Hm, Editor. Testesterone Action Deficiency Substitution. Third Edition Ed. New York: Cambridge University Press; 2004. P. 173-206.
4. Schlatt S Wg, Nieschlag E. Inhibin-Like And Gonadotropin-Like Immuoreactivity In Pituitary Cells Of Male Monkeys. Cell Tissue Res. 1991;265:203-9.
5. G. F. Weinbauer Jg, M. Simoni, E. Nieschlag Physiology Of Testicular Function

In: Nieschlag E Hm, Editor. Andrology Second Edition Ed: Springer Berlin Heidelberg; 2001. P. 23-61.

6. El-Gehani F Zf, Pakarinen P, Rannikko A, Huhtaniemi I. Gonadotropin-Independent Regulation Of Steroidogenesis In The Fetal Rat Testis. Biol Reprod. 1998 58(1):116-23.
7. Majdic G Sp, Teerds Kj. Immunoexpression Of The Steroidogenic Enzymes 3-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase And 17 Alpha-Hydroxylase, C17,20 Lyase And The Receptor For Luteinizing Hormone(Lh) In The Fetal Rat Testis Suggests That The Onset Of Leydig Cell Steroid Production Is Independent Of Lh Action. Biol Reprod. 1998 58(2):520-5.
8. Schlegel Pn Hm. Male Reproductive Physiology. In: Retik Ab Ve, Wein Aj, Kavoussi Lr, Novick Ac, Partin Aw, Peters Ca., Editor. Campbell's Urology. Eighth Edition Ed. Philadelphia: Saunders; 2002. P. 1437-74.
9. Guyton Ac, John, E.H. Spermatogenesis. Textbook Of Medical Physiology. 9TH Edition Ed. Philadelphia: Division Of Harcourt Brace Company; 1996. P. 1003-16.
10. Andersson Am Ce, Petersen Jh, Skakkebaek Ne. Variation In Levels Of Serum Inhibin B, Testosterone, Estradiol, Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, And Sex Hormone-Binding Globulin In Monthly Samples From Healthy Men During A 17-Month Period: Possible Effects Of Seasons. J Clin Endocrinol Metab. 2003 88(2):932-7.

11. Hayes Fj, Crowley Wf. Gonadotropin Pulsations Across Development. Horm Res. 1998;49(3-4):163-8.

12. Jockenhövel F. Anatomy And Physiology Of The Testis. Male Hypogonadism. 3.Edition Ed: Uni-Med; 2004.

13. Soussi-Yanicostas N, Faivre-Sarrailh C, Hardelin Jp, Levilliers J, Rougon G, Petit C. Anosmin-1 Underlying The X Chromosome-Linked Kallmann Syndrome Is An Adhesion Molecule That Can Modulate Neurite Growth In A Cell-Type Specific Manner. Journal Of Cell Science. 1998;111:2953-65.

14. Tsai Ps, Moenter Sm, Postigo Hr, El Majdoubi M, Pak Tr, Gill Jc, Et Al. Targeted Expression Of A Dominant-Negative Fibroblast Growth Factor (Fgf) Receptor In Gonadotropin-Releasing Hormone (Gnrh) Neurons Reduces Fgf Responsiveness And The Size Of Gnrh Neuronal Population. Molecular Endocrinology. 2005;19(1):225-36.

15. Hardelin Jp, Julliard Ak, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, Et Al. Anosmin-1 Is A Regionally Restricted Component Of Basement Membranes And Interstitial Matrices During Organogenesis: Implications For The Developmental Anomalies Of X Chromosome-Linked Kallmann Syndrome. Developmental Dynamics. 1999;215(1):26-44.

16. Ngan Esw, Cheng Pkw, Leung Pck, Chow Bkc. Steroidogenic Factor-1 Interacts With A Gonadotrope-Specific Element Within The First Exon Of The Human Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Gene To Mediate Gonadotrope-Specific Expression. Endocrinology. 1999;140(6):2452-62.

17. Nieschlag E. Bhm. The Role Of Testosterone In Spermatogenesis. Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 3.Edition Ed: Cambridge University Press; 2004.

18. Gharib Sd, Leung Pck, Carroll Rs, Chin Ww. Androgens Positively Regulate Follicle-Stimulating-Hormone Beta-Subunit Messenger-Rna Levels In Rat Pituitary-Cells. Molecular Endocrinology. 1990;4(11):1620-6.

19. Jockenhovel F, Fingscheidt U, Khan Sa, Behre Hm, Nieschlag E. Bioactivity And Immunoactivity Of Fsh In Serum After Intramuscular Injection Of Highly Purified Urinary Human Fsh In Normal Men. Clinical Endocrinology. 1990;33(5):573-84.

20. Moyle Wr, Campbell Rk, Rao Snv, Ayad Ng, Bernard Mp, Han Y, Et Al. Model Of Human Chorionic-Gonadotropin And Lutropin Receptor Interaction That Explains Signal-Transduction Of The Glycoprotein Hormones. Journal Of Biological Chemistry. 1995;270(34):20020-31.

21. Kaiser Ub. Molecular Mechanisms Of The Regulation Of Gonadotropin Gene Expression By Gonadotropin-Releasing Hormone. Molecules And Cells. 1998;8(6):647-56.

22. Huhtaniemi I, Jiang M, Nilsson C, Pettersson K. Mutations And Polymorphisms In Gonadotropin Genes. Molecular And Cellular Endocrinology. 1999;151(1-2):89-94.

23. Vassalli A, Matzuk Mm, Gardner Har, Lee Kf, Jaenisch R. Activin/Inhibin Beta-B Subunit Gene Disruption Leads To Defects In Eyelid Development And Female Reproduction. Genes & Development. 1994;8(4):414-27.

24. Ying Sy. Inhibins, Activins, And Follistatins - Gonadal Proteins Modulating The Secretion Of Follicle-Stimulating-Hormone. Endocrine Reviews. 1988;9(2):267-93.

25. Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, Teranishi H, Fujisawa Y, Kikuchi M, Et Al. A Novel Avian Hypothalamic Peptide Inhibiting Gonadotropin Release. Biochem Biophys Res Commun. 2000;275(2):661-7.

26. Tsutsui K, Ubuka T, Bentley Ge, Kriegsfeld Lj. Gonadotropin-Inhibitory Hormone (Gnih): Discovery, Progress And Prospect. Gen Comp Endocrinol. 2012;177(3):305-14.

27. Ubuka T, Morgan K, Pawson Aj, Osugi T, Chowdhury Vs, Minakata H, Et Al. Identification Of Human Gnih Homologs, Rfrp-1 And Rfrp-3, And The Cognate Receptor, Gpr147 In The Human Hypothalamic Pituitary Axis. Plos One. 2009;4(12):7.

28. Ubuka T, Bentley Ge. Identification, Localization, And Regulation Of Passerine Gnrh-I Messenger Rna. J Endocrinol. 2009;201(1):81-7.

29. Ubuka T, Kim S, Huang Yc, Reid J, Jiang J, Osugi T, Et Al. Gonadotropin-Inhibitory Hormone Neurons Interact Directly With Gonadotropin-Releasing Hormone-I And -Ii Neurons In European Starling Brain. Endocrinology. 2008;149(1):268-78.

30. Kirby Ed, Geraghty Ac, Ubuka T, Bentley Ge, Kaufer D. Stress Increases Putative Gonadotropin Inhibitory Hormone And Decreases Luteinizing Hormone In Male Rats. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(27):11324-9.

31. Smith Jt, Coolen Lm, Kriegsfeld Lj, Sari Ip, Jaafarzadehshirazi Mr, Maltby M, Et Al. Variation In Kisspeptin And Rfamide-Related Peptide (Rfrp) Expression And Terminal Connections To Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons In The Brain: A Novel Medium For Seasonal Breeding In The Sheep. Endocrinology. 2008;149(11):5770-82.

32. Roseweir Ak, Millar Rp. The Role Of Kisspeptin In The Control Of Gonadotrophin Secretion. Hum Reprod Update. 2009;15(2):203-12.

33. Chowdhury Vs, Yamamoto K, Ubuka T, Bentley Ge, Hattori A, Tsutsui K. Melatonin Stimulates The Release Of Gonadotropin-Inhibitory Hormone By The Avian Hypothalamus. Endocrinology. 2010;151(1):271-80.

34. Weiss L. Histology, Cell And Tissue Biology,. Fifth Edition Ed: Elsevier Biomedical; 1983.

35. Johnson L. Spermatogenesis And Aging In The Human. Journal Of Andrology. 1986;7(6):331-54.

36. Dunn Jf, Nisula Bc, Rodbard D. Transport Of Steroid-Hormones - Binding Of 21 Endogenous Steroids To Both Testosterone-Binding Globulin And Corticosteroid-Binding Globulin In Human-Plasma. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1981;53(1):58-68.

37. Pardridge Wm, Landaw Em. Testosterone Transport In Brain - Primary Role Of Plasma Protein-Bound Hormone. American Journal Of Physiology. 1985;249(5):E534-E42.

38. Philip F, Lawrence, A. F.,. Testicular Development: Endocrinology & Metabolism. 4.Edition Ed: Mcgraw-Hill Companies; 2001.

39. James Eg, Sergio, R.O.,. Androgen Physiology: Textbook Of Endocrine Physiology. 5.Edition Ed: Oxford University Press; 2004.

40. Winters Sj, Troen P. Testosterone And Estradiol Are Co-Secreted Episodically By The Human Testis. Journal Of Clinical Investigation. 1986;78(4):870-3.

41. Danial Ps, Richard, J.A., Anita, H.P., And Matthew P. H.,. Peripheral Testosterone Metabolism: The Leydig Cell In Health And Disease: Humana Press; 2007.

42. Russell Dw Wj. Steroid 5 Alpha-Reductase: Two Genes/Two Enzymes. Annu Rev Biochem. 1994;63:25-61.

43. Sigman M, Jarow Jp. Endocrine Evaluation Of Infertile Men. Urology. 1997;50(5):659-64.

44. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone Substitution In Male Hypogonadism. Molecular And Cellular Endocrinology. 2000;161(1-2):73-88.

45. Seminara Sb, Hayes Fj, Crowley Wf. Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency In The Human (Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism And Kallmann's Syndrome): Pathophysiological And Genetic Considerations. Endocrine Reviews. 1998;19(5):521-39.

46. Spratt Di, Carr Db, Merriam Gr, Scully Re, Rao Pn, Crowley Wf. The Spectrum Of Abnormal Patterns Of Gonadotropin-Releasing Hormone-Secretion In Men With Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism - Clinical And Laboratory Correlations. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1987;64(2):283-91.

47. Hoffman Ar, Crowley Wf. Induction Of Puberty In Men By Long-Term Pulsatile Administration Of Low-Dose Gonadotropin-Releasing Hormone. New England Journal Of Medicine. 1982;307(20):1237-41.

48. Miura K, Acierno Js, Seminara Sb. Characterization Of The Human Nasal Embryonic Lhrh Factor Gene, Nelf, And A Mutation Screening Among 65 Patients With Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism (Ihh). Journal Of Human Genetics. 2004;49(5):265-8.

49. François Pp, William, F. C., M.D.,. Congenital Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency.Up-To-Date. 2008.

50. Hardelin Jp, Levilliers J, Blanchard S, Carel Jc, Leutenegger M, Pinardbertelletto Jp, Et Al. Heterogeneity In The Mutations Responsible For X-Chromosome-Linked Kallmann Syndrome. Human Molecular Genetics. 1993;2(4):373-7.

51. Quinton R, Duke Vm, Dezoysa Pa, Platts Ad, Valentine A, Kendall B, Et Al. The Neuroradiology Of Kallmann's Syndrome: A Genotypic And Phenotypic Analysis. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996;81(8):3010-7.

52. Shlomommed L Kdilr, Kronenberg Hm, Melmed S. Hypogonadotropic Hypogonadism. Williams Text Book Of Endocrinology 10.Edition Ed. Philadelphia: Saunders; 2003. P. 177-279.

53. Ley Sb, Leonard Jm. Male Hypogonadotropic Hypogonadism - Factors Influencing Response To Human Chorionic-Gonadotropin And Human Menopausal Gonadotropin, Including Prior Exogenous Androgens. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1985;61(4):746-52.

54. Burris As, Rodbard Hw, Winters Sj, Sherins Rj. Gonadotropin Therapy In Men With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism - The Response To Human Chorionic-Gonadotropin Is Predicted By Initial Testicular Size. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1988;66(6):1144-51.

55. Bonnet M Cd, Carskadon M, Et Al.. Recoding And Scoring Leg Movements: The Atlas Task Force. Sleep. 1993;8:749-59.

56. Barrio R, De Luis D, Alonso M, Lamas A, Moreno Jc. Induction Of Puberty With Human Chorionic Gonadotropin And Follicle-Stimulating Hormone In Adolescent Males With Hypogonadotropic Hypogonadism. Fertility And Sterility. 1999;71(2):244-8.

57. Snyder Pj, Peachey H, Berlin Ja, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, Et Al. Effects Of Testosterone Replacement In Hypogonadal Men. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(8):2670-7.

58. Kliesch S, Behre Hm, Nieschlag E. Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone* And Human Chorionic Gonadotropin For Induction Of Spermatogenesis In A Hypogonadotropic Male. Fertility And Sterility. 1998;69(2):21s-3s.

59. Young J, Couzinet B, Chanson P, Brailly S, Loumaye E, Schaison G. Effects Of Human Recombinant Luteinizing Hormone And Follicle-Stimulating Hormone In Patients With Acquired Hypogonadotropic Hypogonadism: Study Of Sertoli And Leydig Cell Secretions And Interactions. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(9):3239-44.

60. Thau Rb, Goldstein M, Yamamoto Y, Burrow Gn, Phillips D, Bardin Cw. Failure Of Gonadotropin Therapy Secondary To Chorionic Gonadotropin-Induced Antibodies. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1988;66(4):862-7.

61. Wilson. Jd. Hypogonadotropic Hypogonadism. Harrison's Principles Of Internal Medicine. 2. 14.Edition Ed1998. P. 1984.

62. Silveira Lfg, Trarbach Eb, Latronico Ac. Genetics Basis For Gnrh-Dependent Pubertal Disorders In Humans. Molecular And Cellular Endocrinology. 2010;324(1-2):30-8.

63. Young J, Metay C, Bouligand J, Tou B, Francou B, Maione L, Et Al. Sema3a Deletion In A Family With Kallmann Syndrome Validates The Role Of Semaphorin 3a In Human Puberty And Olfactory System Development. Hum Reprod. 2012;27(5):1460-5.

64. Semple Rk, Topaloglu Ak. The Recent Genetics Of Hypogonadotrophic Hypogonadism - Novel Insights And New Questions. Clinical Endocrinology. 2010;72(4):427-35.

65. Topaloglu Ak, Tello Ja, Kotan Ld, Ozbek Mn, Yilmaz Mb, Erdogan S, Et Al. Inactivating Kiss1 Mutation And Hypogonadotropic Hypogonadism. New England Journal Of Medicine. 2012;366(7):629-35.

66. Silveira Lfg, Latronico Ac. Approach To The Patient With Hypogonadotropic Hypogonadism. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(5):1781-8.

67. Lewkowitz-Shpuntoff Hm, Hughes Va, Plummer L, Au Mg, Doty Rl, Seminara Sb, Et Al. Olfactory Phenotypic Spectrum In Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism: Pathophysiological And Genetic Implications. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(1):E136-E44.

68. Zacharin M, Sabin Ma, Nair Vv, Dagabdhao P. Addition Of Recombinant Follicle-Stimulating Hormone To Human Chorionic Gonadotropin Treatment In Adolescents And Young Adults With Hypogonadotropic Hypogonadism Promotes Normal Testicular Growth And May Promote Early Spermatogenesis. Fertility And Sterility. 2012;98(4):836-42.

69. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes Fj, Hughes Va, Et Al. Reversal Of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. New England Journal Of Medicine. 2007;357(9):863-73.

70. Bhasin S, Cunningham Gr, Hayes Fj, Matsumoto Am, Snyder Pj, Swerdloff Rs, Et Al. Testosterone Therapy In Men With Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(6):2536-59.

71. Delemarre Em, Felius B, Delemarre-Van De Waal Ha. Inducing Puberty. Eur J Endocrinol. 2008;159:S9-S15.

72. Segal Ty, Mehta A, Anazodo A, Hindmarsh Pc, Dattani Mt. Role Of Gonadotropin-Releasing Hormone And Human Chorionic Gonadotropin Stimulation Tests In Differentiating Patients With Hypogonadotropic Hypogonadism From Those With Constitutional Delay Of Growth And Puberty. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(3):780-5.

73. Buchter D, Behre Hm, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile Gnrh Or Human Chorionic Gonadotropin Human Menopausal Gonadotropin As Effective Treatment For Men With Hypogonadotropic Hypogonadism: A Review Of 42 Cases. Eur J Endocrinol. 1998;139(3):298-303.

74. Liu L, Banks Sm, Barnes Km, Sherins Rj. 2-Year Comparison Of Testicular Responses To Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone And Exogenous Gonadotropins From The Inception Of Therapy In Men With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1988;67(6):1140-5.

75. Bouloux P, Warne Dw, Loumaye E, Infertility Fshsgm. Efficacy And Safety Of Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone In Men With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism. Fertility And Sterility. 2002;77(2):270-3.

76. Farshchi H, Shahnazi A, Azizi F. Effects Of Testosterone And Gonadotropin Therapy In Men With Hypogonadotropic Hypogonadism. Int J Endocrinol Metab. 2009:242-7.

77. Bouloux Pmg, Nieschlag E, Burger Hg, Skakkebaek Ne, Wu Fcw, Handelsman Dj, Et Al. 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. 2003;24(4):604-11.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü
Üroloji Anabilim Dalı

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Son On Yılda Kliniğimizde Takip Edilen Hipogonadotropik Hipogonadizm Olgularının Gözden Geçirilmesi

Dr. Fatih Kürşat YILMAZEL

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 25.11.2008
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 18.03.2014
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 18.03.2014
Tez Danışmanı : Prof. Dr. İsa ÖZBEY
Jüri üyesi : Prof. Dr. Güray OKYAR
Jüri üyesi : Prof .Dr. Azam DEMİREL
Jüri üyesi : Prof. Dr. İsa ÖZBEY
Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD
Jüri üyesi : Doç. Dr. Habib BİLEN

Prof. Dr. Güray OKYAR
Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

MART-2014
ERZURUM