



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**NON-OBSTRÜKTİF AZOSPERMİLİ HASTALARDA MİKROSKOBİK
TESTİKÜLER SPERM EKSTRAKSİYONU OPERASYONU ÖNCESİ
SPERM BULMA İHTİMALİNİ ETKİLEYEN PARAMETRELER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yalçın KIZILKAN

ANKARA, 2015



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**NON-OBSTRÜKTİF AZOSPERMİLİ HASTALARDA MİKROSKOBİK
TESTİKÜLER SPERM EKSTRAKSİYONU OPERASYONU ÖNCESİ
SPERM BULMA İHTİMALİNİ ETKİLEYEN PARAMETRELER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yalçın KIZILKAN

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Tahsin TURUNÇ

ANKARA, 2015

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğimin en önemli kademelerinden biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Önümde zorlu bir süreç ve tecrübe etmem gereken çok uzun bir yol olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık eğitimim süresince gerek etik gerekse mesleki tecrübelerini örnek aldığım, hayata bakış açılarıyla bizlere yön veren başta bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Hakan Özkardeş olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ç. Levent Peşkirçioğlu, Sayın Prof. Dr. M. İlteriş Tekin, Sayın Prof. Dr. Y. Cem Aygün, Sayın Doç. Dr. Ayhan Dirim, Sayın Yrd. Doç. Dr. A. İbrahim Oğuzülgen'e,

Çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren değerli hocam Sayın Doç. Dr. Tahsin Turunç'a,

Rotasyonlarım sırasında eğitimimde büyük katkıları olan Adana ve Konya Başkent Hastanesi'ndeki değerli hocalarıma,

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, hem iyi hem kötü anlarımda her zaman yanımda olan kardeşlerim Dr. Kağan T. Akbaba, Dr. Erhan Şen ve Dr. M. Berkan Duran'a,

Bugünlere gelmemde başrol sahibi olan babam Bülent Kızıllıkan, annem Hatice Güler Kızıllıkan ve ablam Aysel Karaahmetli'ye,

Sonsuz desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Melis Pehlivan Türk Kızıllıkan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmada, infertilite nedeniyle başvuran ve tetkiklerinde non-obstrüktif azospermi (NOA) saptanan hastalarda mikroskobik testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE) operasyonu sonuçlarına etki etme ihtimali olan parametrelerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji Kliniğinde 2003 ile 2014 yılları arasında mikro-TESE yapılan 860 NOA hastasının verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, infertilite süresi, varikosektomi öyküsü, orşiopeksi öyküsü, herniorrafi öyküsü, soliter testis varlığı, sigara kullanımı, daha önceki testis biyopsisi sonucu, orşit öyküsü, son üç ayda insan koriyonik gonadotropin kullanımı, inmemiş veya retraktıl testis varlığı, varikozel varlığı, testis volümü, serum folikül stimulan hormon, lüteinizan hormon ve testosteron düzeyi, Klinefelter sendromu varlığı, Y kromozom mikrolezyon varlığı sonuçlarının mikro-TESE operasyonunda sperm bulunmasına etkisi araştırılmıştır. Mikro-TESE operasyonu yapılan tüm NOA hastalarında sperm bulma oranı %45.8'dir. Multivaryans analizi, daha önce yapılmış testis biyopsisinde sperm bulunmasının (OR= 15.3; p< 0.001), varikosektomi varlığının (OR= 1.5; p= 0.041) ve daha yüksek testis volümlerinin (OR= 1.08; p= 0.02) pozitif prediktif parametreler olduğunu göstermiştir. Testis volümü için kestirim değeri 11 mL olarak saptanmıştır (AUC= 0.641; p< 0.001).

Bu çalışma bilindiği kadarıyla, NOA hastalarına yapılan mikro-TESE operasyonunda sperm bulunmasına etkisi olduğu düşünülen en fazla parametreyi değerlendiren, en geniş serili çalışmadır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların mikro-TESE operasyonu öncesi sperm bulma ihtimalini etkileyebilecek parametreler konusunda bilgilendirici olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Non-obstrüktif azospermi, mikro-TESE, testiküler sperm ekstraksiyonu, sperm bulunma ihtimali

ABSTRACT

Parameters affecting sperm retrieval rates of microscopic testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermic patients

This study aimed to evaluate parameters that may have an effect on sperm retrieval rates with microscopic testicular sperm extraction (micro-TESE) in patients with infertility and diagnosed to have non-obstructive azoospermia (NOA).

Data of 860 NOA patients who underwent micro-TESE procedures between years 2003 and 2014 at Başkent University Adana Practice and Research Center were reviewed, retrospectively. The impact of age, duration of infertility, history of varicocelectomy, history of orchiopexy, history of herniorrhaphy, presence of solitary testis, smoking, result of previous testicular biopsy, history of orchitis, human chorionic gonadotropin use history in the last 3 months, presence of undescended or retractile testis, presence of varicocele, testicular volume, serum levels of follicle stimulating and luteinizing hormones and testosterone, presence of Klinefelter's syndrome and presence of Y chromosome microdeletion on sperm retrieval rates with micro-TESE was investigated.

The overall sperm retrieval rate with micro-TESE in NOA patients was 45.8%. Multivariant analysis showed that presence of spermatozoa in a previous testicular biopsy (OR= 15.3; $p < 0.001$), presence of previous varicocelectomy (OR= 1.5; $p = 0.041$) and higher testicular volumes (OR= 1.08; $p = 0.02$) were positive predictive parameters for sperm retrieval. Cutoff value for testicular volume was estimated as 11 mL (AUC= 0.641; $p < 0.001$).

To our knowledge this study evaluated the impact of largest number of parameters on sperm retrieval rates with micro-TESE in the largest series of NOA patients. The results appear conclusive in predicting the probability of sperm retrieval in NOA patients scheduled for micro-TESE procedure.

Key words: Non-obstructive azoospermia, micro-TESE, testicular sperm extraction, sperm retrieval rate

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür	iii
Özet	iv
İngilizce Özet	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar Dizini	viii
Tablo Dizini	ix
Şekil Dizini	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anamnez	5
2.2. Erkek Genital Sistem Muayenesi	7
2.2.1. Skrotum	7
2.2.2. Testis	8
2.2.3. Epididimis	10
2.2.4. Duktus Deferens	10
2.2.5. Vezikula (Glandula) Seminalis	11
2.2.6. Prostat	11
2.3. Fizik Muayene	11

2.4. Laboratuvar Değerlendirmesi	12
2.4.1. Semen Analizi	12
2.4.2. Hormonal Testler	15
2.5. Radyolojik Tetkikler	17
2.5.1. Transrektal Ultrasonografi	17
2.5.2. Skrotal ve Abdominal Ultrasonografi	17
2.5.3. Vazografi	17
2.6. Genetik İncelemeler	17
2.7. Yardımcı Üreme Teknikleri	19
2.7.1. Yapay İnseminasyon	19
2.7.2. İn vitro Fertilizasyon /İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu	19
2.8. Azospermik Hastaya Yaklaşım	20
2.8.1. Cerrahi Sperm Elde Etme Teknikleri	21
2.8.2. Non-obstrüktif Azospermik hastalarda Testiküler Sperm ekstraksiyonu operasyonu öncesinde sperm bulma oranını etkilediği düşünölen faktörler	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR DİZİNİ

AZF: Azospermik Faktör

FSH: Folikül Stimulan Hormon

hCG: İnsan Koriyonik Gonadotropin

ICSI: İntra Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu

IVF: In vitro fertilizasyon

GA: Güven Aralığı

LH: Lüteinizan hormon

LR: Lojistik regresyon

Mikro-TESE: Mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu

NOA: Non-obstrüktif azospermi

OAT: Oligo-Asteno-Teratospermi

OR: Odds Ratio

TESE: Testiküler sperm ekstraksiyonu

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Erkek infertilitesi nedenleri ve ilişkili faktörler-1	3
Tablo 2: Erkek infertilitesi nedenleri ve ilişkili faktörler-2	4
Tablo 3: WHO 2010 sınıflamasına göre semen analizi değerleri	14
Tablo 4: Farklı tanılarda endokrin test sonuçları	16
Tablo 5: Mikro-TESE ile sperm elde etme oranları	25
Tablo 6: Non-obstrüktif azospermi saptanan ve mikro-TESE operasyonu yapılan hastaların tanımlayıcı verileri-1	33
Tablo 7: Non-obstrüktif azospermi saptanan ve mikro-TESE operasyonu yapılan hastaların tanımlayıcı verileri-2	34
Tablo 8: Non-obstrüktif azospermi saptanan ve mikro-TESE operasyonu yapılan hastaların tanımlayıcı verileri-3	35
Tablo 9: Non-obstrüktif azospermi saptanan ve mikro-TESE operasyonu yapılan hastaların tanımlayıcı verileri-4	36
Tablo 10: Non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda mikro-TESE sonucu sperm bulunma verileri ile sperm bulunmasına etki etmesi öngörülen parametrelerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılması	37
Tablo 11: Non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda mikro-TESE sonucu sperm bulunma verileri ile sperm bulunmasına etki etmesi öngörülen parametrelerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılması	38

Tablo 12: Non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda mikro-TESE sonucu sperm bulunma verileri ile sperm bulunmasına etki etmesi öngörülen parametrelerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılması (testis biyopsi parametresi çıkarıldıktan sonra)	39
Tablo 13: Testis volümü ve sperm ekstraksiyonu arasındaki kestirim değerleri	41
Tablo 14: Mikro-TESE sonuçlarının patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılması	42

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Skrotum ve testis anatomisi	8
Şekil 2: Testis anatomisi	10
Şekil 3: Mikro-TESE operasyonundaki insizyonun şematik çizimi ve derin parankimal dokuya ulaşılabilirliğin gösterilmesi	24
Şekil 4: Mikro-TESE operasyonu esnasında saptanan dilate-sarı renkli, sperm olması muhtemel tübüllerin bulunması ve toplanması	29
Şekil 5: Mikro-TESE operasyonu aşamaları	30
Şekil 6: Sperm Ekstraksiyon Oranı ve Testis Volümü Arasında Yapılan ROC Eğrisi	40

1.GİRİŞ

İnfertilite, cinsel aktif bir çiftin bir yıl korunmasız ilişkiye rağmen kendiliğinden gebelik elde edememe durumu olarak tanımlanmaktadır (1). Çiftlerin % 15'inde ilk bir yıl içerisinde bu durum görülmekte ve çiftler tedavi yollarını araştırmaya başlamaktadırlar (2, 3). Çocuksuz çiftlerin % 50'sinde bozulmuş semen parametreleri ile birlikte erkek ilişkili etmenler söz konusudur (1). İnfertil erkeklerin %30'unda infertiliteye yol açacak herhangi bir neden bulunamamaktadır. İdiyopatik erkek infertilitesi olarak adlandırılan bu duruma kronik stres, çevresel kirlenmeye bağlı endokrin bozukluklar, oksidatif stres ve genetik bozukluklar gibi çeşitli etmenlerin neden olabileceği düşünülmektedir (4).

Azospermi, ejakülatta hiç sperm bulunmaması anlamına gelmektedir. Erkeklerin %1'inde, infertilite yakınması olanların ise %10-15'inde azospermi görülmektedir. Non-obstrüktif azospermi (NOA) ise gelişimini tamamlamış spermin testislerde çok az miktarda bulunması ya da hiç üretilmemesi nedeniyle ejakülatta spermatozoa yokluğu olarak tanımlanmaktadır (5-7). Non-obstrüktif azospermi nedenleri arasında anorşi, edinsel testis travması, testis torsiyonu, inmemiş testis, Klinefelter sendromu, germ hücre aplazisi, fokal hipospermatogenez, matürasyon arresti, orşit, radyasyon, sıcaklık artışı, gonadotoksik ajanlar, siroz, böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklar, testis tümörleri, varikosel, testis kanlanması bozabilecek cerrahi girişimler ve idiyopatik nedenler yer almaktadır (8). Non-obstrüktif azospermi olgularında testislerde spermatogenezin devam ettiği küçük odaklar gösterilerek bu odaklardan matür sperm hücreleri elde edilebilmektedir. Bu yöntem testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) olarak adlandırılmaktadır ve bu yöntem ile elde edilen hücreler intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda (ICSI) kullanılarak sağlıklı gebelikler sağlanabilmektedir (9). Günümüzde TESE yöntemi, sperm bulma ihtimalinin daha fazla olduğu mikroskobik yöntemle (mikro-TESE) yapılmaktadır (10).

Non-obstrüktif azospermi hastalarında TESE öncesinde testislerde spermatozoa olup olmadığını gösterecek herhangi bir klinik test yoktur; ancak sperm bulma oranını etkilediği düşünülen bazı ölçütler bulunmaktadır. Bu ölçütlerden başlıcaları daha önce yapılan testis biyopsisinin sonucu, serum inhibin-B düzeyi, serum folikül stimulan hormon (FSH) düzeyi ve testis volümüdür. Bu çalışmada, NOA hastalarında mikroskobik testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE) ile sperm bulma ihtimalini etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Erkek infertilitesi, konjenital veya edinilmiş ürogenital anomaliler, malignensiler, ürogenital enfeksiyonlar, skrotumda sıcaklık artışına neden olan durumlar (varikozel), endokrin bozukluklar, genetik anomaliler ve immünolojik faktörlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Etyolojisi belli olmayan ve idiyopatik erkek infertilitesi olarak adlandırılan grup, infertil erkek hastalarda yüzde 30'luk bir paya sahiptir. İdiyopatik erkek infertilitesine bazı faktörlerin neden olabileceği düşünülmüştür. Bunların içinde kronik stres, çevresel kirlenmeye bağlı endokrin bozukluklar, oksidatif stres ve genetik bozukluklar sayılabilir (4). İdiyopatik infertilitesi olan erkeklerde, infertiliteye neden olabilecek herhangi bir hastalık öyküsü veya hormonal bozukluk olmamasına rağmen semen analizlerinde bozukluklar bulunmaktadır. Bunlar, sperm sayısında azalma (oligospermi), sperm motilitesinde azalma (astenospermi) ve anormal sperm (teratospermi) formlarıdır. Bu sperm anormallikleri genelde birlikte görülür ve bu durum oligo-asteno-teratospermi (OAT) sendromu olarak adlandırılır (4). Erkek infertilitesine neden olan faktörler Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Tablo 1: Erkek infertilitesi nedenleri ve ilişkili faktörler-1 (3, 4).

Tanımlar	Hasta (%)
Hepsi	100
Sık görülen nedenler	42.6
İnmemiş testis	8.4
Varikosel	14.8
Antisperm antikorlar	3.9
Testis tümörü	1.2
Diğerleri	5.0
İdiyopatik infertilite	30.0
Hipogonadizm	10.1
Klinefelter sendromu (47,XXY)	2.6
XX erkek	0.1
Primer hipogonadizm	2.3
Sekonder hipogonadizm	1.6
Kallman sendromu	0.3
İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm	0.4
Hipofiz cerrahisi sonrasında rezidü	< 0.1
Diğerleri	0.8
Geç başlangıçlı hipogonadizm	2.2
Yapısal puberte gecikmesi	1.4

Tablo 2: Erkek infertilitesi nedenleri ve ilişkili faktörler-2 (3, 4).

Tanımlar	Hasta (%)
Hepsi	100
Sistemik hastalıklar	2.2
Malign hastalıklar	7.8
Testis tümörü	5.0
Lenfoma	1.5
Lösemi	0.7
Sarkom	0.6
Ereksiyon/Ejakülasyon bozuklukları	2.4
Obstrüksiyon	2.2
Vazektomi	0.9
Kistik fibrozis	0.5
Diğerleri	0.8

Erkek infertilitesinde infertilite süresi, primer veya sekonder infertilite, semen analiz sonuçları ve kadın partnerin yaşı ile fertilitte durumları prognozu etkileyen sebepler arasındadır (11). Yirmi beş yaşına göre, 35 yaşında olan bir kadının fertilitte potansiyeli %50'ye inerken, 38 yaşında %25'e ve 40 yaşından sonra ise %5'in altına düşmektedir (12). İnfertilite, korunmasız ilişkiye rağmen 1 yıl süre sonunda çocuk sahibi olamama olarak tanımlansa bile bilateral inmemiş testis hikayesi olan ve eşinin yaşı 35 yaş üzeri olan çiftlerde 1 yıllık süre beklenmeden infertilite etyolojisini araştırmaya yönelik tetkikler yapılarak tedavi yolları belirlenmelidir (13).

İnfertilite değerlendirilmesi öncelikle detaylı anamnez, fizik muayene ve temel laboratuvar testlerini içerir şekilde noninvaziv ve maliyet koruyucu olmalıdır. Gerektiğinde ileri semen analizleri, hormonal, genetik, endokrinolojik ve radyolojik tetkiklerden yararlanılabilmektedir. Erkek infertilitesi değerlendirilirken kadın faktörü de mutlaka gözönünde bulundurulmalı ve temel infertilite testleri mutlaka yapılmalıdır (14).

2.1. ANAMNEZ

Spermatogenezin yaklaşık 64 günlük siklusu olduğu ve epididimlerden geçiş zamanı olarak da buna 5-10 gün eklendiğinde bu sürecin yaklaşık 74 gün olduğu gösterilmiştir (14). Semen analizinden iki-üç ay önce geçirilmiş ateşli hastalık ya da ilaç kullanımının yaratacağı olumsuz etkileri ekarte etmek ve daha sağlıklı bilgi edinmek için testin üç ay sonra tekrarlanması önerilmektedir. İnfertil hastanın ilk muayenesinde, infertilitenin primer mi sekonder mi olduğu, infertilite süresi, önceki infertilite tedavileri ve sonuçları, erektil disfonksiyon, lubrikan kullanımı, ejakülasyon bozukluğu olup olmadığı, ilişki sıklığı ve zamanı, inmemiş/retraktıl testis öyküsü, puberte başlangıcı, testis torsiyonu veya testis travması, orta hat defektleri varlığı, diabetes mellitus, multipl skleroz gibi sistemik hastalıklar, üriner enfeksiyon, cinsel yolla geçen hastalıkların varlığı, epididimit/orşit öyküsü, tüberküloz, ateşli hastalık öyküsü, böbrek yetmezliği, kanser, kemoterapi, radyoterapi öyküsü, orşiopeksi, retroperitoneal/pelvik cerrahi varlığı, vazektomi, mesane boynu/prostat cerrahisi öyküsü, sistemik yan etkili ilaçlar, gonadotoksin maruziyeti (ağır metal, peptisidler), radyasyona maruziyet, sigara, alkol alışkanlıkları, ailede infertilite, kistik fibrozis, androjen reseptör yetmezliği konuları detaylı şekilde sorgulanmalıdır (13-18).

Cinsel ilişkinin zamanı ve sıklığı sorgulaması basit ancak önemli bir detaydır. Servikal mukus uygun olduğunda spermatozoa kadın genital sistem içerisinde 2-5 gün süre ile canlı kalabilmektedir (19). Canlı spermin oosite ulaşmasını sağlamak amacıyla siklus ortasındaki tahmini lüteinizan hormon (LH) piki zamanı yakınlarında iki günde bir cinsel ilişki önerilmektedir. Cinsel ilişki sıklığının fazla olması epididim içerisinde spermin yeteri kadar depolanamamasına neden olur. Bunun yanı sıra çok seyrek cinsel ilişki de potansiyel fertilizasyon zamanının kaçırılmasına neden olabilir (20).

Çiftler tarafından sık kullanılan vajinal lubrikanlar spermisid etkili olabileceği için mümkünse hiç kullanılmamaları, kullanılacaksa minimal spermisid etkili olanların tercih edilmesi önerilmektedir. Nispeten az spermisid etkili olanlar çiğ yumurta beyazı, sebze yağı ve *Pre-seed* dir (21-23).

Çocukluk çağı hastalıklarından inmemiş testis, testis travması, testis torsiyonu ve puberte sonrası geçirilen kabakulak sorgulanmalıdır. Puberte sonrasında geçirilen kabakulak unilateral ya da bilateral orşite neden olarak testiküler hasara neden olabilir. Puberte öncesinde geçirilen kabakulağın fertiliteye etkisi saptanmamıştır. Testis torsiyonu ve travmasının testis atrofisinin yanı sıra anti-sperm antikorların oluşumuna neden olarak sperm motilitesine olumsuz etki gösterdiği görülmüştür (24-26). Gecikmiş puberte yaşına eşlik eden anozmi varlığında primer hipogonadotropik hipogonadizm ya da Kallmann sendromu düşünülür. Erken puberte ise konjenital adrenal hiperplaziye sekonder olabilir.

Geçirilmiş skrotal, inguinal ya da retroperitoneal cerrahiler obstrüksiyona ya da emisyon/ejakülasyon sıkıntılarına neden olabilirler. Testis kanserinde yapılan retroperitoneal lenfadenektomi sonrasında sempatik sinir hasarına bağlı anejakülasyon veya retrograt ejakülasyon görülebilmektedir (27). Mesane boynu cerrahisi veya prostatektomiler mesane boynu yetersizliğine neden olarak retrograt ejakülasyona neden olabilmektedir. Fıtık onarımı sırasında kullanılan yamalar vaz deferenste tıkanıklığa yol açabilmektedir (28).

Diabetes mellitus, multipl skleroz, spinal kord yaralanmaları gibi sistemik hastalıklar ejakülasyon bozukluğuna ve erektil disfonksiyona neden olabilmektedir (29). Hipotiroidizmi ve hipertiroidizmi olan hastalarda hem steroid hormon metabolizması hem de sperm kalitesi etkilenebilmektedir (30). Hodgkin lenfoma hastalığı, testiküler germ hücreli tümör gibi spesifik maligniteler ciddi gonadotoksik etki oluşturabilir. Diğer neoplazmlar ise hormonal dengesizlik ve immünolojik faktörler nedeniyle spermatogenezde bozukluklara neden olabilmektedir (31, 32). Testis tümörleri hem parankimi hasarlayarak hem de lokal olarak parakrin faktörlerin salgılanması ile skrotum içi sıcaklık artışına yol açarak spermatogenezi bozabilir. Ayrıca radyoterapi ve kemoterapi germ hücreleri üzerine etki göstererek spermatogenezi bozabilirler (33, 34).

İnfertilite anamnezinde, ilaçlar, madde bağımlılığı, çevresel ajanlara maruziyet sorgulanmalıdır. Eritromisin, nitrofurantoin, tetrasiklin ve gentamisinli antibiyotikler doğrudan gonadotoksik etki gösterir. Spironolakton, ketokonazol ve simetidin ise androjen yapımını inhibe eder. Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan sulfasalazin sperm sayısında ve motilitesinde azalmaya

yol açabilir (35). Hipertansiyon ve benign prostat hiperplazinde kullanılan alfa blokörler retrograd ejakülasyona neden olabilmektedir. Ayrıca yine benign prostat hiperplazisinde kullanılan 5-alfa redüktaz inhibitörleri dihidrotestosteron oluşumunu engelleyerek semen volümünde azalma, erektil disfonksiyon ve ejakülasyon bozukluklarına neden olabilmektedir (36). Psikiyatride kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörleri, monoamin oksidaz inhibitörleri, fenotiyazinler ve lityum gibi ilaçlar hormonal dengesizliklere, ejakülasyon/ereksiyon fonksiyon bozukluklarına ve libido kaybına neden olabilmektedir. Dışarıdan alınan testosteron ve steroidler spermatogenez üzerine en fazla olumsuz etkileri olan ajanlardandır. Bu ilaçların alınması hipogonadotropik hipogonadizme yol açabilir ve kalıcı veya geçici azospermi gelişebilir. Marihuana, kokain kullanımı sonrasında jinekomasti, testosteronda düşüklük, semen analizinde bozukluklar gözlenebilir (37, 38). Sigara kullanımı sperm konsantrasyonunu, canlılığını, motilitesini ve morfolojisini etkiler. Ayrıca spermin penetrasyon potansiyelini düşürerek fertilitiyi olumsuz etkiler (39-42). Prostatit ve üretrit gibi enfeksiyöz nedenler semen parametrelerinde bozulma, sperm deoksiribo-nükleik asit fragmantasyonunda artış ve fertilitede azalmaya neden olabilir (43). Sarkoidoz, tüberküloz gibi granümatöz hastalıklar epididimal obstrüksiyona sekonder infertiliteye neden olabilir (14, 44).

Anamnez alırken kadın fertilitesi de sorgulanmalıdır. İleri yaş, endometriyozis, enfeksiyöz etkenler, menstrüel siklus bozuklukları risk faktörleri arasındadır. Fertilitate potansiyeli kadınlarda 35 yaşından sonra ciddi olarak düşer ve 40 yaşından sonra yüzde 5 düzeyine iner (14).

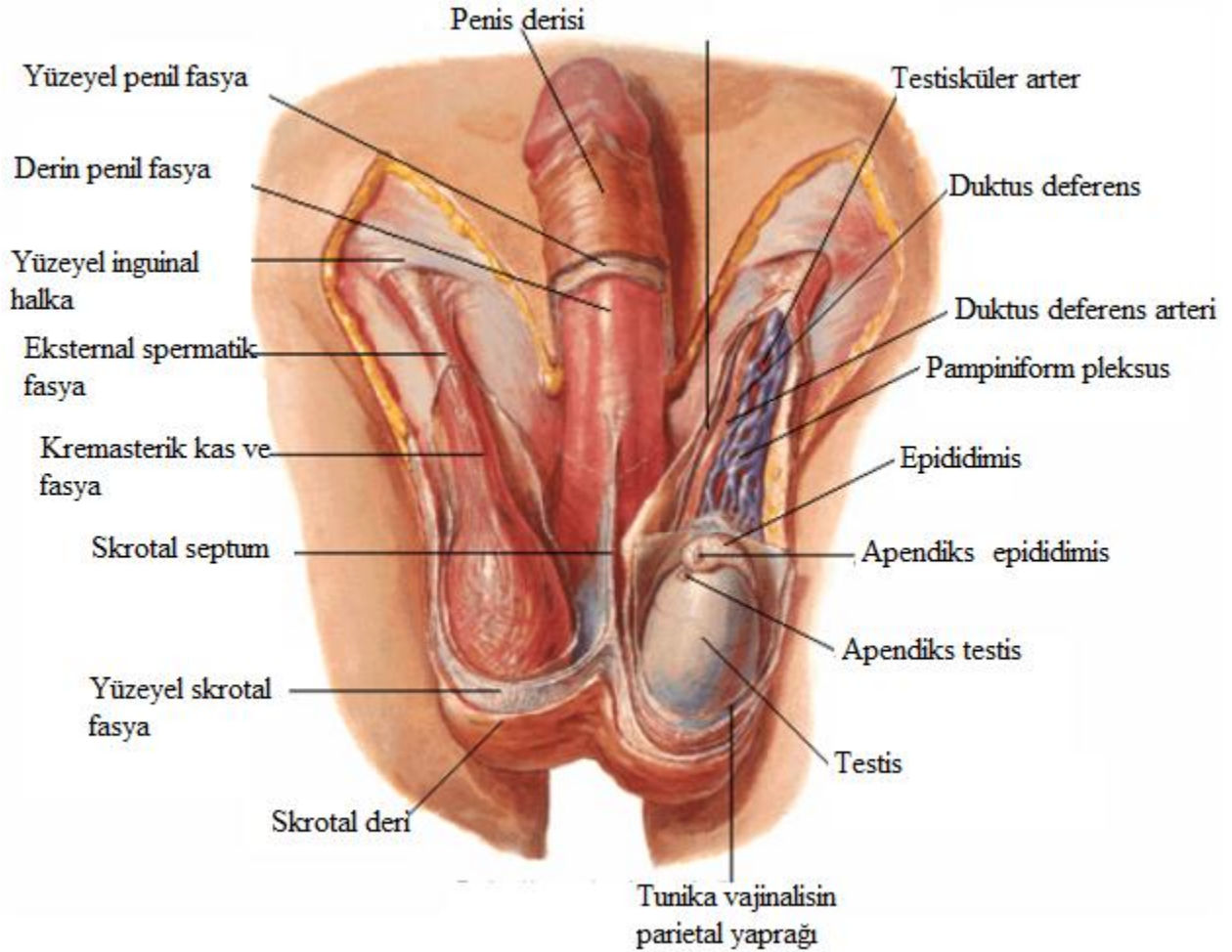
2.2. ERKEK GENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ

2.2.1. Skrotum

Testis ile funikulus spermatikusun alt kısmını içine alan, deri ve fibromusküler yapıda bir torbadır. Skrotumu dıştan ikiye ayıran deri kabarıntısına *raphe scroti* adı verilir. Sol funikulus spermatikusun sağa göre daha uzun olmasından dolayı skrotumun sol yarımı sağa göre daha aşağıda yer alır. Skrotum dıştan içeri doğru, deri (kutis skroti), tunika dartos, fasya spermatika eksterna, fasya kremasterika ve bu fasyanın sardığı musculus kremasterika, fasya spermatika interna ve tunika vajinalis tabakalarından oluşur (Şekil 1).

Derinin iç kısmında bulunan tunika dartos, düz kas liflerinin (muskulus dartos) oluşturduğu tabakadır. Bu kas tabakasının deriye tutunmasından dolayı kasılması ile skrotum büzüşür. Bu olay spermatogenezis için sıcaklık düzenlenmesi açısından çok önemlidir.

Skrotum, arteria pudenda internanın, arteria pudenda eksterna ve arteria epigastrika inferiorun dalları tarafından beslenir ve aynı isimli venler ile venöz drenaj sağlanır (45).



Şekil 1: Skrotum ve testis anatomisi (Netter, FH. İnsan Anatomisi Atlası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2002.)

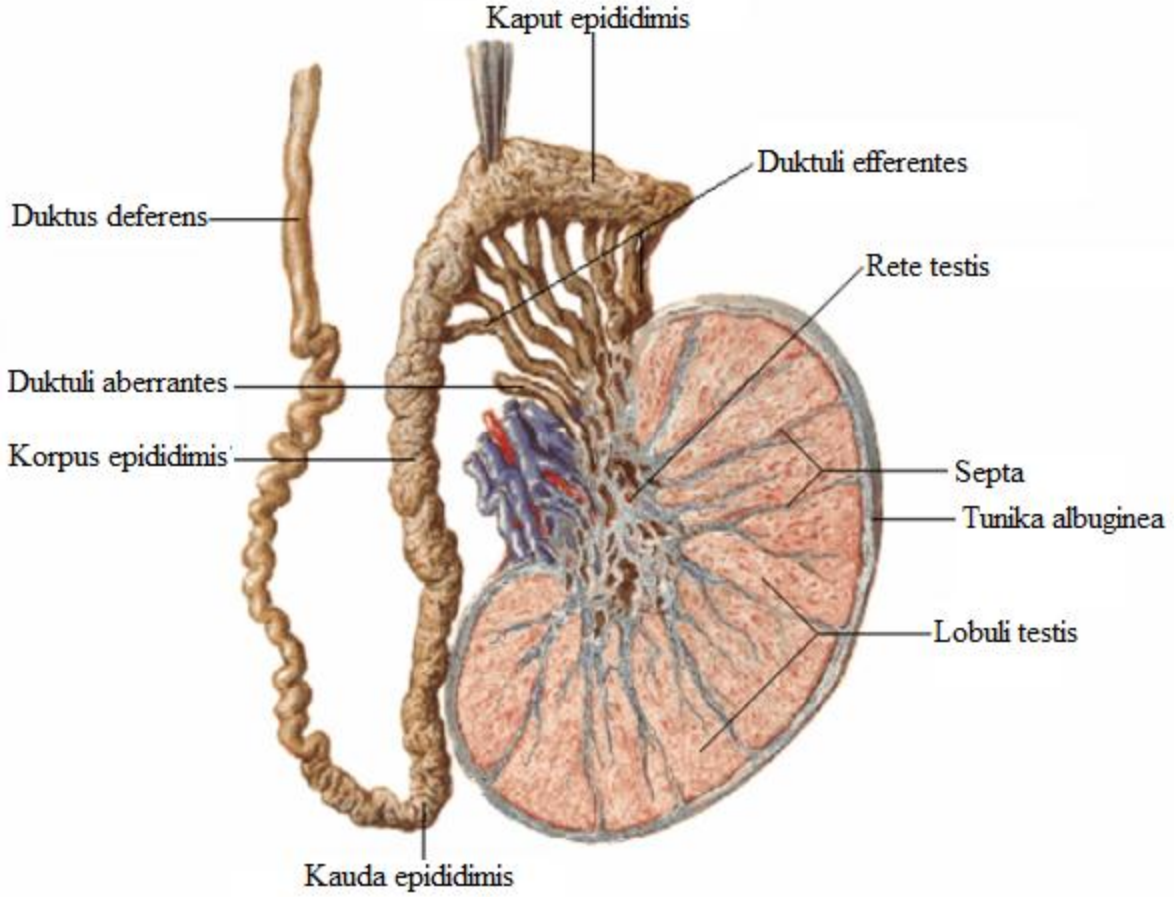
2.2.2. Testis

Testisler skrotum içerisinde yer alırlar. Testisler funikulus spermatikus aracılığıyla skrotum içinde asılı durmaktadırlar. Her biri yaklaşık 10-14 g ağırlığındadır. Testislerin üst ucunda paramezonefrik kanal artığı olan appendiks testis adı verilen küçük yassı bir yapı bulunur. Testislerin posterolaterallerinde epididimisler yer alır (Şekil 1).

Testisler fetal hayatta karın boşluğu içerisinde fasya transversalis ve periton arasında gelişir. Doğumdan önce inguinal kanaldan geçerek skrotum içine iner. Fetal hayatta testis ile skrotum iç yüzü arasında uzanan gubernakulum testis adı verilen fibröz bir yapı bulunur. Bu yapı testisin skrotuma inmesine aracılık etmektedir (45).

Tunika vajinalis dışında testisleri saran iki tabaka daha bulunmaktadır bunlar dıştan iç doğru tunika albuginea ve tunika vaskülozadır. Tunika albuginea; testisleri örten kalın, fibröz bir tabakadır. Elastikiyeti ve genişleme özelliği olmayan bu tabaka arka taraftan testis içine sokularak testis içerisinde vertikal bir bölme oluşturur. Bu bölmeye mediastinum testis adı verilir. Mediastinum testisin uzantıları olan septula testisler ve onların oluşturduğu koni biçiminde lobuli testisler içinde seminifer tübüller bulunmaktadır. Bütün lobuluslardan gelen uzantılar mediastinuma sokulur ve burada rete testis denilen ağı oluşturur (Şekil 2). Lobuli testislerde yapılan spermler rete testisten duktuli efferentes testis aracılığı ile epididimise gelir (45).

Testisler aorta abdominalisin dalları olan arteria testikularisler tarafından beslenmektedirler. Her testisin arka tarafından çıkan küçük venler birleşerek pleksus pampiniformis adı verilen venöz ağı oluşturur. Bu pleksus, funikulus spermatikus içerisinden yükselir ve buradan inguinal kanal içerisinden geçerek testiküler venleri oluşturur. Sol testiküler ven renal vene, sağ testiküler ven ise vena kavaya dökülür (45).



Şekil 2: Testis anatomisi (Netter, FH. İnsan Anatomisi Atlası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2002.)

2.2.3. Epididimisi

Spermler için bir depo görevi gören epididimisi kaput, korpus ve kauda olmak üzere üç kısmı vardır. Kaput epididimisi üstünde bulunan Wolf kanal artığı appendiks epididimisi bulunmaktadır. Testisten çıkan duktuli efferentes testis kaput epididimisi olarak devam eder (45).

2.2.4. Duktus Deferens

Spermleri ileten kanal sisteminin kauda epididimisten sonra gelen kısmıdır. Funikulus spermatikus içerisinde yukarı yükselir. Mesanenin arkasında üreteri çaprazlayarak vezikula seminalisin kanalı olan duktus ekskretorius ile birleşerek duktus ejakulatoryusu oluşturur (45).

2.2.5. Veziküla (Glandula) Seminalis

Mesenenin arka alt yüzü ile rektum arasında bulunan 5 cm'lik bir çift organdır. Duktus ekskretoryus adı verilen kanalları duktus deferens ile birleşir ve duktus ejakulatoryusları oluşturur. 2 cm uzunluğundaki bu kanal prostatik üretraya açılır (45).

2.2.6. Prostat

Pelvis minörde mesenenin alt tarafında diafragma urogenitalenin üstünde rektumun önünde bulunan fibromüsküler doku içine yerleşmiş glandüler yapılardan oluşan bir organdır. Pubis ile arasında bulunan bağ dokusuna ligamentum puboprostatikum adı verilir. Prostat tübüloalveolar bezlerden ve bu bezlerin arasını dolduran ara dokudan meydana gelir. Prostat salgısı hafif alkali olmakla birlikte, asit fosfataz, sitrik asit ve fibrinolizin içerir. Prostat, arteria pudenda interna, arteria vesikalis inferior ve arteria rektalis mediadan gelen dallar tarafından beslenir (45).

2.3. FİZİK MUAYENE

İnfertilite nedenlerini ortaya koymak ve gerekli tedavi planını belirlemede fizik muayenenin yeri çok önemlidir. Bazı ipuçlarını yakalamak ve sistemik bir hastalığa sekonder infertilite nedenlerini tespit etmek için öncelikle tam bir sistemik muayene yapılmalıdır. Azalmış vücut kıllanması, temporal kelliğin olmaması, önükoid vücut yapısı, jinekomasti olması gibi fizik muayene bulguları serum testosteron düşüklüğü, östrojen/testosteron oranı bozukluğu, hiperprolaktinemi, adrenal disfonksiyon gibi endokrinopatiler, Klinefelter sendromu gibi genetik sendromları akla getirmelidir. Tiroid fonksiyon bozuklukları da infertiliteye neden olabileceği için olası tiroid nodülleri palpasyonu yapılmalıdır (14, 18).

Sistemik muayenenin ardından genital muayene yapılmalıdır. Genital muayenede penisin anatomik bozuklukları (kurvatür, kordi, hipospadias) ejakülasyon sırasında semenin vajene iletilmesinde aksaklıklara yol açabilmektedir. Testisler soğuk olmayan bir odada hem ayakta hem de supin pozisyonda dikkatlice muayene edilmelidir. Testis kıvamı, boyutu, ve kitle açısından yüzeyi incelenmelidir. İnfertilitenin testis kanseri için risk faktörü olarak gösterilmesinden dolayı testis muayenesi ayrıca önemlidir (46). Orşidometre, çap pergeli ya da ultrasonografik yöntemlerle testis boyutları değerlendirilmelidir. Testis hacminin büyük bölümü sperm yapımında görev aldığından testis volümündeki azalma bozulmuş spermatogeneze işaret edebilir. Normal

erişkin testis boyutları en az 4x3 cm veya 15 mL hacminde olmalıdır (47). Testisten sonra epididimler dikkatlice muayene edilmelidir. Genişlemeler veya endürasyona dikkat edilmelidir. Epididimdeki granülatöz değişiklikler tüberküloz, sarkoidoz veya Bacillus Calmette-Guerin tedavisi ile ilişkili olabilir. Epididimde palpe edilen genellikle küçük lezyonlar spermatoseldir. Obstrüksiyona sıklıkla yol açmazlar (14).

Spermatik kord muayenesi hem supin pozisyonda hem de ayakta yapılmalıdır. Spermatik kord içindeki pleksus pampiniformisin genişlemesi varikozel olarak adlandırılır. Varikozel normal erkeklerin %15'inde, primer infertil erkeklerin % 19-41'inde, sekonder infertil erkeklerin ise %81'inde görülür. Varikozel sol tarafta daha sık görülür. Sağ tarafta görülen unilateral varikozelin veya supin pozisyonda dekomprese olmayan varikozel retroperitoneal kitle ve vena kava patolojilerini akla getirilmelidir (48). Vaz deferenslerin bilateral varlığı palpe edilerek ortaya konmalıdır. Müller kanal kistlerinin belirlenmesinde ve akut prostatitte rektal muayene yardımcı olabilir. Muayenede endürasyon ve hassasiyet prostatiti düşündürür. Normalde palpe edilemeyen seminal veziküller olası bir obstrüksiyonda belirgin hale gelebilir (14). Önceki operasyonlara ait skar izleri not edilmelidir (18).

2.4. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ

2.4.1. Semen Analizi

Semen analizi infertilite ile başvuran bir erkekte temel testlerden birisidir. Semen analizi spermatozoanın, seminal plazmanın ve sperm dışı hücrelerin durumu da dahil birçok faktörü değerlendirmede anahtar role sahip bir tanısal testtir.

Semen analizi öncesinde 2-7 günlük bir cinsel perhiz süresi gerekmektedir ve en az iki semen analizi yapılması gerekmektedir. Bu iki semen analizi arasında da en az 7 günlük bir zaman dilimi olmalıdır. Lubrikan maddeler veya koitus interruptus semen toplamak için önerilmeyen yöntemlerdir. Glans ve penis ıslak bir kağıt mendille silinmeli, sabun kullanılmamalıdır. Önerilen yöntem hiçbir yabancı maddeyle temas etmeden, masturbasyonla semenin steril bir kaba alınmasıdır. Mutlaka kayganlaştırıcı kullanılmak istenirse glansa temas etmemelidir. Erektile disfonksiyonu veya ejakülasyon bozukluğu olan hastalarda fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri kullanımı gerekebilir. Masturbasyonla sperm verme konusunda sıkıntı yaşayan hastalara verilecek spermisid içermeyen seminal poşlarla cinsel ilişki ile semen verilebilmesi sağlanabilmektedir.

Spinal kord hasarlı ve seviyesi T8 ve üzeri olan hastalarda vibrasyonla stimülasyon uygulanabilir. Rektal proba elektrostimülasyon da ejakülasyon sağlamak için kullanılır ancak özellikle T6 ve üzeri seviyede hasarlı kişilerde mortal seyredebilecek otonomik disrefleksiye neden olabileceği bilinmelidir. Semen örneği alındıktan sonra 1 saat içinde incelenmelidir. İncelemedeki gecikmeler motilitede bozukluklara neden olabilmektedir (14, 49). Semen analizinin normal değerleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü 2010 sınıflamasına göre semen analizi değerleri (3, 50)

Parametreler	Alt limit değerleri
Semen hacmi (mL)	1.5 (1.4-1.7)
Toplam sperm sayısı (10^6 /ejakülat)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10^6 /mL)	15 (12-16)
Toplam motilite (İH + YH)	40 (38-42)
İleri hareketli (İH, %)	32 (31-34)
Canlılık (canlı spermatozoa, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3-4)
Diğer parametreler	
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit (10^6 /ml)	<1
Opsiyonel incelemeler	
MAR test (%)	<50
İmmunobead test (%)	<50
Seminal çinko (μ mol/ejakülat)	≥ 2.4
Seminal fruktoz (μ mol/ejakülat)	≥ 13
Seminal nötral glikozidaz (mU/ejakülat)	≤ 20

İH:İleri hareketli YH:Yerinde hareketli MAR: Karma antiglobulin reaksiyonu

Sperm sayısı 15 milyon/mL'den düşük ise oligospermi, ileri hareketli sperma sayısı < %32 ise astenospermi, normal formlar %4'ün altında ise teratospermi olarak adlandırılır. Bu üç anomali genelde birlikte bulunmaktadır. Azospermisi ve ciddi oligospermisi olan hastalarda genital sistem obstrüksiyonu ve genetik anomali insidansı artmaktadır (3).

2.4.2. Hormonal Testler

Bazı yazarlar tüm infertil hastalarda hipotalamo-hipofizo-gonadal aksın rutin incelemesini önerse de daha çok uygulanan görüş düşük sperm konsantrasyonu (özellikle <10 milyon sperm/mL), bozulmuş seksüel fonksiyon ve testis hacminin anlamlı derecede düşük olması veya jinekomasti gibi endokrinopatiji düşündürecek durumlarda hormonal değerlendirme yapılmasıdır (14). Başlangıç hormonal testler FSH ve serum testosteron düzeyi tayinidir. Gonadotropinler ve testosteron pulsatil bir salınımına sahiptir. Testosteron seviyesi gün içinde fizyolojik bir düşüş gösterdiğinden numunenin sabah alınması önerilmektedir. Folikül stimulan hormon salınımı Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin-B tarafından inhibe edilir. Serum FSH düzeyindeki artış primer testiküler yetmezlik (hipergonadotropik hipogonadizm) gibi spermatogenez bozukluklarına işaret ederken, normal serum FSH spermatogenez bozukluğunu ekarte ettirmez. Başlangıç hormonal değerlendirme için istenmiş olan FSH ve testosteronda bir anormallik varsa serbest ve total serum testosteron düzeylerini içeren testosteron tekrarı, LH ve serum prolaktin düzeyleri ölçümleri istenmelidir. Düşük FSH ve LH düzeyleri, Kallman sendromu gibi hipogonadotropik hipogonadizme yol açan hastalıklara bağlı olabilir. Bu hastalarda tiroid stimulan hormon, adrenokortikotropik hormon ve büyüme hormonu ölçümlerini içeren tam bir hipofizer değerlendirme yapılmalıdır. Maliyeti ve geniş kullanım alanı olmamasından dolayı inhibin-B düzeyleri rutinde çok istenmese de spermatogenez olup olmadığı hakkında FSH düzeyinden daha güvenilir bilgi verebilir (14, 51). Tablo 4'te farklı tanılarda olabilecek hormonal değişiklikler belirtilmiştir.

Tablo 4: Farklı tanılarda endokrin test sonuçları (14)

Tanı	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	Testosteron (ng/dL)
Normal	Normal	Normal	Normal
Obstrüksiyon	Normal	Normal	Normal
Primer testiküler yetmezlikler			
Hipospematogenez	Yüksek	Normal veya Yüksek	Düşük
Germ hücre aplazisi	Yüksek	Normal veya yüksek	Normal veya Düşük
Matürasyon arresti	Normal	Normal	Normal
Klinefelter sendromu	Yüksek	Yüksek	Düşük
Hipogonadotropik hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük

Östrojen fazlalığı klinik olarak jinekomasti, azalmış libido, erektil disfonksiyon ve düşük testosteron düzeyleri ile birliktelik gösterir. Artmış serum östradiol seviyeleri ekzojen alımın yanında adipoz dokuda testosteronun östradiole aromatisasyonuna bağlıdır. Östradiol ayrıca karaciğerde serum serbest testosteron seviyesini düşüren seks hormon bağlayıcı globulin üretimini artırır (52).

Konjenital adrenal hiperplazi hastaları genellikle fertil olmakla birlikte çoğunda artmış androjenlere bağlı hipofizier inhibisyona bağlı testiküler yetmezlik tablosu mevcuttur. Hiper ve hipotiroidizm infertilite ile ilişkili olabilirlerse de subklinik hipotiroidizm semen parametrelerini etkilemez (52).

2.5. RADYOLOJİK TETKİKLER

Radyolojik tetkikler çoğu hastada gerekli olmamakla birlikte tanıya yardımcı olabileceği durumlarda kullanılmalıdır.

2.5.1. Transrektal Ultrasonografi

Prostat, seminal veziküller, vaz deferenslerin ampulları ve ejakülatuar kanal hakkında mükemmel bilgi verir. Transrektal ultrasonografi ejakülatuar duktus obstrüksiyonu şüphesi olan hastalarda kullanılır. Bu hastalar genellikle düşük semen volümlü (< 1 mL) azospermi, asidik pH ve negatif semen fruktozu ile görülür. Seminal vezikül genişliğinin 12-15 mm'nin üzerinde olması veya ejakülatuar kanal çapının 2.3 mm'nin üzerinde olması obstrüksiyon lehinedir (53).

2.5.2. Skrotal ve Abdominal Ultrasonografi

İnfertil erkeklerde primer kullanım amacı varikozel varlığını ortaya koymada muayenede şüphede kalınması ve hastanın vücut yapısından dolayı yaşanan zorluklardır. Valsalva manevrası sırasında venöz reflü görülmesi veya spermatik ven çaplarının 3 mm'den büyük olması varikozel tanısını destekler. Testis tümörleri infertil hastalarda daha sık görülmektedir. Palpe edilemeyen (<0.5 cm) tümörlerde bile skrotal ultrasonografi işe yaramaktadır. Vaz agenezisi olan hastalarda, eşlik edebilecek renal anomalilerin tanısında abdominal ultrasonografi kullanılabilir (54).

2.5.3. Vazografi

Duktus deferens patolojilerinin belirlenmesinde halen altın standart olan tetkik vazografidir. Testis biyopsisinde normal spermatogenez saptanan azospermik hastalarda tıkanıklığın seviyesini belirlemede kullanılır. Geçirilmiş inguinal cerrahi sonrasında unilateral vaz obstrüksiyon şüphesi olan ciddi oligozospermik hastalarda kullanılır. Tanı amaçlı kullanılan invaziv bir tetkik olması nedeniyle tanı sonrası eş seanslı obstrüksiyon onarımı mantıklı bir seçenek olacaktır (55).

2.6. GENETİK İNCELEMELER

Klinefelter sendromu (47,XXY) NOA'nın en sık rastlanılan genetik sebebidir. Canlı erkek doğumların 1/500 ile 1/1000'inde görülmektedir (56, 57). Klinefelter sendromu ilk kez 1942

yılında tanımlamıştır. Daha sonraki yıllarda bu sendrom ile ilgili birçok farklı özellik ortaya konmuştur. Önükoid vücut yapısı, gecikmiş puberte, küçük testis hacimleri (<8-10 mL), artmış gonadotropin düzeyleri ve azospermi gibi klinik özellikleri vardır. Klinefelter sendromu hastalarında meme kanseri, non-Hodgkin lenfoma, ekstraparadial mediastinal germ hücre tümörü görülme riski artmıştır (58). Çoğu hastada azospermi olmakla birlikte, mozaik grup hastalarda yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç kalmadan gebelik elde edilebilmektedir. Yardımcı üreme teknikleri ile Klinefelter sendromu hastalarında %69'a varan sperm elde etme başarısı sağlamıştır. Elde edilen sperm ve ICSI yöntemi ile başarılı gebelikler elde edilebilmektedir. Elde edilen gebeliklerden doğan bebeklerde Klinefelter sendromu genotipi olabileceği için hastalara detaylı genetik danışmanlık verilmelidir (14, 59).

46,XX erkek sendromu (seks reversal sendromu) 20,000 canlı doğumda bir görülmektedir. Küçük testis boyutu, jinekomasti ve azospermi ile Klinefelter sendromuna benzerken, boyları ortalama bir erkekten daha kısadır. Hipospadias insidansı artmıştır. Bu hastalarda spermatogenez yoktur. Başarılı sperm elde edilme vakası bildirilmemiştir. Bu nedenle biyopsi endikasyonu yoktur (60).

47,XYY sendromu canlı erkek doğumların 1/1000'inde görülür. Normal erkek fenotipi ve endokrin profili mevcuttur. Oligospermi veya azospermi ile başvururlar. Spermatogenez bir miktar korunmuştur (61).

Noonan sendromu, 46,XY genotipine sahiptir. Kısa yapı, yele boyun, kubitus valgus, pulmoner stenoz, hipertrofik kardiyomyopati, düşük ense çizgisi, pitozis temel özellikleridir ve kadınlarda görülen Turner sendromuyla benzer özelliklere sahiptir. Fertilite normal olabilmekle birlikte artmış kriptorşidizm görülmesinden dolayı bozulmuş spermatogeneze sekonder artmış gonadotropin düzeyleri bulunabilir (14, 62).

Nonobstrüktif azospermisi olan veya ağır oligospermisi (sperm konsantrasyonu <5 milyon/mL) olan hastalarda sperm ekstraksiyonunda prognozu belirlemede ve çiftlere genetik danışmanlık verilmesi amacıyla Y kromozomu mikrodelyonuna bakılmalıdır. Y kromozomundaki önemli bölgelerin mutasyonu veya delesyonu ciddi spermatogenez bozulmasıyla sonuçlanabilir. Y kromozomunun kısa kolunda bulunan azospermik faktörün (AZF) normal spermatogenezde anahtar rol oynadığı bilinmektedir (63).

Azospermik faktör bölgesi mutasyonları AZFa, AZFb, AZFc olmak üzere üç farklı çeşittir. Non-obstrüktif azospermik hastaların %1'inde AZFa mutasyonu görülür. Testiste germinal hücre

aplazisinden dolayı sperm bulma şansı çok düşük olduğundan TESE endikasyonu yoktur. Aynı şekilde AZFb mutasyonları da çok sık görülmez ve yine çok düşük başarı şansı mevcuttur. En sık görülen mikrodelesyon olan AZFc mikrodelesyonu azospermik hastaların %13'ünde, ağır oligospermik hastaların %6'sında görülür. AZFc mikrodelesyonlarının prognozu daha iyidir (64).

Kistik Fibrozisin en hafif formu olan konjenital bilateral vaz deferens yokluğu obstrüktif azospermi vakalarının %6'sını oluşturur. Bu hastalarda vaz agenezisine ek olarak seminal vezikül atrofisi veya hipoplazisi olması sebebiyle düşük semen hacimli (<0.5 mL) azospermi, prostat sekresyonlarının tamponlanamamasına bağlı olarak asidik pH olacaktır (pH 6.5). Bu hastalarda spermatogenez normal olduğundan istendiğinde sperm ekstraksiyon yöntemleriyle başarılı gebelikler elde edilebilmektedir (58).

2.7. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

İdiopatik erkek infertilitesi, açıklanamayan infertilite ve tedavisi olmayan durumlar ile başarısız infertilite tedavileri sonucu yardımcı üreme teknikleri gündeme gelebilir.

2.7.1. Yapay İnseminasyon

Diğer yardımcı üreme tekniklerine göre ucuz ve daha az invaziv bir tekniktir. Amaç fertilizasyonun gerçekleşeceği bölgedeki gamet sayısını artırarak gebelik şansını yakalamaktır. İlk başlarda işlenmemiş semen örneğinin vajen üst kısımlarına bırakıldığı teknik daha sonra intraservikal inseminasyonla daha yüksek gebelik elde etmeyi sağlamıştır (65).

2.7.2. In vitro Fertilizasyon (IVF) / İntra Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu

In vitro fertilizasyonda kontrollü ovaryan hiperstimülasyon kullanılarak ovumlar ovulasyondan önce ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile toplanarak işlenmiş semen örneği ile karıştırılır. Elde edilen embriyo 2-3 gün kültür ortamının inkübe edildikten sonra transservikal olarak uterus içine yerleştirilir. Genellikle transfer edilen embriyoların %20-30'luk bölümünden klinik gebelik elde edilir. İn vitro fertilizasyonun başarısız olduğu veya yeterli sayıda sperm elde edilemediği durumlarda spermin tek bir oosit ile intrasitoplazmik enjesiyon yoluyla döllendiği teknik kullanılır. Bu yöntem ile %45'e kadar klinik gebelik şansı bulunabilmektedir. İntrasitoplazmik sperm injesiyonu ile spermin fonksiyonel kalitesinden

bağımsız olarak epididim veya testisten elde edilecek immatür spermatozoa dahil fertilizasyon için kullanılabilir (66).

2.8. AZOSPERMİK HASTAYA YAKLAŞIM

Azospermi ejakülatta sperm bulunmaması olarak tanımlanır. Erkeklerin %1'inde, infertilite yakınması olanların ise %10-15'inde azospermi görülmektedir. İleri tanı testlerine geçmeden önce en az iki ayrı santrifüj edilmiş semen örneğiyle azospermi doğrulanmalıdır (50). Bunun yanısıra arasında iki haftadan uzun süre geçmiş olan en az iki semen analizi yapılmalıdır (15, 67). Santrifüj edilmiş semende 1 adet bile sperm görülmesi komplet duktal obstrüksiyonu ekarte ettirir ve gerektiğinde ICSI için kullanılmak üzere sperm kriyoprezervasyonu yapılabilir. Non-obstrüktif azospermi ise, gelişimini tamamlamış spermin testislerde çok az miktarda bulunması ya da hiç üretilmemesi nedeniyle ejakülatta spermatozoa yokluğu olarak tanımlanmaktadır (5-7). Bir çalışmada, NOA hastaların %35'inde semen santrifüjü ile sperm bulunduğunu gösterilmiştir (68). Azosperminin birçok nedeni olsa da temel olarak üç ana başlıkta toplanabilir.

1.Prestetiküler nedenler: Azospermi nedenlerinin çok küçük bir kısmından sorumludur. Sekonder testiküler yetmezlik olarak da adlandırılırlar ve genellikle endokrin nedenlere bağlı ortaya çıkarlar. Konjenital (Kallman sendromu) veya edinsel hipogonadotropik hipogonadizme bağlı olarak görülebilir (3, 14).

2.Testiküler nedenler: Azosperminin en sık görülen nedenidir. Primer testiküler yetmezliğe neden olan patolojiler ciddi oligospermiye veya NOA'ya neden olabilir. Primer testiküler yetmezliğe yol açan patolojiler, anorşi, inmemiş testis, genetik anomaliler, travma testis torsiyonu, enfeksiyonlar, ilaçlar, sistemik hastalıklar, testis tümörleri, varikosel, testisin kanlanması bozarak testis atrofisine neden olan cerrahiler şeklinde sıralanabilir (3).

3.Posttestiküler nedenler: Ejakülatuar disfonksiyon ve genital trakt obstrüksiyonlarına bağlı görülebilir. Obstrüktif azospermi tüm azospermi nedenlerinin %15-20'sinden sorumludur. Obstrüktif azospermili hastalarda normal FSH, normal boyutlu testisler ve genişlemiş epididimler görülür. Bazen vaz deferensler genetik sebeplere bağlı ya da geçirilmiş skrotal cerrahilere sekonder olmayabilir. Azospermik hastalarda testis biyopsisinin normal olması obstrüksiyon için patognomoniktir. Obstrüktif azospermi ve buna bağlı olarak infertilitenin en sık nedeni elektif vazektomidir. Düşük semen volümü ve palpable vaz deferens ile birlikte azospermi olması genellikle ejakülatuar kanal obstrüksiyonu ile ilişkilidir, ancak küçük bir kısmında ejakülatuar

disfonksiyon da olabilir. Retrograd ejakülasyon gibi ejakülasyon bozukluklarında sıklıkla oligospermi, düşük semen volümü ve ejakülasyon sonrası idrarda sperm saptanacaktır. Düşük semen volümü, asidik pH ve semen fruktozu olmayan hastalarda ejakülatuar kanal obstrüksiyonu düşünülmelidir. Transrektal ultrasonografide orta hat prostat kistleri, dilate ejakülatuar duktuslar veya dilate seminal veziküller tespit edilebilir (3, 14).

Pretestiküler ve posttestiküler patolojiler tedaviye daha iyi cevap verip fertilitenin geri kazanılmasına olanak sağlarken, testiküler nedenlerde bu şans daha düşüktür. Serum FSH düzeyindeki yükselmenin sperm elde etmede belirleyici olmadığı gösterilmiştir. Testis boyutu normal olan, FSH düzeyleri normal olan infertil hastalarda genital trakt obstrüksiyonunu matürasyon arresti gibi spermatogenez bozukluklarından ayırt etmek için seçili hastalarda testis biyopsisi uygulanabilir (14).

2.8.1. Cerrahi Sperm Elde Etme Teknikleri

Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu

Bu teknik, vazoepididimostomi sırasında intraoperatif olarak veya konjenital vazal agenez veya düzeltilemeyen obstrüksiyon saptanan erkeklerde izole işlem olarak kullanılabilir (69). Skrotum cildi rafeden açılır, testis doğurtulduktan sonra tunika vajinalis açılır ve mikroskop altında epididim inspekte edilir. Dilate bir tübül izole edilir ve mikrobıçak ile kesilir. Kesi yerindeki epididimal sıvıya bir cam slayt dokundurulur ve üzerine insan tubal medyumunu damlatılır. Slaytın üzeri lamel ile kapatılarak mikroskop altında incelenir. Sıvıda sperm bulunamaz ise epididimal tübül ve tunika sırasıyla 10-0 ve 9-0 monofilamen naylon sütün ile kapatılır ve sperm bulunana kadar epididime daha proksimalden veya yine bulunamaz ise efferent kanal seviyesinden bir kesi yapılır. Motil sperm bulununca, kuru bir mikropipet ile kesi yerinden epididimal eflüks çekilir. Spermeler basit kapiller hareket ile mikropipet içine geçmektedir. Mikropipet içeriği, mikropipete bağlanan 3-5 cm uzunluğunda silikon bir tüp ve şırınga yardımıyla steril bir toplama kabına alınır. Bu teknik ile elde edilen taze veya dondurulmuş epididimal spermeler ile ICSI uygulayarak %60 oranında gebelik elde edilebilir (70).

Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu

Sperm elde etmek ve gebelik oluşturmak için ince iğne ile perkütan olarak epididime giriş işlemidir. Teknik, açık elde etme yöntemine göre daha az güvenilirdir ve elde edilen sperm örneği bazen dondurmak için yetersiz kalabilir. Bazı çalışmalarda bu yöntemle elde edilen gebelik oranlarının açık teknik ile elde edilenin yarısı kadar olduğu saptanmıştır. In vitro fertilizasyon için harcanan emek ve büyük paralar göz önüne alındığında, mikroskop altında yapılan açık epididimal sperm eldesi önerilen tetkiktir (71).

Testis Biyopsisi

Testis biyopsisi günümüzde tanısal amaçlı değil, ICSI öncesi TESE’de tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Biyopsi sonucuna göre azospermik hastalarda obstrüktif veya non-obstrüktif testiküler patolojinin ayırımı yapılabilir. Obstrüksiyona yol açacağı bilinen durumlarda (vazektomi, vaz agenezi) testis biyopsisine gerek yoktur. Testis biyopsi yapıldığı zaman histopatolojik olarak normal spermatogenez, hipospermatogenez, matürasyon arresti veya germinal aplazi (Sertoli *cell only* sendromu) saptanabilir. Hipospermatogenezde tüm germ hücre sayıları azalmıştır ancak spermatogenezin tüm basamakları mevcuttur. Azalmanın derecesi azospermik veya oligozospermik olmayı belirler. Matürasyon arrestinde daha çok primer spermatozoid veya geç spermatid bulunmaktadır. Germinal aplazide ise küçük volümlü testisler, yüksek FSH düzeyi görülür (9, 14).

Açık Testis Biyopsisi: In vitro fertilizasyon için sperm eldesi ve doğru tanı için yeterli miktarlarda doku sağladığı için açık testis biyopsisi altın standart olarak kabul edilir. Açık testis biyopsisi genel, lokal veya spinal anestezi altında yapılabilir. Operasyon sırasında testise ulaşıldıktan sonra magnifikasyon lupu veya daha iyisi operasyon mikroskobu kullanımı tunika albuginea altındaki damarları iyi göstereceği için biyopsi için kansız bir bölge rahatlıkla belirlenebilir. Tunika albugineaya 3-4 mm’lik bir kesi yapılarak biyopsi materyali alınır (14).

Perkütan Testis Biyopsisi: Prostat biyopsisinde kullanıldığı gibi biyopsi tabancası ve 14 G iğne kullanılarak kör olarak uygulanır ve epididim veya testisküler arterde istenmeyen yaralanmalara neden olabilir. Önceki cerrahi girişimlerle skarlaşmanın olduğu ve normal anatominin kaybolduğu testislerde uygulanmamalıdır. Normal spermatogenezli obstrüktif azospermik erkeklerde IVF/ICSI için taze sperm bulunmasında en kullanışlı yöntemdir (14).

Perkütan Testiküler Sperm Aspirasyonu

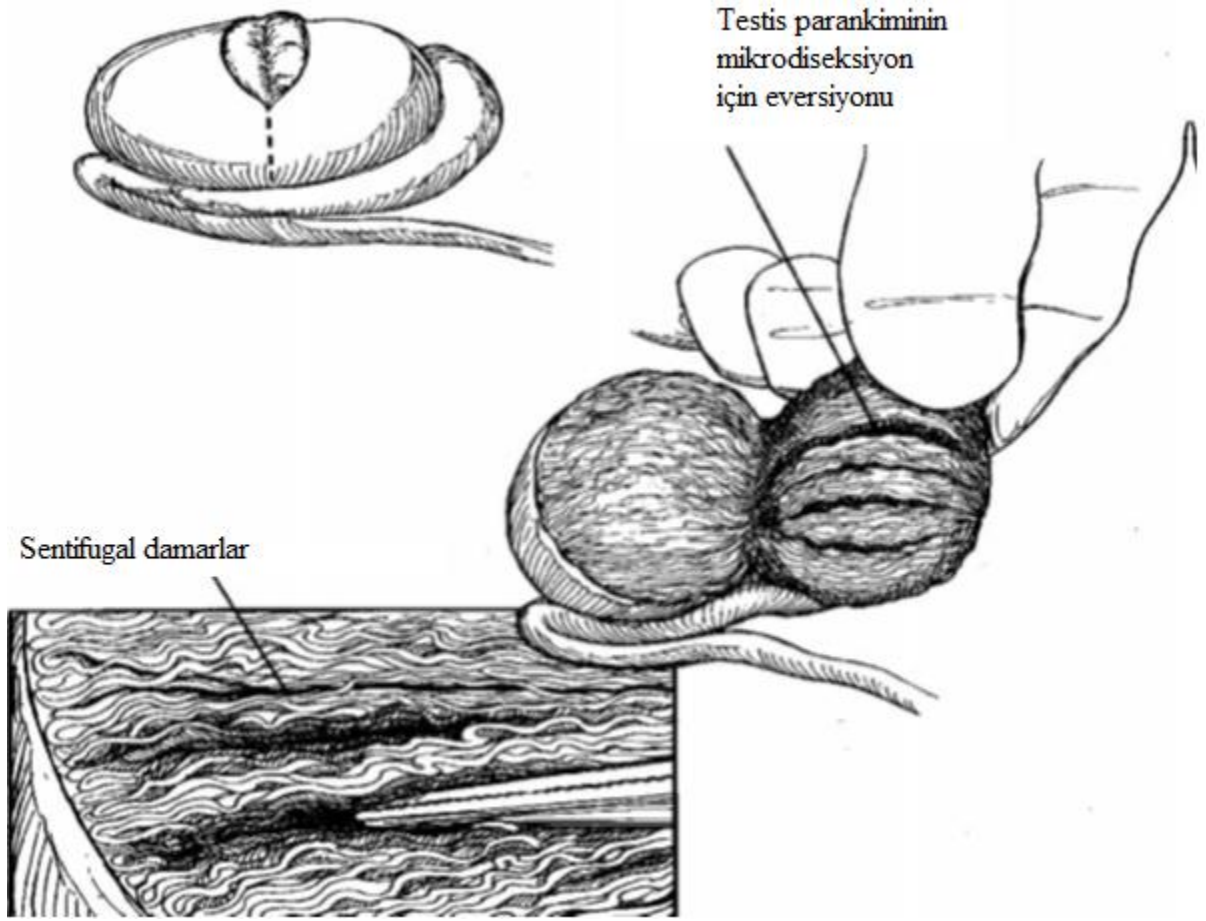
Yüksek emme gücü olan cam şırınga ve 23 G iğne ile yapılır. Perkütan biyopsiye göre daha az ağrılıdır. En az invaziv yöntem olmasına rağmen, yeterli örnek için 10-20 kez testise giriş gerekmektedir. Obstrüktif azospermili hastalarda epididimden sperm elde edilmediği zaman testiküler aspirasyon ile elde edilen spermler IVF/ICSI'de kullanılabilir (14).

Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

Testiküler sperm ekstraksiyonu, ağır oligospermik ve azospermik hastalarda ya da başarısız intrauterin inseminasyon sonrasında uygulanan üremeye yardımcı tedavi yöntemidir. Daha önce TESE işlemi testisin sadece bir odağından biyopsi alınarak yapılmaktayken günümüzde çoklu biyopsilerle yapılan TESE sonrasında spermatozoa bulma oranının arttığı görülmüştür (9, 72). Biyopsi sayısının artırılması ICSI yapılma şansını artıracaksa da bu işlem önemli riskler de taşımaktadır. Doku travması ve kaybının küçük testislerde serum testosteronunda geçici düşüş yapması olasıdır. Günümüzde birçok klinikte mikro-TESE uygulanmaktadır. Non-obstrüktif azospermi tanılı hastalarda TESE ile spermatozoa bulma oranı ortalama %50'dir ve ICSI sonrası %35 ile %52 arasında değişen oranlarda gebelik gerçekleşebilmektedir (73-75). Non-obstrüktif azospermi hastalarında sperm kalitesi obstrüktif azospermi hastalarına göre daha düşüktür. Buna bağlı olarak fertilizasyon, embriyo implantasyonu ve gebelik oranları da daha düşüktür (76, 77). Testiküler sperm ekstraksiyonu işlemi genel, spinal ya da spermatik kord ve skrotal cildin yüzeyel lokal anestezi ile yapılır. Orta hat üzerinden ya da her iki hemiskrotuma ayrı ayrı insizyonlarla skrotal kesi yapılarak işleme başlanır. Obstrüktif ya da hipospermatogeneze bağlı azospermi olgularında, tek testisten sperm bulma olasılığı yüksek olduğu için, bunlarda tek taraflı kesi tercih edilebilir. Tunika vajinalis açılarak o taraf testis dışarı alınır. Epididim ve vaz deferens obstrüktif bulgular ve konjenital anomaliler bakımından muayene edilir. Testisin heterojen yapısının olabileceği düşünülerek NOA hastalarında konvansiyonel TESE halen birçok klinikte uygulanmaktadır (72, 78, 79). Her testis için tunika albugineaya 3-7 odaktan 3-4 mm'lik insizyonlar yapılır. Testisin damarlanmasının en az olduğu bölgeler alt kutup iç, dış ve ön yüzü ile üst kutup iç ve dış bölgeleridir ve insizyon sıklıkla bu bölgelere yapılır. Hemostaz bipolar koter ile uygulanır. Testis dokusundan 2-3 mm uzunluktaki materyaller diseksiyon makası ile alınır ve yıkama mediumu içeren tüp ya da Petri kutularına konulur. İşlem sonunda tunika genellikle ince emilebilir bir sütür ile kapatılır (9).

Mikroskopik Testisküler Sperm Ekstraksiyonu

Non-obstrüktif azospermi hastalarında sperm elde etmede kullanılan en başarılı yöntem mikro-TESE'dir (10). İlk defa Schlegel tarafından 1999 yılında tanımlanmıştır. Daha önce bir skrotal girişim veya biyopsi yapıldıysa en az 6 aylık süre sonrasında mikro-TESE yapılmalıdır. Mikro-TESE testis içerisindeki tüm seminifer tübüllere ulaşma imkanı vermektedir. Seminifer tübüller testis içerisinde septumlarla ayrılmış olarak bulunur ve sentrifugal damarlar tübül ve septumlara paralel olarak uzanırlar. Seminifer tübül ve tunika arasında kanamayı kontrol etmesi güç olan subtunikal damarlar bulunur (Şekil 3). Diğerlerine göre daha dolgun, içerisinde olgun spermatozoa bulunma ihtimali yüksek olan seminifer tübüller bulunmaya çalışılır (80).



Şekil 3: Mikro-TESE operasyonundaki insizyonun şematik çizimi ve derin parankimal dokuya ulaşılabilirliğin gösterilmesi (80)

Ortalama operasyon süresi 1.8 saattir (0.5-6.6 saat). Spermin bulunmadığı operasyonlarda ortalama süre 2.7 saate çıkmaktadır (0,8-7,5 saat) (10). Değişik klinik durumlardaki mikro-TESE sonucunda spermatozoa bulunma oranları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5: Mikro-TESE ile sperm elde etme oranları (10)

Klinik durumlar	%
Post Kemoterapi	52
Klinefelter sendromu	65
Kriptorşidizm	64
AZFc mikrolelesyonu	72
Tüm hastalarda	56

2.8.2. Non-obstrüktif azospermik hastalarda testiküler sperm ekstraksiyonu operasyonu sperm bulma oranını etkilediği düşünülen faktörler

Non-obstrüktif azospermi hastalarında TESE öncesinde testislerde spermatozoa olup olmadığını gösterecek herhangi bir klinik test yoktur ancak spermatozoa bulma oranını etkilediği düşünülen bazı ölçütler bulunmaktadır.

Testis biyopsisinin TESE sonuçlarıyla yüksek korelasyon gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Testiküler histoloji, TESE’de sperm bulunup bulunmayacağını belirlemede iyi bir prediktif faktör olarak bilinmektedir. Bunun aksine, testis biyopsisinde Sertoli *cell only* sendromu saptanan hastalarda bile daha sonra yapılacak TESE operasyonlarında azımsanmayacak oranlarda sperm bulunabildiği ve testiküler histolojinin TESE başarısını göstermede yeterli olmayabileceğini öne süren çalışmalar da vardır (81).

Varikoseli olan NOA hastalarına mikro-TESE öncesinde varikosektomi yapılması konusu tartışmalıdır, ancak klinik varikoseli olan ve mikro-TESE öncesinde varikosektomi yapılan hastalarda diğer tüm nedenlere bağlı olan NOA hastalarına göre daha yüksek oranda spermatozoa saptanmaktadır. Bundan yola çıkarak mikro-TESE öncesinde yapılan varikosektomi pozitif prognostik faktör olarak gösterilebilir (82).

Testis boyutu ile TESE’de sperm bulma olasılığı arasında ilişki olup olmadığını inceleyen çalışmalarda daha çok kabul gören sonuç, testis boyutu ile TESE sonucu arasında herhangi bir ilişki olmadığıdır. Bir çalışmada testis volümleri 5 mL’den az olan olgularda bile spermatozoa bulunabileceği gösterilmiştir. Testis boyutu çok düşük olan hastalarda bile TESE uygulanması gerektiği görüşü kabul görmüştür (81).

Folikül stimulan hormon düzeyi seminifer tübüllerdeki spermatogonyum miktarını yansıtır, ancak spermatozoa üretimiyle bir ilişkisi yoktur. Bir çalışmada NOA tanılı hastalar TESE operasyonu öncesinde kan FSH düzeyleri <15; 15-30; 31-45 ve >45 IU/mL olmak üzere 4 ayrı gruba ayrılmış ve TESE sonrasında gruplar arasında sperm bulma oranları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla serum FSH düzeyinin normal olması spermatozoa bulma ihtimalini artırmayacağı gibi yüksek FSH düzeyi de spermatozoa bulunmayacağı anlamına gelmemektedir. Hipofizden salgılanan FSH hormonu Sertoli hücreleri tarafından yapılan inhibin-B hormonu ile kontrol edilir. Non-obstrüktif azospermi hastalarında inhibin-B’nin belirli bir seviyenin altında olmasının TESE’de spermatozoa bulma şansını azalttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise bu çalışmaların aksine, serum inhibin-B düzeyindeki düşme ile sperm bulma ihtimali arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Buna rağmen inhibin-B’nin TESE’de sperm bulma ihtimalini göstermede FSH’dan daha duyarlı olabileceği ileri sürülmektedir (81).

Y kromozomu mikrolelesyonu azospermik hastaların %10-15’inde görülür. Azospermiye neden olan delesyonların en sık görüldüğü bölge Y kromozomunun uzun kolu üzerinde lokalizedir (Yq11). AZFa, AZFb ve AZFc olmak üzere üç farklı mikrolelesyon bölgesi vardır. AZFc delesyonları en sık görülen delesyonlardır ve ejakülatta spermatozoa bulunabilir. Fakat, AZFb ve AZFa delesyonlarının prognozu daha kötüdür (81).

Klinefelter sendromu olan hastalarda sperm bulma ihtimali normal bireylerden daha düşüktür. Buna karşılık, literatürde Klinefelter sendromu olan hastalarda TESE sonuçlarına bakıldığı zaman sperm bulma ihtimalinin Klinefelter sendromu olmayan hastalar ile hemen aynı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Hatta bir çalışmada Klinefelter sendromlu hastalarda TESE’de sperm bulma ihtimali %69 olarak bildirilmiştir. Bu oran, genel olarak kabul gören NOA hastalarındaki sperm bulma oranından bile çok yüksektir. Bu çalışmalara rağmen günümüzde Klinefelter sendromu olan hastalarda TESE’de sperm bulma ihtimalinin daha düşük olduğu kabul edilmektedir (81).

Oligoastenoteratospermili hastalarda spermatogenezi indüklemek için ampirik olarak hormonal tedaviler uygulanmaktadır. Bunlar arasında en popüler olanları klomifen sitrat ve insan koriyonik gonadotropinidir (hCG). Hormonal tedaviler NOA hastalarında TESE operasyonu öncesinde de uygulanmıştır. Bu çalışmalar arasında şüphesiz en ilgi çekici olanlardan birisi daha önceki mikro-TESE operasyonu başarısız olan ve ikinci mikro-TESE öncesinde hCG tedavisinin uygulandığı çalışmadır. Bu çalışmada daha önce başarısız mikro-TESE uygulaması olan 48 hastanın 20'sine herhangi bir tedavi uygulanmamış ve 28 hastaya ise 4-5 ay boyunca günlük subkütan hCG tedavisi verilmiştir. İnsan koriyonik gonadotropin stimülasyonu yapılırken gonadotropin seviyesi düşen 15 hastaya da ek olarak rekombinan FSH tedavisi verilmiştir. Tedavi verilmeyen grupta ikinci mikro-TESE'de hiç sperm bulunamazken tedavi verilen hastaların 6'sında (%21) sperm bulunmuştur (83). Dolayısıyla seçilmiş bazı hastalarda mikro-TESE operasyonu sonrasında hCG tedavisi denenebilir (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

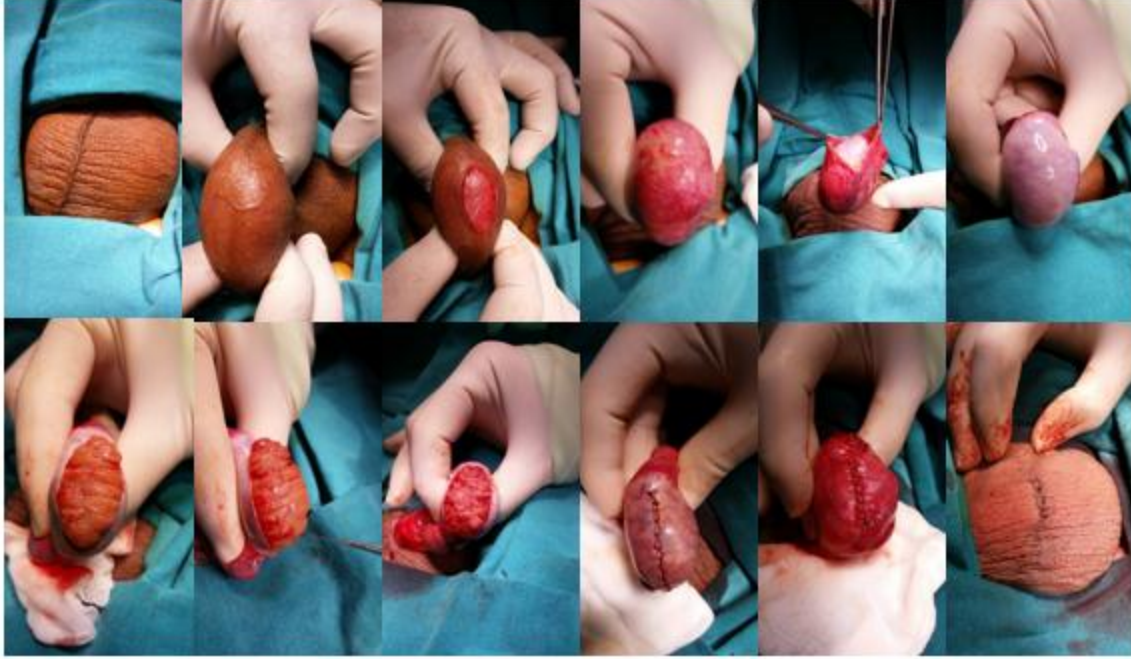
Bu çalışma için Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine Eylül 2003 ile Ocak 2014 tarihleri arasında çocuk sahip olamama şikayeti nedeniyle başvurmuş ve spermiyogram sonucunda azospermik olduğu bilinen hastalara yapılmış 1,009 mikro-TESE operasyonunun bilgileri incelenmiştir. Azospermik hastalar obstrüktif ve non-obstrüktif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Obstrüktif azospermisi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Non-obstrüktif azospermisi olan ve kliniğimizde mikro-TESE operasyonu yapılan 860 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Hastalardan alınmış olan anamnez bilgileri ayrıntılı olarak değerlendirildi. Değerlendirmede hastaların yaşları, testis biyopsisi yaptırıp yaptırmadıkları, yaptırdıysa sonuçları, mikro-TESE öncesi üç aylık süre içerisinde hormonal tedavi alıp almadıkları, infertilite süreleri, sigara kullanımları, orşit ve orşiopeksi hikayeleri olup olmadığı, varikoselektomi ve herniorrafi operasyon öyküleri kayıt altına alındı. Serum FSH, LH, testosteron düzeyleri ile ilgili bilgilere ulaşıldı. Daha önce yapılmış olan veya tarafımızca yaptırılmış olan genetik testler (karyotip analizi ve Y koromozom mikrolelesyonu) incelendi. Fizik muayenede orşidometre ve/veya ultrasonla hesaplanmış olan testis volümleri, soliter testis, kriptorşidizm/retraktıl testis, varikozel varlığı bilgileri de çalışmaya dahil edildi. Ayrıca operasyon sonrasında patoloji bölümüne gönderilen testis dokularının histopatolojik inceleme sonuçları da not edildi. Mikro-TESE operasyonu sonucu sperm bulunanlar ve bulunmayanlar da not edilerek veriler tamamlandı.

Mikro-TESE operasyonunda sterilizasyon koşulları uygun olarak sağlandıktan sonra genel veya lokal anestezi altında skrotal olarak rafeden geçen tek longitudinal insizyon yapıldı. Künt ve keskin diseksiyonla skrotum tabakaları açılarak işlem yapılacak taraftaki testis ortaya kondu. Mikroskop altında avasküler alan belirlenerek No 15 bistüri ile transvers veya longitudinal kesi ile tunika albuginea açıldı. Hastaların çoğunda transvers kesinden çok longitudinal kesi yapılarak daha geniş bir operasyon sahası yaratılmaya çalışılmıştır. Kesiyi çaprazlayan subtunikal damarlar bipolar koter ile kontrol edildi, ardından 20 veya 40 büyütme ile spermatogenezin daha çok olduğu düşünülen daha dolgun ve kalın seminifer tübüller ekstrakte edildi (Şekil 4). İşlem sırasında toplanan örnekler steril kaplara alınarak embriyologlar tarafından incelenmek üzere laboratuvara götürülmüştür. Embriyologlar tarafından diseke edilen materyalin tübül içerisindeki seminal plazma ve materyalin dışarıya çıkması sağlanmıştır. Uygun ve yeterli spermatozoa

bulunursa spermatozoanın bulunduğu testisten patoloji için örnek alınarak işleme son verilmiştir. Sperm bulunamayan durumlarda karşı testise geçilmiştir. Uygun mikrodiseksiyon örneklemeleri yapıldıktan sonra tunika albugeniadaki kesi 5-0 veya 4-0 suture ile dikilmiş, skrotal katlar uygun şekilde kapatılmıştır. Mikro-TESE operasyonu aşamaları Şekil 5’te verilmiştir. İşlem sonrasında pansuman yapılan hastalar eve gönderilmiştir (14, 84).



Şekil 4: Mikro-TESE operasyonu sırasında saptanan dilate-sarı renkli, sperm olması muhtemel tübüllerin bulunması ve toplanması (Bu görüntü Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinden alınmıştır)



Şekil 5: Mikro-TESE operasyonu aşamaları

(Görüntü Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinden alınmıştır)

Hastaların anamnez bilgilerinden elde edilmiş veriler mikro-TESE sonuçlarıyla karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences v.22 programı kullanılarak yapıldı. Bağımlı mikro-TESE sonucu değişkeni; bağımsız değişkenler olan yaş, infertilite süresi, varikoselektomi, orşiyopeksi, inguinal herniorrafi, soliter testis, sigara kullanımı, testis biyopsi sonuçları, orşit öyküsü, hCG kullanımı, kriptorşidizm/retraktil testis, varikozel, testis volümü, FSH, LH, testosteron, Klinefelter sendromu ve Y kromozom mikrolelesyonu sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Toplam 18 adet bağımsız değişkenin, mikro-TESE sonuçlarıyla ilişkisi ayrı olarak tek değişkenli lojistik regresyon (LR) analizi kullanılarak değerlendirildi. Tek değişkenli LR analizinde mikro-TESE’de spermatozoa bulunması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan ve uygun görülen parametreler ile multivaryans analizi yapıldı. Bu 18 parametreye ek olarak, mikro-TESE operasyonu sonuçları ile operasyon sonunda elde edilen testis dokusunun histopatolojik sonuçları ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Mikro-TESE sonunda alınmış olan testis dokusunun histopatolojik inceleme sonuçları, mikro-TESE operasyonunun ardından yapıldığı için

ve operasyon 6ncesinde bu parametrenin mikro-TESE sonucuna etki etmesi m6mk6n olmadığından tek veya 6ok değişkenli LR analizine alınmadı. T6m analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu 6alışma Başkent 6niversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (14/05/2014, KA14/162).

4.BULGULAR

Kliniğimizde NOA saptanmış ve çalışmaya dahil edilen toplam 860 mikro-TESE işlemi ile 394 operasyonda (%45.8) sperm saptanırken, 466 operasyonda (54.2%) sperm saptanmamıştır. Mikro-TESE yapılan hastaların yaş ortalaması 34.4 (± 6.32) yıl, ortalama infertilite süreleri 6.99 (± 5.13) yıl, ortalama testis volümleri 13.08 (± 6.6) mL, ortalama serum FSH düzeyleri 17.8 (± 13.50) mIU/mL, ortalama serum LH düzeyleri 8.82 (± 7.86) mIU/mL ortalama serum testosteron düzeyleri ise 4.34 (± 1.95) ng/mL olarak tespit edildi. 860 hastadan, infertilite süreleri sorgulanan 800, varikosektomi hikayeleri sorgulanan 832, orşiopeksi hikayeleri sorgulanan 832, inguinal herniorrafi hikayeleri sorgulanan 832, soliter testis hikayeleri sorgulanan 831, sigara öyküleri sorgulanan 832, orşit hikayeleri sorgulanan 832, hCG kullanım hikayeleri sorgulanan 832 hasta mevcuttu. Testis biyopsi öyküsü olan 201 hasta bulundu. Diğer taraftan bu 860 hastadan; FSH değeri bakılan 762, LH değeri bakılan 676, testosteron değeri bakılan 664 hasta; kromozom analizi ve Y kromozom mikrolezyonu bakılan 312 hasta mevcuttu. Fizik muayenelerinde testis volümleri incelenen 828, varikozel muayeneleri yapılan 834, kriptorşidizm/retraktıl testis varlığı incelenen 834 hasta saptandı. Ayrıca işlem sonrası histopatolojik incelemeye gönderilen testis doku örneği sayısı 803'tü. İstatistiksel analize alınan 18 parametrenin tanımlayıcı bilgileri ve sperm bulunma oranları Tablo 6, 7, 8 ve 9'da verilmiştir.

Tablo 6: Non-obstrüktif azospermi saptanan ve mikro-TESE operasyonu yapılan hastaların tanımlayıcı verileri-1

n (%)		Sperm Bulunma Sayıları n (%)
Varikosektomi	Operasyon yapılan: 163 (19.5)	Sperm (+): 88 (54)
		Sperm (-): 75 (46)
	Operasyon yapılmayan: 669 (80.5)	Sperm (+): 285 (42.6)
		Sperm (-): 384 (57.4)
Orşiopeksi	Operasyon yapılan: 54 (6.4)	Sperm (+): 18 (33.3)
		Sperm (-): 36 (66.7)
	Operasyon yapılmayan: 778 (93.6)	Sperm (+): 355 (45.6)
		Sperm (-): 423 (54.4)
İnguinal herniorrafi	Operasyon yapılan: 46 (5.5)	Sperm (+): 21 (45.6)
		Sperm (-): 25 (54.4)
	Operasyon yapılmayan: 786 (94.5)	Sperm (+): 352 (44.7)
		Sperm (-): 434 (55.3)
Soliter testis	Soliter Testis (+): 27 (3.2)	Sperm (+): 12 (44.4)
		Sperm (-): 15 (55.6)
	Soliter Testis (-): 804 (96.8)	Sperm (+): 360 (44.7)
		Sperm (-): 444 (55.3)
Sigara	Sigara kullanan: 189 (22.7)	Sperm (+): 81 (42.8)
		Sperm (-): 108 (57.2)
	Sigara kullanmayan: 643 (77.3)	Sperm (+): 292 (45.4)
		Sperm (-): 351 (54.6)

Tablo 7: Non-obstrüktif Azospermi saptanan ve mikro-TESE operasyonu yapılan hastaların tanımlayıcı verileri-2

n (%)		Sperm Bulunma Sayıları
		n (%)
Testis biyopsisi	Biyopside sperm öyküsü bulunmuş: 58 (28.8)	Sperm (+): 51 (88)
		Sperm (-): 7 (12)
	Biyopside sperm öyküsü bulunmamış: 143 (71.2)	Sperm (+): 46 (32.1)
		Sperm (-): 97 (67.9)
Varikozel	Varikozel (+): 157 (18.8)	Sperm (+): 69 (43.9)
		Sperm (-): 88 (56.1)
	Varikozel (-): 677 (81.2)	Sperm (+): 304 (44.9)
		Sperm (-): 373 (55.1)
Klinefelter sendromu (KS)	KS (+): 81 (25.9)	Sperm (+): 16 (19.7)
		Sperm (-): 65 (80.3)
	KS (-): 231 (74.1)	Sperm (+): 85 (36.8)
		Sperm (-): 146 (63.2)
Y Kromozom mikrolelesyonu	Delesyon (+): 16 (5.1)	Sperm (+): 4 (25)
		Sperm (-): 12 (75)
	Delesyon (-): 296 (94.9)	Sperm (+): 104 (35.1)
		Sperm (-): 192 (64.9)

Tablo 8: Non-obstrüktif azospermi saptanan ve mikro-TESE operasyonu yapılan hastaların tanımlayıcı verileri-3

n (%)		Sperm Bulunma Sayıları n (%)
Orşit	Orşit öyküsü (+): 42 (5)	Sperm (+): 22 (52.3)
		Sperm (-): 20 (47.7)
	Orşit öyküsü (-): 790 (95)	Sperm (+): 351 (44.4)
		Sperm (-): 439 (45.6)
İnsan koriyonik gonadotropin (hCG) kullanımı	hCG kullanan: 54 (6.4)	Sperm (+): 24 (44.4)
		Sperm (-): 30 (45.6)
	hCG kullanmayan: 778 (93.6)	Sperm (+): 349 (44.8)
		Sperm (-): 429 (55.2)
Kriptorşidizm/ Retraktil testis	Olan: 35 (4.2)	Sperm (+): 11 (31.4)
		Sperm (-): 24 (68.6)
	Olmayan: 799 (95.8)	Sperm (+): 362 (45.3)
		Sperm (-): 437 (54.7)

Tablo 9: Non-obstrüktif azospermi saptanan ve TESE operasyonu yapılan hastaların tanımlayıcı verileri-4

Sürekli Bağımsız Değişkenler	Ortalama	Minimum-Maksimum	Standart Sapma
Yaş (yıl) (n 860)	34.4	19-65	± 6.324
İnfertilite Süresi (yıl) (n 800)	6.99	1-35	± 5.132
Testis Volümü (mL) (n 828)	13.08	1-25	± 6.606
FSH (mIU/mL) (n 762)	17.80	1-132	± 13.499
LH (mIU/mL) (n 676)	8.82	1-108	± 7.869
Testosteron(ng/mL) (n 664)	4.34	0.7-16	± 1.953

Çocuk sahibi olamama şikayeti nedeniyle başvurmuş olan NOA hastalarında başarıyı etkileyebileceğini öngördüğümüz parametrelerin, hastalara uygulanan mikro-TESE operasyonunda spermatozoa bulunma oranını etkileyip etkilemediğini araştırmak amaçlı öncelikle tek değişkenli LR analizleri yapıldı. Tek değişkenli LR analizi sonucunda yaş, varikosektomi, testis biyopsisi sonuçları, testis volümü, FSH, LH, testosteron ve Klinefelter sendromu sonuçları mikro-TESE operasyonunda sperm elde edilmesini anlamlı olarak etkilediği belirlendi ($p < 0,05$). Anlamlı bulunan tek değişkenli LR analiz sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir. Buna göre hasta yaşlarının daha küçük olması, daha önce varikosektomi yapılmış olması, önceki testis biyopsisinde sperm saptanması, testis volümünün daha büyük olması, testosteron seviyesinin daha yüksek olması mikro-TESE'de sperm bulunma ihtimalini artırmaktadır. Serum FSH ve LH düzeylerinin artması ile Klinefelter sendromu varlığı ise mikro-TESE'de sperm bulunma ihtimalini azaltmaktadır.

Tablo 10: Non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda mikro-TESE ile sperm bulunma verileri ile sperm bulunmasına etki etmesi öngörülen parametrelerin tek değişkenli LR analizi ile karşılaştırılması

	OR	%95 Güven aralığı	p
Yaş	1.036	1.013-1.058	0.002
İnfertilite süresi	1.01	0.98-1.04	0.530
Varikoselektomi	1.581	1.12-2.23	0.009
Orşiyopeksi	0.6	0.33-1.06	0.08
İnguinal herniorrafi	1.03	0.57-1.8	0.9
Soliter testis	0.99	0.45-2.1	0.9
Sigara	0.9	0.65-1.25	0.535
Testis biyopsisi	15.3	6.4-36.4	< 0.001
Orşit	1.3	0.74-2.56	0.314
hCG	0.98	0.56-1.71	0.953
Kriptorşidizm/ Retraktil testis	0.55	0.26-1.14	0.111
Varikosel	0.96	0.67-1.36	0.828
Testis volümü	1.08	1.05-1.1	< 0.001
FSH	0.97	0.96-0.98	< 0.001
LH	0.93	0.90-0.96	< 0.001
Testosteron	1.12	1.03-1.21	0.01
Klinefelter sendromu	0.42	0.23-0.77	0.006
Y kromozom mikrodelesyonu	0.61	0.19-1.9	0.41

OR: *Odds ratio*

Tek değişkenli LR analizi sonucunda anlamlı bulunan parametreler, çok değişkenli LR analizi ile tekrar değerlendirildi. Çok değişkenli LR analizine düşük pozitif veri sayısı olması nedeniyle Klinefelter sendromu varlığı alınmadı. Ayrıca LH değeri, FSH ile klinik olarak yüksek korelasyon gösterdiğinden çok değişkenli LR analizine dahil edilmedi. Çok değişkenli LR analizi sonucunda testis biyopsinde sperm bulunma öyküsü olmasının (OR= 15.346; GA= 5.45-43.16; p< 0.001) ve testis volümünün artmasının (OR= 1.08; GA= 1.01-1.15. p= 0.02) mikro-TESE operasyonunda sperm bulunma ihtimalini artırdığı bulundu.

Yaş, testis biyopsi sonucu, testis volümü, varikozel operasyonu, FSH, testosteron ile yapılan çok değişkenli LR analizi bulguları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda mikro-TESE ile sperm bulunma verileri ile sperm bulunmasına etki etmesi öngörülen parametrelerin çok değişkenli LR analizi ile karşılaştırılması

	OR	%95 Güven aralığı	p
Yaş	1	0.93-1.06	0.991
Varikoselektomi	1.248	0.57-1.24	0.574
Testis biyopsisi	15.346	5.45-43.16	< 0.001
Testis volümü	1.08	1.01-1.15	0.020
FSH	0.99	0.95-1.03	0.748
Testosteron	1.06	0.89-1.26	0.486

OR: *Odds ratio*

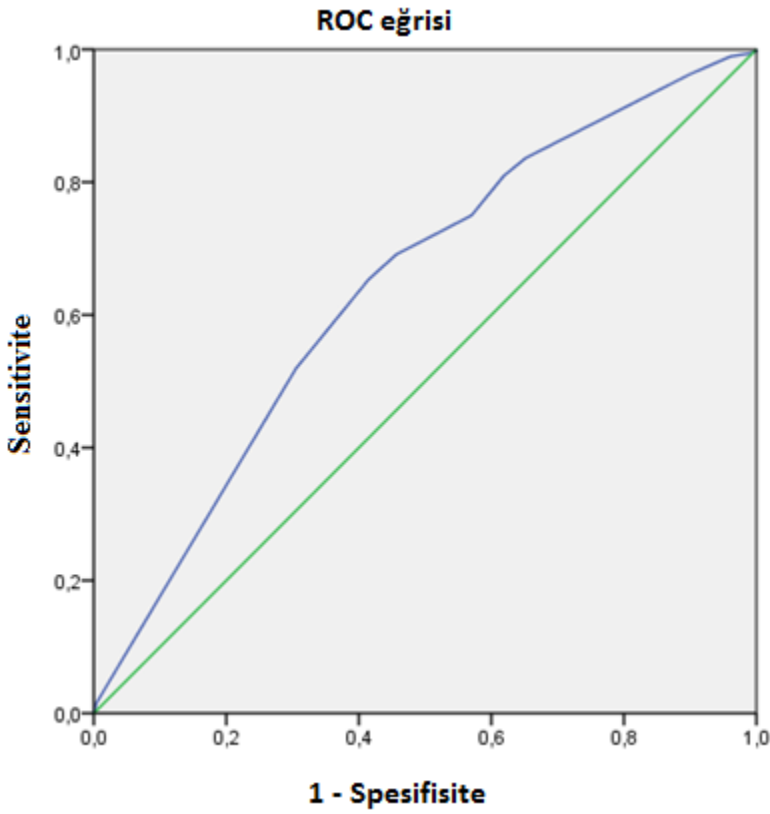
860 mikro-TESE operasyonu verileri incelendiğinde bu operasyonların 201 tanesinde testis biyopsisi hikayesi bulunduğu görülmektedir. Testis biyopsisine ek olarak diğer parametrelerin (yaş, testis volümü, varikosektomi, FSH, testosteron) de katıldığı çok değişkenli LR analizi yapıldığında, örneklem sayısının 175'e düştüğü görülmektedir. Örneklem sayısını artırmak amacıyla istatistiksel analiz, testis biyopsisi parametresi çıkarılarak tekrar yapılmıştır. Yaş, testis volümü, varikosektomi, FSH, testosteron parametreleri ile yapılan çok değişkenli LR analizi 660 örneklem sayısına ulaşmıştır. Bu örneklem sayısı ile çok değişkenli LR analizine göre ise yine testis volümünün artmasının mikro-TESE'de sperm bulunma ihtimalini artırdığı görülmüştür (OR= 1.065; GA= 1.01-1.09; p< 0.001). Bunun yanı sıra daha önceki çok değişkenli LR analizinde anlamlı bulunmayan varikozel operasyonu varlığı da testis biyopsisi parametresi çıkarıldıktan sonra oluşturulan yeni istatistikte anlamlı bulunmuştur (OR= 1.5; GA= 1.01-2.22; p= 0.041). Buna göre hastalarda varikosektomi hikayesinin olması da mikro-TESE'de sperm bulunma ihtimalini artırmaktadır. Testis biyopsi parametresi çıkarıldıktan sonra yapılan çok değişkenli LR analiz sonuçları Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: Non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda mikro-TESE sonucu sperm bulunma verileri ile sperm bulunmasına etki etmesi öngörülen parametrelerin çok değişkenli LR analizi ile karşılaştırılması (testis biyopsi parametresi çıkarıldıktan sonra)

	OR	%95 Güven aralığı	p
Yaş	1.025	0.998-1.053	0.071
Varikosektomi	1.504	1.017-2.225	0.041
Testis volümü	1.065	1.017-1.096	< 0.001
FSH	0.989	0.974-1.004	0.160
Testosteron	1.059	0.974-1.152	0.181

OR: *Odds ratio*

Testis volümünün artmasının tek ve çok değişkenli LR analizlerinde mikro-TESE’ de sperm bulunma ihtimalini arttırmasından yola çıkarak, hangi testis hacmi sınırının üzerinde sperm bulunmasının anlamlı derecede arttığını hesaplamak için testis volümü ve mikro-TESE’de sperm bulunma sonuçları arasında ROC eğrisi yapıldı (Şekil 6). Buna göre ROC eğrisinde eğri altında kalan alan (“area under the curve”; AUC) 0.641 ve $p < 0.001$ olarak bulundu.



Şekil 6: Sperm ekstraksiyon oranı ve testis volümü arasında yapılan ROC Eğrisi

Tüm kestirim değerleri göz önünde bulundurulduğunda testis volümünün 11 mL değeri olarak belirlenmesinin mikro-TESE’de sperm bulunma ihtimalini anlamlı olarak artıran en uygun değer olduğu görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13: Testis volümü ve sperm ekstraksiyonu arasındaki kestirim değerleri

Eğri koordinatları

Test Değişkenleri sonuçları * Testis volümü

Büyük veya eşitse pozitif	Sensitivite	1 - Spesifisite
,00	1,000	1,000
1,50	,997	1,000
2,50	,995	,993
3,50	,989	,961
4,50	,962	,899
5,50	,836	,651
7,00	,809	,618
9,00	,750	,570
11,00	,691	,456
13,50	,653	,414
17,50	,519	,305
22,50	,016	,004
26,00	,000	,000

En küçük kestirim değeri minimum gözlemlenen test değerinden 1 değer eksik ve en yüksek kestirim değeri maksimum gözlemlenen test değerinden 1 değer fazladır. Tüm diğer kestirim değerleri iki ardışık sıralı gözlemlenen test değerinin ortalamasıdır.

Toplam 860 mikro-TESE operasyonu sonrasında 803 hastadan testis dokusu örneği patoloji departmanına gönderilerek incelenmiştir. Mikro-TESE operasyonu ile sperm bulunan ve bulunmayan hastaların histopatolojik verileri ki-kare testi ile karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14: Mikro-TESE sonuçlarının patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılması

		Histopatolojik bulgu						
		Hipospermatogenez	İnkomplet spermatoisitik arrest	Komplet spermatoisitik arrest	Sertoli cell only	Fibrozis/ Atrofi	Diğer	Toplam
Mikro-TESE sonucu	Sperm (-)	3 (%6.8)	56 (%27.5)	168 (%67.7)	135 (%72.5)	92 (%80)	6 (%75)	460 (%57.3)
	Sperm (+)	41 (%93.2)	147 (%72.5)	80 (%32.3)	51 (%27.5)	22 (%20)	2 (%25)	343 (%42.7)
Toplam		44 (%100)	203 (%100)	248 (%100)	186 (%100)	114 (%100)	8 (%100)	803 (%100)

Buna göre mikro-TESE operasyonunda sperm bulunan hastalarda hipospermatogenez ve inkomplet matürasyon arresti sperm bulunmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksektir ($p < 0.001$); ancak komplet matürasyon arresti, Sertoli *cell only* sendromu, fibrozis ve atrofi ise sperm bulunmayan hastalarda sperm bulunanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

5.TARTIŞMA

Azospermik hastaların %80-85'inde NOA saptanmaktadır (3). Non-obstrüktif azospermi hastalarında sperm elde etmede kullanılan en başarılı yöntemin mikro-TESE olduğu bilinmektedir (10). Bu olguların testislerinde spermatozoa olup olmadığını mikro-TESE öncesinde gösterecek herhangi bir klinik test yoktur, ancak spermatozoa bulma oranını etkilediği düşünülen bazı ölçütler bulunmaktadır (5-7). Non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda mikro-TESE'de sperm bulma başarısını etkilediği düşünülen veya üzerinde daha çok durulan faktörlerin içinde daha önceki testis biyopsisi; TESE öncesi hormonal tedavi verilmesi; serum FSH düzeyi; serum inhibin-B düzeyi; testis volümü; Klinefelter sendromu; Y kromozom mikrodelyasyonu sayılabilir (3, 10, 14). Bu çalışmada söz konusu ölçütlerden inhibin-B dışındakilerin yanı sıra infertilite süresi, varikosektomi, inguinal herniorrafi ve orşiyopeksi öyküsü, soliter testis varlığı, sigara öyküsü, orşit öyküsü, kriporşidizm/retraktil testis varlığı, yaş, varikozel, serum LH, serum testosteron düzeyi gibi sperm bulma olasılığını etkileyebileceği düşünülen etkenler de incelenmiştir.

Testis biyopsisi TESE öncesinde spermatozoa bulma oranı hakkında bilgi verebilir, ancak biyopside spermatozoa olup olmaması testisin diğer yerlerinde de sperm bulunacağı ya da bulunmayacağını kesin olarak göstermez. Çoklu testis biyopsisinin TESE operasyonunun sonuçları ile uyumlu olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmakla beraber günümüzde testis biyopsisi bir tanı aracı olarak değil, TESE'nin bir parçası olarak tedavi amaçlı kullanılmaktadır (9, 81). Bu çalışmada hastaların önceki testis biyopsilerinde sperm bulunma oranları ile mikro-TESE'de sperm bulunma oranları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Her ne kadar testis biyopsisinin günümüzde tanısal değeri azalsa da daha önceki biyopsilerinde sperm bulunmuş olmasının mikro-TESE'de sperm bulunma olasılığı açısından en önemli prediktif faktör olduğunu düşünülmektedir.

Testislerin büyüklüğünü esas alarak TESE'de sperm ekstraksiyonunu inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada normal volümlü testislerin %44'ünde, küçük volümlü testislerin de %25'inde spermatozoa bulunmuş ve testis volümleri 5mL'den düşük olan olgularda bile spermatozoa bulunabileceği gösterilmiştir (85). Bir başka çalışmada ise testis volümü 5mL ve daha düşük olan hastalarda sperm elde etme oranı %20.8; 6-15 mL arasında olan hastalarda %40 ve 16 mL ve daha üstü olan hastalarda ise %58.2 olarak bulunmuştur (84). Avrupa Üroloji

Derneği 2015 kılavuzuna göre testis boyutu ile sperm bulma olasılığı arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (3). Günümüzde testis volümü çok düşük olan hastalarda bile TESE uygulanması gerektiği görüşü kabul görmüştür (9). Buradaki çalışmada, testis volümü arttıkça mikro-TESE’de sperm bulunma ihtimalinin arttığı görülmektedir. Testis volümü için bir eşik değer belirlenmeye çalışıldığında, testis volümünün 11 mL üzerinde olması durumunda mikro-TESE’de sperm bulunma ihtimali anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Testis volümü ile ilgili olarak verilen bu kestirim değerinin daha sonraki çalışmalara da ışık tutabilecek bir değer olabileceğini düşünmekteyiz. Testis volümünün artması ile mikro-TESE’de sperm bulunma ihtimalinin arttığı bulunmuş olsa da bu sonuç küçük volümlü testislerde sperm bulunamayacağı anlamına gelmemektedir.

Genel popülasyondaki varikozel görülme prevalansı %15, primer infertil hastalarda %35, sekonder infertil hastalarda ise %81’dir (86). Azospermisi veya ciddi oligospermisi olan hastaların %4-13’ünde klinik varikozel mevcuttur (87). Matthews ve arkadaşları, 78 infertil (22 azospermik, 56 oligoastenospermik) hastanın mikrovarikozektomi sonrasındaki semen analizlerinde, azospermik hasta grubunda %55, oligoastenospermik hasta grubunda %82 motil sperm saptamışlardır (88). Kim ve arkadaşları, 28 azospermik hastaya unilateral veya bilateral varikozektomi uygulamış ve 12 (%43) hastanın ejakülatında sperme rastlamışlardır (89). Pasqualotto ve arkadaşları, 27 azospermik hastaya mikroskobik varikozektomi yapmış ve post operatif altıncı ayda 9 hastanın ejakülatında spermatozoaya rastlamışlar, ancak post operatif 12. ayda ise 9 hastanın 5’inin tekrar azospermik olduğunu bildirmişlerdir (90). Varikozeli olan azospermik hastalarda mikro-TESE öncesinde varikozektomi yapılması, mikro-TESE’de sperm bulunma ihtimalini artırabilir. Bu konuda yeterli çalışma olmamasına rağmen mevcut kanı, klinik palpe edilebilir varikozelli hastaların TESE/ICSI öncesi tedavi edilmeleri yönündedir (86). Buradaki çalışmada, varikozeli olan ve olmayan hastalar arasında mikro-TESE’de sperm bulunma oranı arasından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç, çalışmaya alınan ve varikozeli olan tüm hastaların (*grade* 1-3) tek grup halinde çalışmaya dahil edilmesine bağlı olabilir. Öte yandan, varikozektomi öyküsü bulunan hastalara bakıldığında, mikro-TESE öncesinde varikozektomi yapılmasının mikro-TESE’deki sperm bulunma oranını istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı görülmektedir. Dolayısıyla, klinik varikozeli olan NOA hastalarında mikro-TESE operasyonu öncesinde varikozektomi operasyonu yapılması mikro-TESE’de sperm bulunma ihtimalini artırdığı için önerilmelidir.

Non-obstrüktif azospermik hastalarda altta yatan nedenler araştırılmakta, tüm hastalara rutin genetik analiz incelemesi yapılması gerekmektedir. Bu hasta grubuna ek olarak Avrupa Üroloji Derneği ve Amerika Üroloji Derneği kılavuzlarına göre infertilite nedeniyle başvuran ve şiddetli oligospermisi olan hastalarda da genetik analiz yapılmasının gerekli olduğu belirtilmektedir. Şiddetli oligospermik ve azospermik hastaların ortalama %15'inde genetik kusurlar bulunmaktadır (91). İnfertilite olgularındaki genetik hastalıklar içerisinde en sık görülenler Klinefelter sendromu ve Y kromozomu mikrolelesyonu olan hastalardır. Literatürde Klinefelter sendromu hastalarına yapılan mikro-TESE operasyonlarında sperm elde etme oranları %20-70 arasında değişmektedir (92). Avrupa Üroloji Derneği'nin 2015 kılavuzlarında göre Klinefelter sendromu olan hastalarda sperm elde etme oranı %30 olarak belirtilmiştir (3). Sabbaghian ve arkadaşlarının 2014 yılında yayımladıkları, 134 olguyu içeren ve şimdiye kadar yapılmış en geniş serili olan çalışmada Klinefelter sendromulu hastalarda mikro-TESE ile sperm elde etme oranı %28.4 olarak bulunmuştur (93). Ramasamy ve arkadaşlarının 2009 yılında 68 Klinefelter sendromu olgusunda mikro-TESE ile %69 sperm bulma oranı bildirmişlerdir ve bu çalışma şimdiye kadar yapılan çalışmalar içinde mikro-TESE ile en yüksek oranda sperm bulunan çalışmadır (94). Buradaki çalışmada Klinefelter sendromlu hastaların %19.7'sinde mikro-TESE ile sperm bulunmuştur. Bu oran literatüre bakıldığında diğer çalışmalara göre daha düşüktür. Bu fark, testis volümü düşük ve serum FSH düzeyi yüksek olan hastalarda daha sık genetik analiz istenmesine ya da farklı demografik özelliklere bağlı olabilir. Buradaki Klinefelter sendromu hastalarında mikro-TESE'de sperm bulunma oranı anlamlı şekilde düşüktür.

Y kromozomu mikrolelesyonu, azospermik erkeklerin %10-15'inde, şiddetli oligospermik erkeklerin ise %7-10'unda görülmektedir ve literatürde en sık rastlanan delesyon tipi *AZFc* delesyonudur (95). Oates ve arkadaşları, *AZFc* mikrolelesyonları olan 42 infertil erkekte, %42'lik sperm bulma oranı elde etmişlerdir. Bu çalışmada incelenen 42 erkeğin %38'inin ağır oligospermik, %62'sinin azospermik olduğu görülmüştür (64). Simoni ve arkadaşları ise *AZFc* mikrolelesyonu saptanan azospermik infertil erkeklerde TESE ile sperm bulma oranını %60 olarak belirtmişlerdir (96). Buradaki çalışmada Y kromozomu mikrolelesyonu saptanan 16 hastanın 4'ünde (%25) mikro-TESE ile sperm bulunmuştur ve bu oran literatüre göre düşüktür. Bu düşük oran çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşük olmasına bağlı olabilir. Diğer taraftan bu oran düşük olmakla birlikte Y kromozomu mikrolelesyonu olmayan hastalara göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Buradaki bulgular Klinefelter sendromu ve Y

mikrodelesyonu olan hastalarda, mikro-TESE ile sperm bulunmasının genetik anomalisi olmayan hastalara göre açık bir şekilde düştüğünü ortaya koyması açısından da önemlidir.

Folikül stimulan hormon düzeyi, seminifer tübüllerdeki spermatogonium miktarını yansıtır, ancak spermatozoa üretimiyle bir ilişkisi yoktur. Buna rağmen FSH düzeyinin yüksek olmasının TESE’de sperm bulma olasılığını istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artırdığını gösteren çalışmalar vardır (84). Ramasamy ve arkadaşlarının çalışmasında NOA tanılı hastalar TESE operasyonu öncesinde serum FSH düzeyleri <15; 15-30; 31-45 ve >45 IU/mL olmak üzere 4 ayrı gruba ayrılmış ve TESE ile sperm bulma oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (97). Dolayısıyla serum FSH düzeyinin normal olması spermatozoa bulma ihtimalini artırmayacağı gibi yüksek FSH düzeyi de spermatozoa bulunmayacağı anlamına gelmemektedir. Avrupa Üroloji Derneği 2015 kılavuzuna göre de serum FSH düzeyi ile sperm bulma olasılığı arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (3, 81). Patel ve arkadaşları infertil erkeklerin spermiyogram sonuçları ile serum testosteron düzeylerini karşılaştırılmıştır ve anlamlı bir ilişki belirlememişlerdir (98). Daha önce başarısız mikro-TESE sonuçları olan Sertoli *cell only* sendromlu hastaların serum testosteron düzeyi ile mikro-TESE’de sperm bulunma açısından anlamlı fark bulunmuştur. Bu olgulardan preoperatif serum testosteron düzeyi yüksek olan grupta daha yüksek oranda sperm bulunmuştur (99). Lei ve arkadaşları, daha önceki testis biyopsi sonuçları bilinen 471 azospermik hastadan özellikle Sertoli *cell only* sendrom ve ciddi hipospermatogenez olgularında serum LH ve FSH’nin anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (100). Buradaki seride FSH ve LH düzeylerinin azalmasının ve testosteron düzeyinin artmasının mikro-TESE’de sperm bulunma olasılığını minimal de olsa artırdığını ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre mikro-TESE operasyonu öncesinde elde edilen hormon değerlerinin sperm bulma olasılığı üzerinde önemli bir etkisi olduğu söylenemez.

Oligoastenoteratospermili hastalarda spermatogenezi indüklemek için ampirik olarak hormonal tedaviler uygulanmaktadır. Bunlar arasında en popüler olanları klomifen sitrat ve hCG’dir. Hormonal tedaviler NOA hastalarında TESE operasyonu öncesinde de uygulanmıştır. Bir çalışmada, NOA tanısı olan 496 hastaya TESE öncesinde uygulanan bir protokol ile klomifen sitrat, hCG ve human menipozal gonadotropin tedavisi verilmiş ve TESE öncesinde tedavi verilmeyen gruba göre sperm bulunma oranını anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (101). Buradaki çalışmada ise mikro-TESE öncesi son 3 ayda hCG kullanımı ve mikro-TESE’de sperm bulunma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

Günümüzde birçok anne ve baba adayı eskiye göre artık daha ileri yaşlarda çocuk sahibi olmayı planlamaktadırlar. Bu da çiftlerin yaşının fertilité üzerine etkisinin önemini artırmaktadır. Bu konu ile ilgili bir çalışmada 1,066 NOA hastası incelenmiş, 50 yaşından küçük hastalarda mikro-TESE’de sperm bulunma oranı %54 iken 50 yaş üstü hastalarda bu oran %74 olarak bulunmuştur. Yazarlar, erkek yaşının artmasının beklenenin aksine mikro-TESE’de sperm bulunması üzerine negatif bir etkisinin bulunmadığını ve mikro-TESE için yaş konusunda üst sınırın olmadığını belirtmişlerdir (102). Buradaki çalışmada, sadece yaş değişkeni ile mikro-TESE’de sperm bulunması karşılaştırıldığında yaşın artması ile başarı oranının arttığı görülmüştür, ancak diğer parametrelerin de katıldığı çok değişkenli analizde yaş değişkeninin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. İnfertilite süresi ve mikro-TESE’de sperm bulunması arasında bilgimiz dahilinde yapılmış bir çalışma yoktur. Buradaki seride, infertilite süresi ile sperm bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Testisin anatomik yapısını ve kanlanmasını bozarak spermatogenezini olumsuz yönde etkilemesi muhtemel olabilecek sebepler arasında düşündüğümüz orşiyopeksi öyküsü, kriptorşidizm/retraktıl testis varlığı, inguinal herniorrafi öyküsü, soliter testis varlığı, geçirilmiş orşit öyküsü ve sigara içme öyküsü parametreleri ile mikro-TESE’de sperm bulunması ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Sigara ve infertilite ile ilgili bir çalışmada sigara içen hastalar ile içmeyen hastalar arasında sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji yönünden bir fark olmadığı saptanmıştır (103). Bir başka çalışmada ise sigara içen hastalarda içmeyenlere göre sperm motilitesinin daha kötü olduğu belirlenmiştir (104). Buradaki seride ise sigara içen hastalar ile içmeyen hastaların mikro-TESE sonuçlarının farklılık göstermediği ve dolayısıyla sigaranın mikro-TESE sonucunu etkilemeyen bir faktör olduğu anlaşılmıştır.

Raman ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında, 47 kriptorşidizm öyküsü bulunan NOA hastasından 35’inde (%74) TESE ile sperm bulunmuştur (105). Haimov-Kochman ve arkadaşları 15 orşiyopeksi hikayesi bulunan ve 142 orşiyopeksi hikayesi bulunmayan azospermik hastada TESE sonuçlarını bildirmişlerdir. Orşiyopeksi hikayesi olan grupta %66, bulunmayan grupta ise %47 hastada spermatozoa saptanmıştır. Bu bulgu, orşiyopeksili hastalarda istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmasa da TESE operasyonunda sperm bulunma ihtimalinin daha önce orşiyopeksi yapılmayan hastalara göre daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir (106). Buradaki çalışmada, orşiyopeksi hikayesi bulunan ve bulunmayan hastaların yanı sıra

kritorşidizm/retraktıl testis olan ve olmayan hastalarla mikro-TESE sonuçları arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır.

İnguinal herniorrafi tüm dünyada en çok yapılan cerrahi operasyonlardandır. Operasyon sırasındaki iyatrojenik yaralanmalar, kullanılan yamalar veya fibrozisle iyileşme vaz deferenste obstrüksiyona neden olabilir ya da testisin kanlanması bozabilir. Bunlar azospermi nedeni olabilir de bu durum ve bundan dolayı hasta azospermik olabilir, ancak bu durum beklenilenin çok altındadır (107). İnguinal herni onarımı öyküsü olan infertil erkeklerle yapılan bir çalışmada, sperm kalitesinin ve Sertoli hücre fonksiyonu hasarının cerrahiden sonra gelişen atrofik testis varlığında anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir. Üzerinde daha çok durulan mekanizma inguinal vazal obstrüksiyondur, ancak testisin kanlanması bozularak iskemik orşit, atrofi ya da hormonal disfonksiyonlar da gelişebilir (108, 109). Buradaki çalışmada inguinal herniorrafi hikayesi bulunan ve bulunmayan hastalarla mikro-TESE sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bilgimiz dahilinde soliter testis varlığı ve mikro-TESE’de sperm bulunmasını karşılaştıran herhangi bir çalışma yoktur. Tek testis olanlarda her iki testis bulunanlara göre özellikle postpubertal dönemde kabakulak orşiti geçiren hastalarda azımsanmayacak kadar bir hasta grubunda azospermi geliştiği (%26) bilinmektedir (110). Orşit öyküsü bulunan azospermik hastalar ile mikro-TESE’de spermatozoa bulunması arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma vardır. Kabakulakla ilişkili bilateral orşit geçiren bir hastada azospermi gelişmesine rağmen mikro-TESE operasyonunda sperm bulunabilmiştir (111). Testiküler patolojisi olduğu bilinen NOA hastalarında yapılan testiküler iğne aspirasyonu ile orşit hikayesi bulunan toplam 5 hastada spermatozoa saptanmıştır (112). Buradaki seride, soliter testis varlığı ve geçirilmiş orşit öyküsü parametreleri ile mikro-TESE’de sperm bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen bu konular ile ilgili yapılacak olan daha geniş serili çalışmaların bu parametrelerle azospermi ve mikro-TESE sonuçları arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabileceği düşünülmektedir.

Tunç ve arkadaşları, NOA hastalarında TESE ile sperm bulma başarısına hangi faktörlerin etki ettiğini araştırmışlardır. Bu amaçla çalışmaya alınan 52 hastada preoperatif serum FSH ve inhibin-B düzeylerine bakılmış, hastaların testis volümleri ölçülmüştür. Hastaların %59.6’sında sperm saptanmıştır, ancak hiçbir parametrenin sperm bulunması ile anlamlı ilişki göstermediği görülmüştür (113). Başka bir çalışmada ise 178 NOA hastasının TESE öncesi testis volümleri,

serum FSH düzeyleri ve operasyon öncesi testis biyopsisinin histopatolojik inceleme sonuçları değerlendirilmiştir. Preoperatif testis volümü ve serum FSH düzeyi, TESE başarısı ile istatistiksel olarak ilişkisiz bulunurken, testis biyopsisi histopatolojik sonuçları ile ilişkili bulunmuştur (114). Tsujimura ve arkadaşları NOA hastalarında mikro-TESE öncesi noninvaziv prediktif parametre olabileceklerini düşündükleri etkenleri araştırmışlardır. Bu amaçla 100 NOA hastasının preoperatif verileri ile yapılan multivaryans analizinde serum FSH, testosteron, inhibin-B düzeyleri mikro-TESE’de sperm bulma olasılığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlardır (115). Boitrelle ve arkadaşları tarafından 280 NOA hastası ile yapılan çalışmada total testis volümü, serum inhibin-B, FSH, testosteron ve LH düzeyleri, yaş ve operasyonda çıkarılan testis doku miktarının mikro-TESE başarısına etkisi araştırılmıştır. Total testis volümü ile inhibin-B’nin artmasının ve FSH’nin düşmesinin mikro-TESE’de sperm bulunmasında etkili olduğu saptanmıştır (116).

Sonuç olarak, buradaki çalışmada 860 NOA hastasına mikro-TESE’de sperm bulunma ihtimalini etkileyebileceğini düşündüğümüz 18 parametre ile önce tekli değişken analizi yapılmıştır. Buna göre, hastaların yaşlarının daha küçük olması, daha önce varikosektomi yapılmış olması, önceki testis biyopsisinde sperm saptanması, testis volümünün daha fazla olması, testosteron seviyesinin daha yüksek olması mikro-TESE’de sperm bulunma ihtimalini artırmakta; serum FSH ve LH düzeylerinin yüksekliği ile hastalarda Klinefelter sendromu bulunması ise mikro-TESE’de sperm bulunma ihtimalini azaltmaktadır. Daha sonra yapılan çoklu değişken analizinde ise operasyon öncesi testis biyopsisinde sperm saptanan, testis volümü daha yüksek olan ve varikosektomi öyküsü olanlarda mikro-TESE’de sperm saptanma olasılığını daha yüksek olarak bulunmuştur. Mikro-TESE operasyonu öncesinde testis biyopsisi sonuçlarının mikro-TESE sonuçları ile yüksek oranda korelasyon gösterdiği tüm kılavuzlarda vurgulanan bir bulgu olmakla birlikte günümüzde mikro-TESE operasyonu öncesinde tanısal amaçlı testis biyopsisi yapılması önerilmemektedir. Çünkü, testis biyopsisi bir tanı aracı olarak değil, mikro-TESE operasyonunun bir parçası olarak değerlendirilmektedir. Testis volümünün daha fazla olması (11 mL üstü) ve daha önce varikosektomi operasyonu yapılmasının mikro-TESE’de sperm bulma ihtimalini artırması ise daha önceki bazı çalışmalarda vurgulanmış olmakla birlikte kılavuzlarda yer alan bilgiler değildir. Buna karşın, testis hacmi belli değer üzerindeki hastalarda çoklu değişken analizinin sonuçları testis hacmi ve varikosektomi öyküsünün mikro-TESE başarısını öngörmede belirleyici parametreler arasında yer alabileceğini düşündürmektedir.

6.SONUÇ

Bu çalışma mevcut bilgiler dahilinde NOA hastalarında mikro-TESE’de sperm bulunma ihtimalini 18 parametre ile irdeleyen en kapsamlı çalışmadır. Halen bu hastalarda mikro-TESE öncesinde sperm bulunmasını öngördüren bir test olmaması göz önünde bulundurulduğunda buradaki bulgular dikkat çekicidir. Tüm parametreler değerlendirildiğinde, operasyon öncesi biyopsilerinde spermatozoa saptanan, varikosektomi öyküsü olan ve fizik muayenede testis volümü daha yüksek olan NOA hastalarında spermatozoa bulunma ihtimalinin anlamlı olarak arttığı görülmektedir. Ayrıca testis volümü 11 mL’den yüksek olan hastalarda mikro-TESE ile sperm bulunmasının anlamlı olarak yükseldiği belirlenmiştir. Bu çalışmanın daha sonraki çalışmalara, nomogramlara ve skorlamalara öncülük edebileceği düşünülmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril* 1990;54:978-83.
3. Jungwirth A DT, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Tournaye H, Krausz C. Guidelines on male infertility. Netherlands: European Association of Urology (EAU), 2015.
4. Tüttelmann F NE. Classification of andrological disorders. Nieschlag E BH, Nieschlag S editor. Berlin: Springer Verlag; 2010.
5. Willott GM. Frequency of azoospermia. *Forensic Sci Int* 1982;20:9-10.
6. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989;142:62-5.
7. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17-8.
8. Hopps CV, Goldstein M, Schlegel PN. The diagnosis and treatment of the azoospermic patient in the age of intracytoplasmic sperm injection. *Urol Clin North Am* 2002;29:895-911.
9. Turunc T. Tüm Yönleryle TESE. *Androloji Bülteni* 2006;24:42-5.
10. Dabaja AA, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian J Androl* 2013;15:35-9.
11. Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod* 1997;12:1582-8.
12. Rowe T. Fertility and a woman's age. *J Reprod Med* 2006;51:157-63.
13. Jarow JP SM, Kolettis PN, Lipshultz LI, McClure RD, Nangia AK, Naughton CK, Prins GS, Sandlow CI, Schlegel PN. The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement American Urological Association Education and Research, Inc.: 2010.
14. Sabanegh E AA. Erkek İnfertilitesi. In: Wein AJ KL, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editor. *Campbell-Walsh Üroloji*. 10th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc.; 2012. p. 616-47.
15. Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68 Suppl 1:15-26.
16. Burrows PJ, Schrepferman CG, Lipshultz LI. Comprehensive office evaluation in the new millennium. *Urol Clin North Am* 2002;29:873-94.
17. Shefi S, Turek PJ. Definition and current evaluation of subfertile men. *Int Braz J Urol* 2006;32:385-97.
18. Gudeloglu A, Parekattil SJ. Update in the evaluation of the azoospermic male. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68 Suppl 1:27-34.
19. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333:1517-21.
20. Tur-Kaspa I, Maor Y, Dor J, Mashiach S. Frequency of intercourse for couples trying to conceive. *Lancet* 1994;344:766.
21. Oberg K, Fugl-Meyer AR, Fugl-Meyer KS. On categorization and quantification of women's sexual dysfunctions: an epidemiological approach. *Int J Impot Res* 2004;16:261-9.
22. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Short RA, Evenson DP. Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study. *Fertil Steril* 2008;89:375-9.
23. Goldenberg RL, White R. The effect of vaginal lubricants on sperm motility in vitro. *Fertil Steril* 1975;26:872-3.
24. Werner CA. Mumps orchitis and testicular atrophy; a factor in male sterility. *Ann Intern Med* 1950;32:1075-86.

25. Bronson R, Cooper G, Rosenfeld D. Sperm antibodies: their role in infertility. *Fertil Steril* 1984;42:171-83.
26. Puri P, Barton D, O'Donnell B. Prepubertal testicular torsion: subsequent fertility. *J Pediatr Surg* 1985;20:598-601.
27. Kedia KR, Markland C, Fraley EE. Sexual function after high retroperitoneal lymphadenectomy. *Urol Clin North Am* 1977;4:523-8.
28. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barme GA, Fuchs EF, Nagler HM, et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg* 2005;241:553-8.
29. Sexton WJ, Jarow JP. Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function. *Urology* 1997;49:508-13.
30. Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V, Miras K. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3667-71.
31. Costabile RA, Spevak M. Cancer and male factor infertility. *Oncology (Williston Park)* 1998;12:557-62, 65; discussion 66-8, 70.
32. Rueffer U, Breuer K, Josting A, Lathan B, Sieber M, Manzke O, et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol* 2001;12:1307-11.
33. Nalesnik JG, Sabanegh ES, Jr., Eng TY, Buchholz TA. Fertility in men after treatment for stage 1 and 2A seminoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27:584-8.
34. Stahl O, Eberhard J, Jepson K, Spano M, Cwikiel M, Cavallin-Stahl E, et al. Sperm DNA integrity in testicular cancer patients. *Hum Reprod* 2006;21:3199-205.
35. Toth A. Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. *Fertil Steril* 1979;31:538-40.
36. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006;97 Suppl 2:34-8; discussion 44-5.
37. Harmon J, Aliapoulios MA. Gynecomastia in marihuana users. *N Engl J Med* 1972;287:936.
38. Hurd WW, Kelly MS, Ohl DA, Gauvin JM, Smith AJ, Cummins CA. The effect of cocaine on sperm motility characteristics and bovine cervical mucus penetration. *Fertil Steril* 1992;57:178-82.
39. Vine MF, Tse CK, Hu P, Truong KY. Cigarette smoking and semen quality. *Fertil Steril* 1996;65:835-42.
40. Kunzle R, Mueller MD, Hanggi W, Birkhauser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril* 2003;79:287-91.
41. Sofikitis N, Miyagawa I, Dimitriadis D, Zavos P, Sikka S, Hellstrom W. Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. *J Urol* 1995;154:1030-4.
42. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schrader G, Rickert-Fohring M, Gassner P, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003;79 Suppl 3:1550-4.
43. Aitken RJ, De Luliis GN. Value of DNA integrity assays for fertility evaluation. *Soc Reprod Fertil Suppl* 2007;65:81-92.
44. Rao PK, Sabanegh ES. Genitourinary sarcoidosis. *Rev Urol* 2009;11:108-13.
45. Sancak B AD, Cumhuri M, İlgi S, Kural E, Taner D, Başar R, Önderoğlu S, Tuncel M, Taşçıoğlu B, Yener N, Durgun B, Çelik H, Atasever A, Sargon MF, Sürücü HS, Erbil M, Aldur M, Özkul E. Erkek Genital Organları. In: Sancak B CM, editor. *Fonksiyonel Anatomi*. 2. Baskı. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş.; 2002. p. 286-91.
46. Kolettis PN, Sabanegh ES. Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. *J Urol* 2001;166:178-80.
47. Charny CW. The spermatogenic potential of the undescended testis before and after treatment. *J Urol* 1960;83:697-705.

48. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology* 2007;70:532-8.
49. Brown DJ, Hill ST, Baker HW. Male fertility and sexual function after spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2006;152:427-39.
50. Organization WH. WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. Geneva: WHO Press, 2010.
51. Sussman EM, Chudnovsky A, Niederberger CS. Hormonal evaluation of the infertile male: has it evolved? *Urol Clin North Am* 2008;35:147-55, vii.
52. Trummer H, Ramschak-Schwarzer S, Haas J, Habermann H, Pummer K, Leb G. Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. *Fertil Steril* 2001;76:254-7.
53. Smith DA, Webb LG, Fennell AI, Nathan EA, Bassindale CA, Phillips MA. Early evidence kits in sexual assault: an observational study of spermatozoa detection in urine and other forensic specimens. *Forensic Sci Med Pathol* 2014;10:336-43.
54. Thomas K, Wood SJ, Thompson AJ, Pilling D, Lewis-Jones DI. The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population. *Br J Radiol* 2000;73:494-7.
55. Matsuda T. Diagnosis and treatment of post-herniorrhaphy vas deferens obstruction. *Int J Urol* 2000;7 Suppl:S35-8.
56. Visootsak J, Graham JM, Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:42.
57. Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, Samango-Sprouse C, Skakkebaek NE, Graham JM, Jr., et al. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med* 2003;5:460-8.
58. Oates RD. The genetic basis of male reproductive failure. *Urol Clin North Am* 2008;35:257-70, ix.
59. Okada H, Goda K, Muto S, Maruyama O, Koshida M, Horie S. Four pregnancies in nonmosaic Klinefelter's syndrome using cryopreserved-thawed testicular spermatozoa. *Fertil Steril* 2005;84:1508.
60. Rajender S, Rajani V, Gupta NJ, Chakravarty B, Singh L, Thangaraj K. SRY-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. *Mol Hum Reprod* 2006;12:341-6.
61. Oates RD, Mulhall J, Burgess C, Cunningham D, Carson R. Fertilization and pregnancy using intentionally cryopreserved testicular tissue as the sperm source for intracytoplasmic sperm injection in 10 men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1997;12:734-9.
62. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67:178-83.
63. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976;34:119-24.
64. Oates RD, Silber S, Brown LG, Page DC. Clinical characterization of 42 oligospermic or azospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. *Hum Reprod* 2002;17:2813-24.
65. Cohlen BJ. Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004? *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:3-13.
66. Palermo GD, Neri QV, Takeuchi T, Rosenwaks Z. ICSI: where we have been and where we are going. *Semin Reprod Med* 2009;27:191-201.
67. Schlegel PN. Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev* 2004;16:561-72.
68. Ron-El R, Strassburger D, Friedler S, Komarovski D, Bern O, Soffer Y, et al. Extended sperm preparation: an alternative to testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1997;12:1222-6.
69. Matthews GJ, Goldstein M. Microsurgical autogenous sperm reservoir with simultaneous epididymal sperm aspiration: a novel approach for the man with surgically unreconstructable obstruction. *Tech Urol* 1995;1:120-5.

70. Nudell DM, Conaghan J, Pedersen RA, Givens CR, Schriock ED, Turek PJ. The mini-micro-epididymal sperm aspiration for sperm retrieval: a study of urological outcomes. *Hum Reprod* 1998;13:1260-5.
71. Sheynkin YR, Ye Z, Menendez S, Liotta D, Veeck LL, Schlegel P. Controlled comparison of percutaneous and microsurgical sperm retrieval in men with obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1998;13:3086-9.
72. Ostad M, Liotta D, Ye Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia: results of a multibiopsy approach with optimized tissue dispersion. *Urology* 1998;52:692-6.
73. Devroey P, Van Steirteghem A. A review of ten years experience of ICSI. *Hum Reprod Update* 2004;10:19-28.
74. Vernaev V, Bonduelle M, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P. Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2003;18:2093-7.
75. Nicopoullos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Ramsay JW. The results of 154 ICSI cycles using surgically retrieved sperm from azoospermic men. *Hum Reprod* 2004;19:579-85.
76. Fahmy I, Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Kamal A, Tawab NA, et al. Intracytoplasmic sperm injection using surgically retrieved epididymal and testicular spermatozoa in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Int J Androl* 1997;20:37-44.
77. Mansour RT, Kamal A, Fahmy I, Tawab N, Serour GI, Aboulghar MA. Intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1997;12:1974-9.
78. Tournaye H, Camus M, Goossens A, Liu J, Nagy P, Silber S, et al. Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;10 Suppl 1:115-9.
79. Hauser R, Botchan A, Amit A, Ben Yosef D, Gamzu R, Paz G, et al. Multiple testicular sampling in non-obstructive azoospermia--is it necessary? *Hum Reprod* 1998;13:3081-5.
80. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14:131-5.
81. Turunc T. TESE'de başarıyı belirleyen faktörler. *Androloji Bülteni* 2014;16:59-64.
82. Bernie AM, Ramasamy R, Schlegel PN. Predictive factors of successful microdissection testicular sperm extraction. *Basic Clin Androl* 2013;23:5.
83. Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, Matsuyama H. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2012;27:331-9.
84. Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, Bal N, Kuzgunbay B, Peskircioglu L, et al. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. *Fertil Steril* 2010;94:2157-60.
85. Amer M, Abd Elnasser T, El Haggag S, Mostafa T, Abdel-Malak G, Zohdy W. May-Grunwald-Giemsa stain for detection of spermatogenic cells in the ejaculate: a simple predictive parameter for successful testicular sperm retrieval. *Hum Reprod* 2001;16:1427-32.
86. Inci K, Gunay LM. The role of varicocele treatment in the management of non-obstructive azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68 Suppl 1:89-98.
87. Will MA, Swain J, Fode M, Sonksen J, Christman GM, Ohl D. The great debate: varicocele treatment and impact on fertility. *Fertil Steril* 2011;95:841-52.
88. Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril* 1998;70:71-5.
89. Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol* 1999;162:737-40.

90. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocele repair: an update. *Fertil Steril* 2006;85:635-9.
91. Kadioğlu A ÇS, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Usta MF, Kendirci M. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi. Türk Androloji Derneği Yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul2004.
92. Westlander G, Ekerhovd E, Granberg S, Hanson L, Hanson C, Bergh C. Testicular ultrasonography and extended chromosome analysis in men with nonmosaic Klinefelter syndrome: a prospective study of possible predictive factors for successful sperm recovery. *Fertil Steril* 2001;75:1102-5.
93. Sabbaghian M, Modarresi T, Hosseinifar H, Hosseini J, Farrahi F, Dadkhah F, et al. Comparison of sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcome in patients with and without Klinefelter syndrome. *Urology* 2014;83:107-10.
94. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 2009;182:1108-13.
95. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, et al. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:739-48.
96. Simoni M, Tuttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Munster experience. *Reprod Biomed Online* 2008;16:289-303.
97. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2009;92:590-3.
98. Patel DP, Brant WO, Myers JB, Zhang C, Presson AP, Johnstone EB, et al. Sperm concentration is poorly associated with hypoandrogenism in infertile men. *Urology* 2015;85:1062-7.
99. Kalsi JS, Shah P, Thum Y, Muneer A, Ralph DJ, Minhas S. Salvage micro-dissection testicular sperm extraction; outcome in men with non-obstructive azoospermia with previous failed sperm retrievals. *BJU Int* 2015;116:460-5.
100. Lei B, Lv D, Zhou X, Zhang S, Shu F, Ding Y, et al. Biochemical hormone parameters in seminal and blood plasma samples correlate with histopathologic properties of testicular biopsy in azoospermic patients. *Urology* 2015;85:1074-8.
101. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Rao P, Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int* 2013;111:E110-4.
102. Ramasamy R, Trivedi NN, Reifsnnyder JE, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Age does not adversely affect sperm retrieval in men undergoing microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2014;101:653-5.
103. Davar R, Sekhavat L, Naserzadeh N. Semen parameters of non-infertile smoker and non-smoker men. *J Med Life* 2012;5:465-8.
104. Hassa H, Yildirim A, Can C, Turgut M, Tanir HM, Senses T, et al. Effect of smoking on semen parameters of men attending an infertility clinic. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:19-22.
105. Raman JD, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol* 2003;170:1287-90.
106. Haimov-Kochman R, Prus D, Farchat M, Bdolah Y, Hurwitz A. Reproductive outcome of men with azoospermia due to cryptorchidism using assisted techniques. *Int J Androl* 2010;33:e139-43.
107. Khodari M, Ouzzane A, Marcelli F, Yakoubi R, Mitchell V, Zerbib P, et al. [Azoospermia and a history of inguinal hernia repair in adult]. *Prog Urol* 2015;25:692-7.
108. Tekatli H, Schouten N, van Dalen T, Burgmans I, Smakman N. Mechanism, assessment, and incidence of male infertility after inguinal hernia surgery: a review of the preclinical and clinical literature. *Am J Surg* 2012;204:503-9.

109. Yavetz H, Harash B, Yogev L, Homonnai ZT, Paz G. Fertility of men following inguinal hernia repair. *Andrologia* 1991;23:443-6.
110. Gazibera B, Gojak R, Drnda A, Osmic A, Mostarac N, Jusufi-Huric I, et al. Spermogram part of population with the manifest orchitis during an ongoing epidemic of mumps. *Med Arch* 2012;66:27-9.
111. Masuda H, Inamoto T, Azuma H, Katsuoka Y, Tawara F. [Successful testicular sperm extraction in an azoospermic man with postpubertal mumps orchitis]. *Hinyokika Kiyo* 2011;57:529-30.
112. Shefi S, Kaplan K, Turek PJ. Analysis of spermatogenesis in non-obstructive azoospermic and virtually azoospermic men with known testicular pathology. *Reprod Biomed Online* 2009;18:460-4.
113. Tunc L, Kirac M, Gurocak S, Yucel A, Kupeli B, Alkibay T, et al. Can serum Inhibin B and FSH levels, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia? *Int Urol Nephrol* 2006;38:629-35.
114. Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *Int J Androl* 2001;24:306-10.
115. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takao T, Fujita K, Koga M, et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2004;172:1944-7.
116. Boitrelle F, Robin G, Marcelli F, Albert M, Leroy-Martin B, Dewailly D, et al. A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study. *Hum Reprod* 2011;26:3215-21.