



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**AZOSPERMİK İNFERTİL ERKEKLERDE TESE:
FSH DEĞERLERİ, DUKTAL PATOLOJİ VE SPERM
POZİTİFLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak SAYGILI

Antalya, 2017



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**AZOSPERMİK İNFERTİL ERKEKLERDE TESE:
FSH DEĞERLERİ, DUKTAL PATOLOJİ VE SPERM
POZİTİFLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr Ahmet Danışman

Dr. Burak SAYGILI

Antalya, 2017

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez sürecine birlikte başladığımız Prof. Dr. Ahmet DANIŞMAN hocam başta olmak üzere, tezimin devamında ve sonuçlanmasında katkıda bulunan diğer hocalarıma,

Burada bulunduğum sürece birlikte, çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarım ve tez jürimde yer alan Yrd. Doç. Dr. Tümay İPEKÇİ'ye,

Biyoistatistik Bölümü öğretim üyesi Mehmet YARDIMSEVER hocama, ayırdığı vakit ve tezime yapmış olduğu katkılardan dolayı teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	sayfa
TABLO LİSTESİ	ii.
GRAFİK, RESİM, ŞEKİL, LİSTESİ.....	iii.
KISALTMALAR.....	iv.
1.ÖZET.....	1
2.ABSTRACT.....	3
3.GENEL BİLGİLER.....	5
3.1. Anamnez.....	11
3.2. Fizik Muayene.....	14
3.3. Laboratuvar Değerlendirmesi.....	15
3.3.1. Semen Analizi.....	15
3.3.2. Hormonal Değerlendirme.....	17
3.4. Genetik Araştırmalar.....	20
3.5. Anatomi.....	23
4.GİRİŞ VE AMAÇ.....	27
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
6. BULGULAR.....	32
7. TARTIŞMA.....	38
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
9. KAYNAKLAR.....	44

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ne göre semen analizi değerleri

Tablo 2: Kliniğimizde TESE yapılan toplam 142 hastanın FSH, LH, testosteron, yaş verileri

Tablo 3: Azospermi nedenli kliniğimizde TESE yapılan hastaların patoloji verileri

Tablo 4: Azospermi nedenli kliniğimizde TESE yapılan hastalarda sperm bulunma değerleri

Tablo 5: Patoloji sonuçlarına göre FSH, LH, testosteron, yaş değerleri

Tablo 6: TESE sonrasında sperm bulunma sonuçları ile FSH arasındaki ilişki

Tablo 7: TESE sonrasında sperm bulunma ile patoloji sonuçları arasındaki ilişki

ŞEKİL RESİM VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1: Hipotalamo-hipofizer-testiküler aks.

Şekil 2: Azospermi faktör (AZF) bölge ile Y kromozomu

Şekil 3: Skrotum ve katları

Şekil 4: Testise giren arterlerin şematik görünümü

Resim 1: Kliniğimizde yapılan mikro-TESE operasyonundan bir görüntü, daire içerisindeki alan dilate tubüllerin bulunduğu alan, etrafında da hyalinize olmuş tubüller

Resim 2: Kliniğimizde yapılan mikro-TESE operasyonundan bir görüntü

KISALTMALAR

TESE: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

NOA: Non Obstrüktif Azospermi

ICSI: İntra Stoplazmik Sperm İnjesiyonu

HCG: Human Koryonik Gonadotropin

FSH: Folikül Stimulan Hormon

LH: Lüteinizan Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

GH: Growth Hormon

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

ACTH: Adreno Kortikotropik Hormon

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

KS: Klinefelter Sendromu

SRY: Seks Belirleyici Faktör

AZF: Azospermi Faktör

KBVDA: Konjenital Bilateral Vas Deferens Agenezisi

CTFR: Kistik Fibrozis Transmembran Gen

SCOS: Sertoli Cell Only Sendrom

TESA: Testiküler Sperm Aspirasyonu

MESA: Mikroskopik Epididimal Sperm Aspirasyonu

PESA: Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu

IVF: In Vitro Fertilizasyon

1.ÖZET

AZOSPERMİK İNFERTİL ERKEKLERDE TESE: FSH DEĞERLERİ, DUKTAL PATOLOJİ VE SPERM POZİTİFLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Burak Saygılı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Dumlupınar Bulvarı 07059 Antalya

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda polikliniğimize infertilite şikayeti ile başvuran ve azospermi tanısı alan hastaların testiküler sperm ekstraksiyonu operasyonu öncesi folikül uyarıcı hormon düzeyleri, elde edilen testis patoloji sonuçları ve TESE pozitifliği arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Haziran 2014 – Haziran 2017 tarihleri arasında polikliniğimize infertilite nedeni başvuran hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalar arasından azospermi tanısı ile kliniğimizde testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) yapılmış olanlar çalışmaya dahil edildi. Hastaların anamnez bilgileri, folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), serum total testosteron değerleri, operasyon sonrası sperm pozitifliği ve patoloji bulguları elde edilerek, FSH değerlerinin, sperm pozitifliğini tahmin etmedeki rolü araştırıldı. TESE operasyonunda sperm bulunabilmesini etkileyen faktörlerden biri olarak FSH değerlendirmesi için ki-kare analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 142 hastanın yaş ortalamaları 35, FSH düzeyleri ortalama 16.61 (1.4-18.1) mIU/ml, serum testosteron düzeyleri ortalama 4.36 (2.41-8.27) ng/ml olarak saptanmıştır. TESE operasyonu ile 58 hastada (%41.1) sperm saptanmıştır. Yaptığımız ki-kare test analizleri, işlem öncesi FSH değerinin TESE ile sperm bulma oranlarında yol gösterici olabileceğini istatistiksel anlamda işaret etmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Azospermik hastaların TESE işlemi öncesi FSH değerlerinin, uygulama ile sperm bulunabilme olasılığını tahmin edilebilirlik yönünden

etkilediğini; bu sayede olguların işlem öncesi bilgilendirilmelerine katkıda bulunabilineceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Azospermi, TESE, FSH, LH, Patoloji Sonucu



2.ABSTRACT

TESE IN AZOSPERMIC INFERTILE MALE: RESEARCH ON THE RELATIONSHIP BETWEEN FSH VALUES, DUKTAL PATHOLOGY AND SPERM POSITIVITY

Dr. Burak Saygılı

Akdeniz University Faculty of Medicine Urology Department Dumlupınar Bulvarı 07059 Antalya

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between follicle stimulating hormone levels, testicular pathology results and TESE positivity before testicular sperm extraction surgery in patients who were admitted to our polyclinic with infertility complaints and who were diagnosed with azoospermia.

Material and Methods: We retrospectively reviewed the data of patients who were referred to our polyclinic due to infertility between June 2014 and June 2017. Among these patients, those who had testicular sperm extraction (TESE) in our clinic with the diagnosis of azoospermia were included in the study. The role of FSH values in predicting sperm positivity was investigated by obtaining history information, hormone values such as follicle stimulated hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), serum total testosterone, postoperative sperm positivity and pathology findings. Chi-square analysis was performed for FSH assessment as one of the factors affecting the presence of sperm in the TESE operation.

Findings: The mean age of the 142 patients included in the study was 35, FSH levels were 16.61 (1.4-18.1) mIU / ml and serum testosterone levels were 4.36 (2.41-8.27) ng / ml. Sperm was detected in 58 patients (41.1%) with TESE operation. The chi-square test analysis we conducted showed statistical significance ($p < 0,05$) that pre-procedural FSH value could guide the sperm retrieval rates with TESE.

Conclusion: The pre-TESE FSH values of azoospermic patients affect the likelihood of spermatozoa in terms of application; we will be able to contribute to informing the cases before the transaction.

Key words: Azoospermia, TESE, FSH, LH, Pathology Outcome



3. GENEL BİLGİLER:

İnfertilite tanımı Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre “Son 1 yıllık zaman dilimi içerisinde herhangi bir gebelikten korunma yöntemi kullanmaksızın cinsel birleşme olduğu halde spontan olarak gebelik olmaması durumu “olarak tanımlanır (1). Partneri ile korunmasız cinsel ilişki kuran kadının bir ay içerisinde gebe kalma oranı %25, altı ay içerisinde %75 ve bir yıl içerisinde ise %90 dır (2). İnfertilite açısından değerlendirme için 12 aylık korunmasız cinsel hayatın beklenmesi en yaygın görüştür. Gebelikler ovülasyon gününden önceki 6 gün içerisinde gerçekleşen cinsel ilişkinin sonucunda meydana gelmektedir (3).

İnfertilite erkek ve kadın faktörlü bir bulgudur. Üremeye yardımcı uygulamalarda kadın yaşı, tek başına sonucu etkileyen önemli değişkendir (4). 35 yaşına gelmiş bir kadının fertilitesi, 25 yaşındaki bir kadının fertilitite potansiyelinin sadece %50’si iken, 38 yaşına gelindiğinde bu oran %25’e, 40 yaşın üzerinde ise %5’in altına düşer. İnfertil çiftlerin %50’sinde ise erkeğe ait nedenler bulunur. Eğer infertiliteden sorumlu sadece bir faktör söz konusuysa, fertil olan eş diğerinin durumunu kompanse edebilir. Ancak genellikle erkek ve kadına ait faktörler bir arada bulunur.

İnfertilitede tedaviyi etkileyen başlıca faktörler:

- İnfertilite süresi,
- İnfertilitenin primer ya da sekonder olması,
- Semen analiz sonucu,
- Kadının yaş ve fertilitite durumudur.

WHO’nun yaptığı bir çalışmada kadın ve erkeklerin yaklaşık eşit oranda (Kadın: %47, Erkek: %45) fonksiyonel üreme anormalliğine sahip olduğu, kadınların % 16’sında over yetmezliği ve erkeklerin % 6’sında azospermi gibi fertilititeyi ciddi şekilde etkileyen tanılarının bulunduğu saptanmıştır (5). Genel olarak infertilitenin 1/3’ünden kadınlar, 1/3’ünden erkekler ve 1/3’ünden de her iki partner birlikte sorumlu tutulabilir (1).

İnfertilite nedenli başvuran çiftlerde ilk olarak erkek değerlendirilmelidir. Erkeğin öncelikli olarak araştırılması kolay, ucuz ve çabuk sonuçlanabilir olduğundan avantajlıdır. Erkeğin özgeçmişinde çift taraflı inmemiş testis varlığı ve kadının yaşının 35 den fazla olması gibi infertilite açısından, yüksek risk faktörlerinin tesbiti halinde, bir yıl beklemeden, hemen araştırma yapılması önerilmektedir (6). İnfertilite nedeniyle başvuran hastanın değerlendirilmesine anamnez alınması ile başlanmalıdır. Hikaye, fizik muayene ve laboratuvar testlerinin sonuçlarına bakılarak tanıya gidilebilir. Çok sayıda tetkik bulunmasına karşın doğru tanı için hepsini kullanmak gerekmebilir.

Primer erkek infertilitesi, bir erkeğin partnerini gebe bırakamamış olması halidir. Sekonder erkek infertilitesi tanımı ise daha önce başarılı bir gebeliğin olması durumudur (1). Erkek infertilitesini etkileyen faktörler arasında; ürogenital anomaliler, maligniteler, ürogenital enfeksiyonlar, artmış skrotum ısısı, hormonal bozukluklar, genetik bozukluklar ve immünolojik nedenler gösterilebilir (1).

Bununla birlikte olguların yaklaşık olarak %30-40'ında erkek infertilitesine sebep olabilecek herhangi bir faktör bulunmamaktadır. Bu olgularda fertilitiyi etkileyebilecek daha önceden geçirilmiş bir hastalık öyküsü yoktur. Fizik muayenede ve hormonal testlerde saptanabilen herhangi bir anormallik bulunmamaktadır. Bu durum idiopatik erkek infertilitesi olarak tanımlanır (7).

İnfertilitede, testis ve hipotalamo-hipofizer aks üzerinde pozitif ve negatif feedback etkiyle gonadotropin düzeyinde değişimler meydana gelir. Serum FSH düzeyi germinal epitel sayı ve fonksiyonunun göstergesi olarak önemli bilgiler verebilir. İnfertil hastalarda genellikle FSH yüksekliği problem oluşturur. Testiküler fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı gelişen volüm azalması hipotalamo-hipofizer aks üzerindeki negatif baskıyı kaldırarak serum FSH düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır (8). Erkek faktörüne bağlı infertilite etyolojisi tanımlamalarında genetik nedenler %0.5 olarak tanımlanırken insan gen projesinin sonuçlarının açıklanmasının ardından genetik nedenlerin sıklığı %15-20 olarak belirtilmiştir. Genetik etyolojiden bahsedilirken, infertil erkekler arasında en yaygın gözlenen kromozomal bozukluk Klinefelter sendromu ve en yaygın kromozomal olmayan genetik değişiklik ise Y kromozomunun uzun kolunun mikrodelsyonları olarak tanımlanmıştır (9).

Azospermi tanısı, en az 2 kez yapılan semen analizinde ejakülatın 3000g devirde 15 dakika santrifüj edilmesinden sonra pellette spermatozoa görülmemesi ile konulur. Azospermi nedenini ortaya koymak amacıyla olgunun özelliğine göre bazı yapılması gerekenler: Tıbbi hikayenin sorgulanması, testis başta olmak üzere genital gölgenin ve sekonder sex karakterlerinin fizik muayenesi, ejakülat volüm, ph ve fruktoz içeriğinin ölçülmesi, FSH ve testosteron değerleri, genetik testler, testis biyopsisi, transrektal veya skrotal ultrasonografidir.

Azospermi ile seyreden bazı durumlar;

A. Hipogonadotropik hipogonadizm

1. Kalmann sendromu
2. Hipofiz tümörleri

B. Spermatogenez bozuklukları

1. Kromozom bozuklukları
2. Y kromozomu mikroleksyonları
3. Gonadal toksinler
4. Varikosel
5. Viral orşit
6. Torsiyon
7. İdiopatik

C. Duktal obstrüksiyon

1. Vazal obstrüksiyon
2. Vazektomi
3. Epididim obstrüksiyonu
4. Rete testis obstrüksiyonu

D. Tıkanıklığa yönelik geçirilmiş başarısız rekonstrüktif ameliyatlar

Azospermik infertil olgularda testis spermleri kullanılarak mikroenjeksiyon yöntemi ile fertilizasyon, gebelik ve canlı doğum sağlanabilir (10). Bu nedenle azospermik erkeklerde testisten cerrahi yöntemlerle sperm elde etme teknikleri geliştirilerek gebelik oranları arttırılmaya çalışılmıştır. İnce iğne ile sperm aspirasyonu, perkütan biyopsi veya açık cerrahi yöntem ve çoklu biyopsi ile testis dokusu alınarak sperm elde edilmesi bu amaç için kullanılan yöntemlerdir (11).

Bazı azospermik hastalar, obstrüktif ve spermatogenik patolojilerin kombinasyonu ile ve yüksek FSH düzeyleri ile karşımıza çıkabilirler (12). Bu yüzden, bilinen ya da şüpheli seminal duktus obstrüksiyonu bulunan ya da bir testisin boyut ve/veya kıvamının azaldığı, yüksek FSH düzeyleri bulunan azospermik hastalarda testiküler biyopsi yapılması önerilebilir.

Açık biyopsi ve ince iğne aspirasyonu testisten sperm elde edilmesi amacı ile kullanılan başlıca iki tekniktir. İnce iğne aspirasyonu testisin daha fazla alanına erişmeyi sağlasa da açık testis biyopsisi ile daha çok doku ve sperm elde edilebilir (13).

Testiküler sperm eldesi için operasyon mikroskobunun kullanılması ile Mikro-TESE tekniği ilk olarak Schlegel tarafından tanımlanmıştır (14). İnfertil erkek hastalarda testisten sperm elde etmedeki başarı oranları yaklaşık %50 olarak bulunmuştur (15). Bu hasta grubunda sperm eldesi için testis biyopsisi önerilse de işlemin kendisi invazivdir. Spermatogenezin bozulması ve testis atrofisi riskleri mevcuttur (16). Ayrıca tekrarlayan TESE ya da testiküler ponksiyonlar, hem fokal enflamasyon ve hematoma, hem de azalmış testiküler kan akımına neden olabilir (17).

İnvaziv bir yöntem olan testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) öncesinde sperm elde etme şansına yönelik öngörü sağlama amaçlı olarak invaziv olmayan klinik ve laboratuvar bulguların önemi tartışılmaya başlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda testis hacmi ve serum FSH düzeyi ile TESE sonucu öngörümü yapılabileceği bildirilmiştir. Ancak karşıt görüş olarak hiçbir parametrenin kesin öngörü sağlayamayacağını gösteren çalışmalar da mevcuttur (18,19).

Girişimsel yolla sperm elde edilebilecek yöntemler:

MikroTESE: Mikroskop kullanılarak testislerden açık ameliyat ile sperm elde edilmesidir.

TESA: Ciltten iğne ile girilerek testislerden sperm aspirasyonu yapılmasıdır. Lokal anestezi ile yapılır ve kısa süre alır. Mikrocerrahi tecrübesi gerektirmez. Sperm bulma şansının yüksek olduğu obstrüktif azospermi olgularında tercih edilebilir. Bununla birlikte, iğne ile testise defalarca girilmesine bağlı arter yaralanması gelişebilir. Testis içerisinde spermatozoa içeren bölgelerin saptanması amacıyla ve tanısal amaçlı haritalama metodu olarak yapılabilir (20).

MESA: Açık ameliyat ile mikroskop kullanılarak epididimden sperm elde edilmesidir. Spermatogenezin normal olduğu bilateral vaz deferens agenezisi ve diğer düzeltilmemiş obstrüktif azospermi olgularında tercih edilebilir. Non obstrüktif azospermilerde yeri yoktur. Epididimlerin geçirilmiş enfeksiyon, travma ve operasyonlara bağlı hasarlanması durumunda başarı şansı düşüktür.

PESA: Ciltten iğne ile girilerek epididimden sperm aspire edilmesidir. Lokal anestezi ile yapılır ve non obstrüktif azospermi olgularında yeri yoktur. Epididime iğne ile körlemesine girişim sonucu kanama, hematoma gibi komplikasyonlar gelişebilir. Uzun dönemde epididimal obstrüksiyon yaratabilmesi dezavantajıdır.

Vazal sperm aspirasyonu: Vazektomize hastalarda, distal ejakülatör kanal obstrüksiyonlarında, nörolojik ejakülasyon bozukluklarında ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılmış olanlarda kullanılabilir.

Seminal veziküllerden sperm aspirasyonu: Ejakülatör kanal tıkanıklıklarında seminal veziküllerin dilate olduğu olgularda ultrasonografi eşliğinde seminal veziküller içerisine iğne ile girilerek sperm aspire edilmesidir. Ejakülatör kanal tıkanıklığı düşünülen durumlarda tanı ve aynı zamanda tedavi amaçlı kullanılabilir.

İnfertil çift üzerine etkili birkaç önemli etken vardır. Bunların % 30'undan sadece erkek sorumlu iken, % 20'sinde ise erkek ve kadın faktörü beraber sorumludur. Sonuç olarak infertil çiftlerin yarısında neden erkek faktörüdür (21,22, 23). Yapılan birçok çalışma sonucunda genel olarak kabul edilen görüş erkek

infertilitesine neden olan şiddetli oligoastenoteratozoosperminin intrauterin inseminasyonda ve konvansiyonel IVF’de başarının düşmesine sebep olduğudur (24, 25). Yetmişli yıllardan itibaren uygulanmaya başlanan in vitro fertilizasyon (IVF) ve 1992’den itibaren uygulanan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemleri erkek infertilitesi başta olmak üzere günümüzde infertilite tedavisine umut kaynağı olmuştur (26). Erkek infertilitesine sebep olan nedenlerin ortaya konması ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunun (ICSI) yardımcı üreme tekniklerinde başarı ile uygulanması ilerleme sağlamıştır. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile ilgili ilk çalışmalar 1966 yılına dayanmaktadır. İnsan oositlerine ilk ICSI uygulaması ise 1988 yılında Lanzendorf ve arkadaşları tarafından yapılmış ancak embriyo transferine gidilememiştir. İntrasitoplazmik sperm uygulaması sonucu ilk gebelik 1992 yılında Palermo ve arkadaşları tarafından elde edilmiştir (27). Erkek faktörlü infertilite tedavisinde ICSI kullanımının amacı, tek bir sperm bulunabilen olgularda ovuma enjeksiyon ile fertilizasyon olasılığı elde edilebilmesidir.

3.1. Anamnez:

Erkeğin değerlendirilmesi, fertilite ile ilgili olabilecek bütün yönleri araştıran detaylı bir medikal ve reproduktif hikayeyi içermelidir. Erkek infertilitesi için prognostik faktörler; infertilite süresi, primer veya sekonder infertilite olması, semen analizi sonuçlarıdır (28). Hastanın anamnezi alınırken erkek ve kadının yaşı, meslekleri, puberte zamanı, evlilik süresi, infertilite süresi, doğum kontrol yöntemi ve süresi, lubrikan kullanım öyküsü, erkekte herhangi bir sertleşme veya boşalma probleminin olup olmadığı mutlaka sorgulanması gereken hususlar içerisinde yer almaktadır.

Anamnez alınırken fiziksel gelişimsel durum da değerlendirilmelidir. Geçirilen ameliyatlara, üriner sistem enfeksiyonları, sistemik ve kronik rahatsızlıklar sorgulanmalıdır. Kimyasallara ve toksik maddelere maruziyet, bağımlılık yapıcı madde kullanımı araştırılmalıdır. Geçirilmiş skrotal, inguinal veya retroperitoneal cerrahiler vaz deferens obstrüksiyonuna, ereksiyon ya da ejakülasyon problemlerine neden olabilmektedir. Testis tümörü olgularında uygulanan retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu sempatik sinir hasarına bağlı olarak retrograd ejakülasyon hatta anejakülasyona kadar varabilen hasarlara yol açabilmektedir. Sinir koruyucu tekniklerin kullanıldığı modifiye cerrahi girişimler, ejakülasyondan sorumlu sempatik sinirlerin korunarak ejakülasyonun korunmasını sağlamaktadır (29).

İnmemiş testis 1 yaşına gelmiş erkek çocukların % 0,8'inde görülen ve fertilite durumunu etkileyen bir patolojidir. Tek taraflı inmemiş testis fertiliteyi hafif derecede azaltırken, iki taraflı inmemiş testisin fertilitede anlamlı bir biçimde azalma yaptığı gözlenmektedir (30). Tek taraflı inmemiş testis öyküsü bulunan erkeklerin % 50 sinde, çift taraflı olanların ise %90 ında fertilitede azalma bulunmaktadır (30). Başvuru esnasında hastanın puberteye girmemiş olması ya da geç puberteye girmiş olması endokrinolojik patolojiye ya da androjen reseptör bozukluğuna işaret edebilir (31). Jinekomasti olması hiperprolaktinemi ya da östrojen metabolizma bozukluğu ile ilgili bir durumdan kaynaklanabilir (32).

Mesane boynu cerrahisi veya prostatın transüretral rezeksiyonu mesane boynu yapısında hasarlanmalara yol açarak retrograd ejakülasyona, kasık fıtığı operasyonu esnasında ise vas deferens hasarı gelişebilmektedir (33). Testis travmaları ya da testis torsiyonu sonucunda testiste atrofi ve antisperm antikor gelişimi görülebilir (34).

Spinal kord yaralanmaları, diabetes mellitus ve multiple sklerozis gibi sistemik hastalıklar hem ejakülasyon hem de ereksiyon fizyolojisinde bozulmaya yol açabilmektedir (35). Hipertiroidi ve hipotiroidi ise steroid hormon metabolizmasında bozulmalara neden olarak seks hormon yapımının etkilenmesine bağlı fertilitede azalmaya sebep olmaktadır (36). Maligniteler endokrin bozukluklara, malnutrisyona, ateş yüksekliğine bağlı olarak hipermetabolizmaya ve immünolojik faktörlerde yükselme ile spermatogenezisde bozulmaya yol açmaktadırlar (37).

Testis kanseri ve lenfomalı hastaların % 60 ında tanı konulduğunda oligozoospermi olduğu saptanmıştır (38). Testis tümörü etraftaki dokunun yapısını bozarak, lokal olarak salgıladığı human corionic gonadotrophin (HCG) ve parakrin hormonlar etkisi ile, skrotum içerisinde ısı artışına ve lokal kan akımının artmasına sebep olarak spermatogenezi bozmaktadır. Kanser tedavisi esnasında kullanılan kemoterapi ajanları ve radyoterapi germ hücreleri üzerine sitotoksik etkilidirler (39). Ateşli hastalıkları takiben semen analiz sonucu bozuk olanlarda fertilitate durumunu değerlendirebilmek amacıyla hastalığın geçmesinden üç ay sonra yeniden sperm analizi yapılmalıdır (40).

12 yaşından sonra kabakulak enfeksiyonu geçiren çocukların %30 unda tek taraflı %10 unda çift taraflı olarak testis tutulumu olabilmekte ve testis dokusunda fibrozis gelişerek infertiliteye sebep olabilmektedir (41).

Benign prostat hiperplazisinde kullanılan 5 alfa redüktaz inhibitörlerinden finasterid ve dutasterid testosteronun metabolik olarak aktif formu olan dihidrotestosterona dönüşümünü engelleyerek semen volümünde azalmaya; ereksiyon ve ejakülasyon bozukluğuna yol açarak fertilitateyi etkileyebilmektedir (42). Medikal sebeplerle veya anabolizan etki yaratmak amaçlı kullanılan androjenik ajanlar hipogonadotropik hipogonadizme sebep olarak en az altı ay sürebilecek belki de geri dönüşü olmayan azospermiye yol açmaktadırlar (43).

Prostatit, Chlamidya Trachomatis veya Neisseria Gonorrhea ile oluşan ürogenital sistem enfeksiyonları artmış seminal oksidatif stress ve lökospermiye sebep olarak spermelerde DNA hasarına yol açarak semen parametrelerinde bozulmaya neden olarak fertilitede azalmaya yol açmaktadırlar (44). Bilateral epididimit sonrası gelişen azospermi epididim tıkanıklığını aklımıza getirmelidir. Yine aynı şekilde sarkoidoz ve aktif tüberküloz sonrasında epididimlerde granülom meydana gelerek fertilité kaybına sebep olabilir (45).

Erkek infertilitesi ve tekrarlayan üst solunum yolları enfeksiyonu ile birlikte seyreden üç hastalık bulunmaktadır. Bunlar Kallmann sendromu, Kartagener sendromu ve Kistik fibrozis hastalıklarıdır. Kartagener sendromunda hareketsiz spermeler, sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve situs inversus totalis birlikte bulunmaktadır (46). Anosmi, orta hat defektleri ve hipogonadotropik hipogonadizmin eşlik ettiği hastalarda akla Kallmann sendromu getirilmelidir. Kistik fibrozisde ise konjenital bilateral vas deferens agenezisi saptanmaktadır.

Yukarıda saymış olduğumuz faktörler erkek infertilitesinin sebeplerinin araştırılması ve tedavi açısından hastanın anamnezinin alınmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

3.2. Fizik Muayene:

Muayene infertilite ile birlikte bulunabilecek patolojileri ayırt etmeye yönelik olmalıdır. Hastanın başvuru esnasında boyu, kilosu, yüz ve vücuttaki kıllanma miktarı, vücut yapısı değerlendirilmelidir. Önikoid yapı ve sekonder seks karakterlerindeki anormallikler Klinefelter Sendromu gibi genetik geçişli hastalıkların tanısının konulmasını sağlamaktadır. Vücudun genel yapısı ve virilizasyon düzeyi androjenizasyon ile ilgili ipuçları vermekte ve androjen yetersizliğinde vücut kıllarında azalma, temporal bölgede erkek tipi saç dökülmenin olmaması, jinekomasti saptanmaktadır.

Genital muayeneye ise dikkatli bir fallus muayenesi yapılarak başlanmalıdır. Penil kurvatur, kordi veya hipospadias varlığı vajen kafında semen birikimine engel olmaktadır. Testis kıvamını veya intratestiküler bir kitle varlığını ortaya koymak için testisler dikkatle palpe edilmelidir. İnfertilitede testis tümörü bilinen bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (47). Testiküler dokunun büyük bir kısmını seminifer tübüller ve germinal yapılar oluşturduğu için bu hücrelerin sayısındaki azalma tipik olarak testis volümünde azalma ya da testiküler atrofi olarak kliniğe yansımaktadır.

Testis boyutları bir orkidometre veya ultrasonografi ile ölçülmelidir. Normal bir yetişkinin testis boyutları 4x3 cm in üzerinde veya en az 20 ml (48). Testis dokusunun %85 i sperm üretimi ile ilişkili olduğundan düşük testis hacmi spermatogenezde bozukluğa işaret etmektedir (49). Epididimler endüasyon veya genişlemeyi tespit etmek için dikkatli muayene edilmeli; genişleme obstrüktif patolojiyi, endüasyon epididim enflamasyonunu akla getirmelidir.

3.3. Laboratuvar Değerlendirmesi

3.3.1. Semen Analizi:

İnfertilite tanısında semen analizi önemli rol oynamaktadır. Semen analizindeki parametrelerin kalitesi azaldıkça istatistiksel olarak çiftlerin gebelik şansı azalmakla beraber azospermi olmadan asla sıfıra inmez. Eğer ilk semen incelemesi güvenilir ve WHO kriterlerine göre normal ise ikinci teste gerek duyulmayabilir.

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ne göre semen analizi değerleri

Parametre	Alt referans aralık
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Toplam sperm sayısı (10^6 /ejakülat)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10^6 /ml)	15 (12-16)
Total motilite (İH + YH)	40 (38-42)
İleri hareketli (İH, %)	32 (31-34)
Canlılık (canlı spermatozoa, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal, %)	4 (3.0-4.0)
Ph	> 7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit (10^6 /ml)	< 1.0
MAR test (%)	< 50
İmmunobead testi (%)	< 50
Seminal çinko (μ mol/ejakülat)	≥ 2.4
Seminal früktoz (μ mol/ejakülat)	≥ 13

İH: İleri hareketli, **YH:** Yerinde hareketli, **MAR:** Mixed antiglobulin reaction

Semen analizinin doğruluğu ve etkinliği için örnek toplamadan önce iki ile yedi gün arasında cinsel perhiz yapılması gerekmektedir (50). Bazı hastalarda örnek verme esnasında ereksiyon problemleri gelişebilir, bu yüzden hastalara örnek toplama işleminden 30-60 dk öncesinde fosfodiesteraz-5 inhibitörü verilebilir veya kavernoal prostaglandin enjeksiyonları uygulanabilir.

Likefikasyon işleminin gerçekleşmesi için toplanan spermin 37° de yaklaşık olarak 30 dakika boyunca karıştırılması, sonrasında semen örneğinin ilk bir saat içerisinde değerlendirilmesi gerekmektedir. İki saat içerisinde değerlendirilmeyen semen örneklerinde spermlerin hareketliliğinde ciddi bir düşüş meydana gelmektedir. Normal likefikasyon süresi yaklaşık 30 dakikadır. Likefikasyonu sağlayan proteolisin; prostattan salgılanan proteolitik bir enzimdir. Uzman likefikasyon ise ejakülatuar duktuslarda bir tıkanıklığa veya prostatik salgının azalmasına bağlı olabilir. Normal semen rengi kirli beyaz veya grimsi-sarı renktedir.

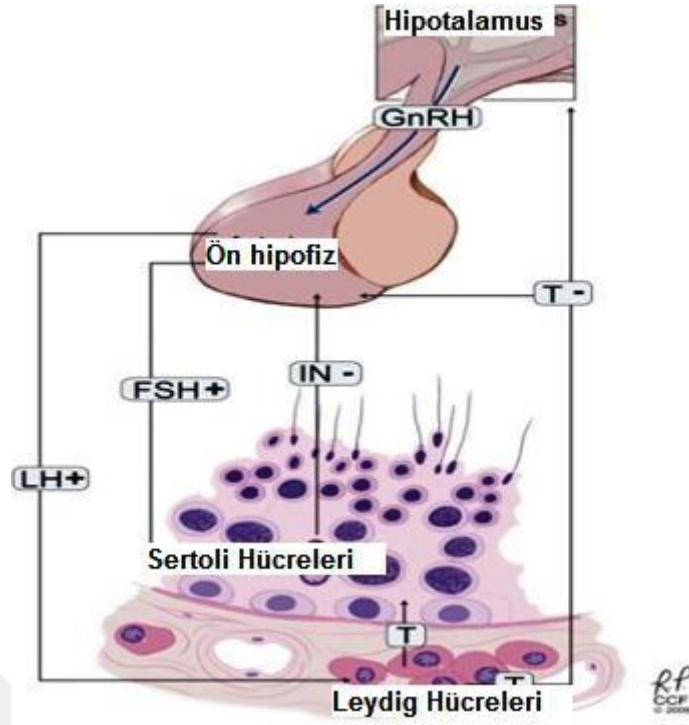
Normal bir semende sperm konsantrasyonu mililitrede en az 15 milyon ve üzerinde olması gerekmektedir. Onbeş milyon altındaki sperm sayısı oligozoospermi olarak tanımlanmaktadır. Azospermi ise semende sperm bulunmaması durumudur. Azospermi saptanan hastalara folikül stimulan hormon (FSH) ve testosteronu içeren hormon değerlendirmesi, karyotip analizi ve Y kromozomu mikrodelsiyonu açısından araştırma yapılması gerekmektedir (51).

Semen analizi esnasında mikroskopik bakıda spermden başka olgunlaşmamış germ hücreleri, epitelyal hücreler ve lökositler gibi birçok yapılar da gözlenebilmektedir (52). Semen analizinde bol miktarda epitelyal hücrelerin bulunması örnek kalitesinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Lökositler ise sperm hücrelerinden sonra en sık rastlanan hücreler olmakla beraber açıklanamayan infertilite olgularında yüksek oranda saptanmaktadır, ancak immatür spermatozoalar da mikroskop altında lökositler ile karıştırılabilmektedir. WHO kriterlerine göre semen analizinde 1×10^6 WBC/ml olması lökositospermi olarak tanımlanmaktadır. Ancak yapılan çalışmalara göre $0,2 \times 10^6$ WBC/ml olması durumunda dahi semendeki serbest oksijen radikallerinin miktarı artmakta bu da fertilitayı olumsuz yönde etkilemektedir (53, 54).

3.3.2. Hormonal Değerlendirme:

İnfertil bir erkek hastanın hormonal değerlendirilmesinde amaç üremeyi olumsuz yönde etkileyebilecek endokrinolojik bozuklukların ortaya çıkarılması ve prognoz hakkında bilgi sahibi olmaktır. Olguların %3'ünden azında primer bir hormonal etyoloji bulunmaktadır (55). Endokrinolojik değerlendirme 10 milyon/ml nin altında sperm konsantrasyonu olması, cinsel istekte azalma, testis küçüklüğü ve jinekomasti saptanması durumunda yapılmalıdır (56). İlk yapılması gereken laboratuvar testi sabah erken saatde bakılan serum folikül stimulan hormon (FSH) ve serum testosteron düzeyleridir. Gonadotropinler ve testosteron vücuttan pulsatil olarak ve 15 dakikalık aralıklarla salındığı için günde bir defa bakılması yeterli olacaktır.

Sağlıklı erkeklerde FSH salgısı sertoli hücrelerinden salınan İnhibin B nin negatif geri beslemesi ile kontrol altında tutulmaktadır. Spermatogenezin bozulduğu hastalarda daima olmasa da sıklıkla FSH yükselmiştir. Yükselmiş bir FSH düzeyi spermatogenezde önemli bir problemin göstergesi (hipergonadotropik hipogonadizm) olmakla birlikte normal sınırlarda olan bir FSH düzeyi spermatogenezin sağlam olduğu anlamına gelmez (57). Düşük serum testosteron düzeyi ise primer hipogonadizme bağlı olabileceği gibi testiküler fonksiyon bozukluğuna da bağlı olabilir. Laboratuvar sonuçlarında eğer bir bozukluk saptanırsa ileri laboratuvar testlerinden olan serbest testosteron, lüteinizan hormon (LH) ve prolaktin düzeylerine de bakılmalıdır. FSH ve LH düzeylerinin ikisinde de düşüklük saptanırsa Kallmann sendromu gibi hipogonadotropik hipogonadizm olabilir ve eş zamanlı olarak hipofizer yetmezlik olabileceği için hastadan tiroid stimulan hormon (TSH), adreno- kortikotropik hormon (ACTH) ve büyüme hormonu (GH) bakılmalıdır. Direkt olarak inhibin seviyelerine bakmak sperm sağlığı açısından daha yararlı bilgiler verebilmesine karşın pahalı bir tetkik olduğu için fazla kullanılmamaktadır (58).



Şekil 1: Hipotalamo-hipofizer-testiküler aks. Hipotalamustan salgılanan GnRH hipofizden LH ve FSH salgılanmasını sağlamaktadır. FSH germ hücrelerini uyararak spermatogenezin oluşmasını sağlarken LH ise Leydig hücrelerini uyarıp testosteron üretimini sağlamaktadır. Gonadlardan salgılanan İnhibin B ve testosteron ise gonadotropinlerin salgılanmasını baskılamaktadır. (Campbell-Walsh Urology, 10. Baskı, Bölüm 7, Kısım 21, syf: 627, 2011)

Hiperprolaktinemi genellikle düşük serum testosteron seviyeleri ile birlikteken LH yüksekliği ile birlikteliği yoktur (59). İnfertil erkeklerdeki prolaktin düzeylerindeki orta derece (< 50 ng/ml) yükselmelere daha sık rastlanılmakla birlikte klinik önemi tartışmalıdır. Bu hastaların serum gonadotropin ve testosteron seviyeleri genellikle normal sınırlar içerisinde olup santral sinir sistemi incelemelerinde genellikle bir tümör bulunmadığı ortaya çıkmaktadır. Hafif derecede prolaktin düzeyindeki yükselmenin sebepleri arasında stres, böbrek yetmezliği, ilaçlar ve tiroid fonksiyon bozuklukları bulunmaktadır.

Eğer prolaktin seviyelerinde aşırı bir artış mevcut ise bu hastalarda hipofizde prolaktinoma gibi bir tümörden şüphelenilmeli ve hastalara görme alanını içeren detaylı bir fizik muayene ve hipofiz değerlendirmesi sağlayan manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılmalıdır. Prolaktin salgılayan tümörü bulunan erkeklerin çoğunda makroadenom (>1 cm) vardır ve prolaktin seviyeleri tipik olarak 50 ng/ml üzerinde olup gonadotropinler ile testosteron seviyeleri baskılanmıştır (6). Konjenital adrenal hiperplazisi (KAH) 17 hidroksiprogesteron ve idrarda pregnanetriol yüksekliği ile seyreden 21 hidroksilaz eksikliğidir. KAH hastalarında kanda artmış miktarda adrenal androjenin yaratmış olduğu hipofizde baskılanma gonadotropin seviyelerinin düşük olmasına bağlı olarak infertiliteye neden olabilmektedir (60).

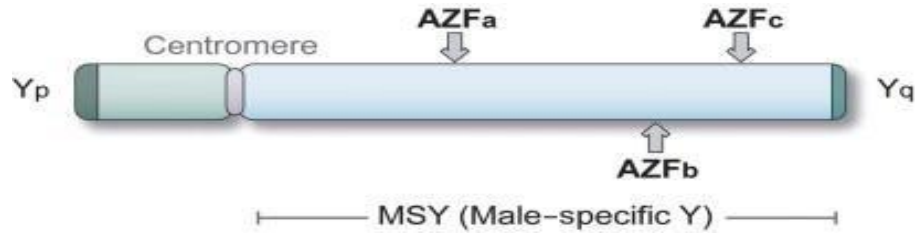
3.4. Genetik Araştırmalar:

Klinefelter Sendromu (KS) canlı erkek doğumlarının 1:500 ve 1:1000 görüldüğü bildirilmiştir (61). Parental gametlerin mayoz bölünmesi sırasında kromozomların ayrışmamasından dolayı KS hastalarının büyük kısmında saf 47, XXY karyotip; %10 unda ise embriyogenezin mitotik hücre bölünmesi sırasında kromozomların ayrışmaması ile mozaik form (46, XY/47, XXY) ortaya çıkar (55). Bir X kromozomunun fazladan oluşu spermatogenez ve androjen yetersizliğine neden olarak infertiliteye yol açar. İlk kez Klinefelter tarafından 1942 yılında jinekomasti, hipergonadotropik hipogonadizm ve infertilite triadı olarak tarif edilmiş olsa da günümüzde bunların dışında çok geniş klinik belirti ile karşılaşılabılır (63). Çoğu hastada gecikmiş puberte, önükoid tip, uzun boy ve virilizasyonda azalma görülür. Bu erkeklerde uzun boy ile birlikte uzun ekstremiteler, omuzlarda darlık ve kalçaların normalden geniş olduğu görülür. Adölesan döneminde puberte gecikmesi nedeniyle başvururlar ve genellikle testosteron yerine koyma tedavisi ile puberte başlatılır. Pubertede yeteri kadar testosteron salınımı nedeniyle sorun yaşamayan erkeklerde ise ileri yaşlarda infertilite değerlendirmesi sırasında KS belirlenebilir. Tüm hastalarda testis boyutlarının küçük oluşu (<8 ml), serum gonadotropin seviyelerinin yüksek oluşu ve azospermi görülür. Mozaik tipte KS hastalarında semende bazen az sayıda da olsa sperme rastlanabilir. Önceleri ileri düzeyde kognitif ve davranışsal bozuklukların KS ile birlikteliği belirtilmişse de yeni çalışmalar sadece orta düzeyde kognitif ve konuşma bozuklukları ile ince motor gelişimde gerilik olduğunu göstermiştir (64).

KS hastalarında genellikle azospermi görülmesine karşın literatürde nadirde olsa doğal yoldan gebelik belirtilmiştir. Bu nedenle hastaların semen analizlerinin santrifüj sonrası dikkatli bir şekilde incelenmesi az sayıda sperm varlığının tespiti açısından önemlidir. Ağırlıklı olarak testis içerisindeki patolojik bozukluk germinal aplazi ile birlikte tübüler sklerozis olmasına rağmen testis içerisinde sperm üretebilen bölgeler bulunabilir.

Palermo non- mozaik Klinefelter Sendromu olan 6 hastada uyguladığı 7 TESE işleminin dördünde sperm elde etmeyi başarmıştır. Oositlerin %68'inde fertilizasyon sağlanmış, tamamı karyotipik olarak normal 5 sağlıklı bebek dünyaya gelmiştir (15). Bunun dışında da gebelikler rapor edilmiştir (65, 66).

Y kromozomunun normal moleküler yapıda olması sperm üretimi açısından kritik önem taşımaktadır. Y kromozomu bir akrosentrik kromozomdur ve kısa kol (Yp) ve uzun kol (Yq) dan oluşur (67). Y kromozomunda iki önemli bölge bulunur, ökromatik bölge Yp, sentromer ve Yq'nun proksimal parçasını içerir. Heterokromatik bölge distal Yq'dan oluşur. Distal Yq nun transkripsiyonel fonksiyonu yoktur ancak ökromatik bölge normal spermatogenezin oluşması için kritik önem taşıyan genetik lokuslara sahiptir. Seks belirleyici faktör (SRY) Yp üzerinde lokalizedir, embriyonik evrede gonadların testis yönünde gelişmesinde rol oynayan dönüşümü başlatır. Y kromozomu üzerindeki kritik bölgelerdeki delesyonlar veya mutasyonlar spermatogenezin kesintiye uğramasına neden olabilir. İnfertil erkeklerde yapılan ilk çalışmalar Yp üzerinde azospermi faktör (AZF) olarak adlandırılan bir bölgenin normal spermatogenez üzerinde çok önemli etkisi olduğunu göstermiştir (68). Takip eden yıllarda kromozomal moleküler haritalama yöntemlerinin gelişmesi ile Y kromozomu üzerindeki mikrolelesyonların 3 bölgede olduğu ortaya çıkarıldı: AZFa, AZFb, ve AZFc (79). AZFa bölgesindeki delesyonların nonobstrüktif azospermik erkeklerin %1'inde bulunduğu tespit edilmiştir. AZFa mikrolelesyonlarında testis histolojisinde germ hücre aplazisi olduğu görüldüğünden ve şu ana kadar var olan literatür bilgisine göre sperm bulma şansının çok düşük olmasından dolayı testisten sperm elde etme operasyonları önerilmemektedir (69). AZFa bölgesinde olduğu gibi AZFb bölgesindeki mikrolelesyonlar sık görülmez ve diğer lokuslardaki delesyonlarla birlikte görüldüğünde testisten sperm elde etme başarısını azaltıcı etkisi bulunur (70). En sık karşımıza çıkan AZFc bölgesindeki mikrolelesyonlardır, azospermik erkeklerin %13'ünde ve şiddetli oligospermik erkeklerin %6'sında görülür. AZFc bölgesi DAZ geninin bulunduğu yerdir (71). Bu gen spermatogoniada RNA bağlayıcı proteinin kodlanmasında rol oynar. İzole AZFc mikrolelesyonları azospermik erkeklerin %50'sinin üzerinde testisten sperm elde edilmesi nedeniyle daha iyi prognoza sahiptir (72).

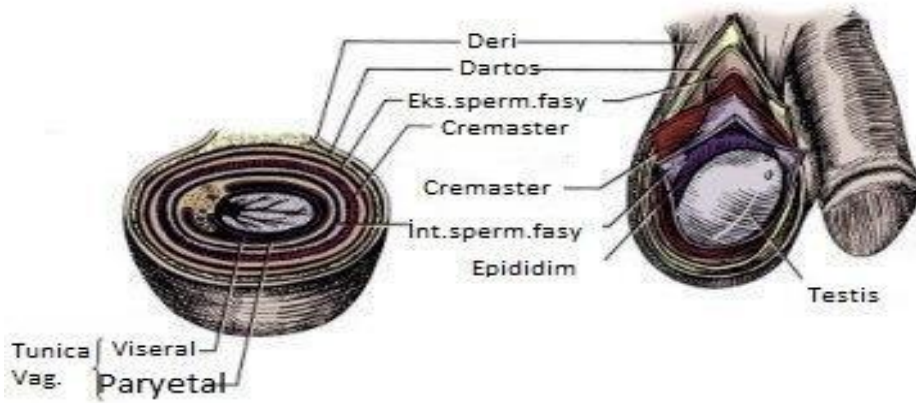


Şekil 2: Azospermi faktör (AZF) bölge ile Y kromozomu. (Campbell-Walsh Urology, 10. Baskı, Bölüm 7, Kısım 21, syf: 641, 2011)

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu (KBVDA) obstruktif azospermilerin %6'sını oluşturur (73). Normal vas deferens skrotum cildinden palpasyonla çok rahatlıkla hissedildiği için tek taraflı veya iki taraflı vas agenezisi sadece skrotal muayene yoluyla anlaşılabilir. Bu erkeklerde epididimin kaput bölgesi var olabilir ancak distal üçte ikisi ile birlikte vas deferens yoktur; ayrıca veziküloseminalislerde hipoplazi veya atrofi görülebilir. Azospermi ile birlikte ejakülat volümü çok düşük (0,5 ml) tespit edilir. Spermatogenez normaldir ve ICSI tedavisi için testis veya epididimden sperm elde edilebilir. Vas agenezisinin gelişimi kistik fibrozis gen mutasyonuna veya anormal mezonefrik kanal gelişimine sekonder olarak meydana gelir. KBVDA bulunan erkeklerin %80'inde en az bir kistik fibrosis gen mutasyonu görülür (74). Bu erkeklerde spermatogenez genellikle normal olduğu için sperm elde etme teknikleri perkütan veya açık cerrahi yöntemlerle kaput epididimden veya testisten yapılabilir.

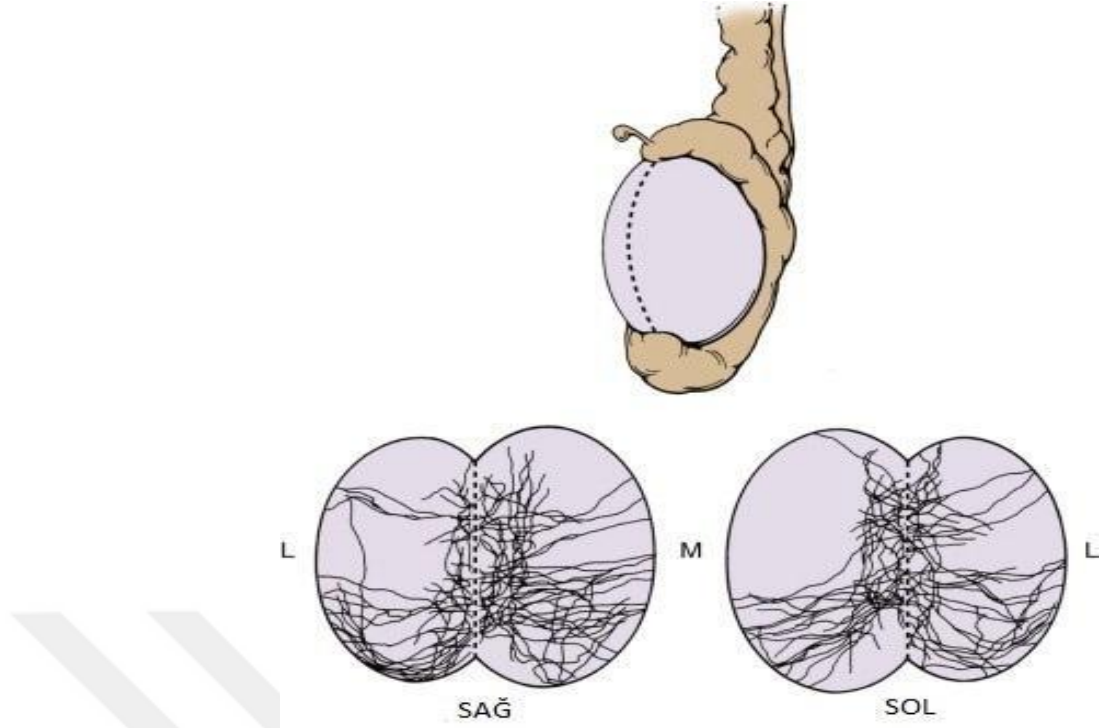
3.5. Anatomi:

Skrotum cildi pigmente, kıllı, yağdan yoksun, zengin yağ ve ter bezleri içeren bir dokudur. Dartosa bağlı olarak transvers seyir gösteren rugaları bulunan bir dokudur. Orta hatta raphe olarak adlandırılan genital tüberkülün birleşme hattını belirten koyu renkli pigmente bir çizgi bulunmaktadır. Raphe hattının altında skrotum ortada septum ile ikiye ayrılmaktadır. Skrotum derisi altında dartos kası bulunur. Bunun da altında karın duvarından, testislerin inmesi sırasında birlikte gelen 3 adet fasia tabakası yer alır. Bunların da altında tunika vajinalis'in parietal yaprağı vardır. Skrotum sadece testisleri içerisinde taşımakla kalmaz, kasılıp gevşemesiyle testislerin belirli bir ısıda kalmasını da sağlar. Normalde testisler vücut ısısından 2-3 °C daha soğuk ortamda bulunur. Skrotumun arterleri ise femoral, internal pudental ve inferior epigastrik arterlerden kaynaklanır. Venleri ise arterlere eşlik eder. Lenf drenajı yüzeyel inguinal ve subinguinal lenf nodlarına olur. Dışı tunika albuginea denilen sert fibröz bir kılıf ile sarılmıştır. Tunika albuginea, testisin arkasında içeri doğru kıvrılarak mediastinum oluşturur. Mediastinumdan testis içine doğru septalar çıkarak testisi 250 lobüle ayırır.



Şekil 3: Skrotum ve katları (Pansky B. Review of gross anatomy. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1987. p. 483.)

Testisin ön ve dış yüzü tunika vajinalisin viseral yaprağı ile örtülmüştür. Bunun da dışında tunika vajinalisin parietal yaprağı bulunur. İki yaprak arasında normalde 1-3 ml seröz yapıda sıvı bulunur. İçinde her bir lobül 1-4 adet seminifer tubül içerir. Seminifer tubüller yaklaşık 60 cm uzunluğunda borucuklar olup, duvarını döşeyen germ hücreleri lümene dökülerek ilerlerler. Mediastinumda birleşerek rete testisi oluştururlar. Burada birleşen seminifer tubüller 15-20 adet efferent duktus halinde testisi terk ederek epididime gelirler. Tubüllerin konnektif ve elastik dokudan oluşan bir bazal membranı bulunur. Bunun üzerine Sertoli hücreleri ve spermatojenik hücreler otururlar. Seminifer tubüller arasındaki stroma konnektif dokudan oluşmuştur ve içinde interstisyel leydig hücreleri yer alır. Testislerin kan dolaşımı böbreklerin kan dolaşımı ile yakın ilişki içindedir, çünkü her iki organın embriyolojik orijinleri aynıdır. Arterleri olan internal spermatik arter aortadan renal arterlerin hemen altından kaynaklanır. Spermatik kordun içinde ilerleyerek testise ulaşır. İnternal iliak arterlerden gelen vaz deferensin arterleri ile de anastomoz yapar. Testisleri drene eden venler, skrotum içinde plexus pampiniformisi oluşturur. Spermatik kordun içerisinde ilerleyerek, inguinal kanalın iç halkası hizasında spermatik ven adını alarak sağda renal venin hemen altında vena kavaya, sol da ise renal vene açılırlar. Testisin lenfatikleri lomber lenf nodlarına ve buradan da mediastinal lenf nodlarına drene olur. Sperm üretimi testisler içerisinde olur. Testisler, 15-25 ml volümde, 4.5-5.1 cm uzunluğunda bir çift oval organ olup, skrotum içerisinde yerleşmişlerdir. Parankimi dıştan tunika albuginea adı verilen bir kapsül ile çevrelenmiştir. Bunun altında testis dokusuna ait subkapsüler damar ağı tunika vaskulosa bulunur. En dışını ise tunika vajinalisin viseral yaprağı sarar. Tunika albuginea kollagen liflerden oluşmuştur, aralarında düz kas lifleri bulunur. Liflerin kasılıp gevşemesi testisin kan dolaşımını etkiler, çünkü testisin arterleri kapsülü oblik olarak geçerler.



Şekil 4: Testise giren arterlerin şematik görünümü. Sağ testise 27, sol testise 26 bölgeden giren arterler en çok ön yüz üst ve alt polde sıklaşırken orta kesimin lateral medial kesiminde seyrekleşirler. (Jarow JP. Clinical significance of intratesticular arterial anatomy. J Urol 1991; 145:777.)

Pleksus pampiniformis, testisten çıktıktan sonra venlerin birbirleriyle yaptıkları yoğun anastomoz ve kıvrılmalar neticesi oluşan bir ven kümesidir. Bu pleksus içerisinde arter ve venlerin birbirleriyle çok yakın ilişki içerisinde bulunmaları, aralarında hem ısı hem de küçük moleküllerin karşılıklı değişimine olanak verir. Isı aktarımının olması testise gelen kanın, normal vücut ısısından 2-4°C daha düşük olmasını sağlar. Eğer bu ısı farkı kaybolursa, örneğin inmemiş testis ve varikoselde olduğu gibi, testis fonksiyonları da bozulabilir. Testis parankimi, mediastinumdan kapsüle doğru uzanan septalarla 200-250 adet lobüle ayrılmıştır. Her bir lobül içerisinde ise 1-3 adet seminifer tubül bulunur. Tubüller ortalama her biri 60 cm uzunluğunda borucuklardır ve toplam 600-1200 tubülün tamamının uzunluğu yaklaşık 250 metredir.

Gelişen germ hücreleri olgunlaşıp, spermatozoa haline geldiklerinde, bu borucukların lümenine dökülürler. Spermatozoa daha sonra lümen içerisinde ilerleyerek, yoluna devam eder (6). Operasyon mikroskoplarının kullanıma girmesi ile daha iyi bir görüş alanı sağlanarak tunica albugineada bulunan kan damarlarının daha iyi görülmesi neticesinde, daha az kanamanın olması ve kansız biyopsi spesimeninin alınması hedeflenmektedir (14). Yapılan çalışmalarda obstrüktif olmayan bazı olgularda mikroskop kullanılarak yapılan testiküler biyopsi esnasında bazı seminifer tubüllerin çok daha geniş olduğu saptanmıştır (75). Daha geniş tubüllerin daha fazla sperm içirme olasılıkları bulunmaktadır.



4. GİRİŞ VE AMAÇ:

Azospermi tanısı, en az iki kez yapılan semen analizinde sperm görülmemesi ile konulur. Infertilite nedeni araştırılan hastaların semen örneğinde sperm görülmesi bilateral duktal obstruksiyonu ekarte ettirir ve oligospermi yönünden tetkiklere devam edilmelidir. Tedavi yaklaşımları birbirinden farklı olan bu patolojilerin tanısında hastalar; öncelikle ayrıntılı anamnez, fizik muayene (özellikle vas deferenslerin durumu ve testis boyutları) ve hormon profili ile değerlendirilmelidir.

Konjenital bilateral vaz deferens agenezisi (KBVDA) obstrüktif azosperminin yaygın nedenidir. Fizik muayenede vas deferensler bilateral palpe edilemezler. Hastalık, CFTR genindeki bozukluktan kaynaklanır (73). İleri bir radyolojik görüntüleme gerekmez ancak bu hastaların küçük bir kısmında üst üriner sisteme ait anomaliler bulunur ve abdominal ultrasonografi yapılabilir. Böyle olguların büyük kısmında spermatogenez normal izlenir. Testis volümlerinin de normal olması durumunda tedavi planlanmadan önce sadece serum FSH testi ile değerlendirme yeterli olur. Semen analizinde fruktoz miktarının normal sınırın altında bulunması daha çok obstrüktif bir patolojiyi düşündürürken, normal sınırlarda olması obstrüksüyonu ekarte ettirmez (76). Transrektal ultrasonografide dilate seminal veziküllerin izlenmesi daha çok obstrüktif bir patolojiyi düşündürür.

Testis volümleri azalmış hastalarda primer ya da sekonder testiküler yetmezlik izlenebilir. Bu nedenle fonksiyonel veya nonfonksiyonel hipofiz tümörlerini ortaya koymak için testosteron, LH, FSH ve prolaktin içeren hormon testleri yapılabilir. Düşük volümlü testis ve normalin iki ya da üç katı serum FSH konsantrasyonu bulunan hastalarda, şiddetli germ hücre yetmezliği olabilmektedir.

Testiküler yetmezliğe bağlı azospermi izlenen hastalarda, Klinefelter sendromu gibi kromozom anomalilerini ve Y kromozomu üzerindeki mikrolezyonları dışlamak için genetik testler yapılmalıdır. Sekonder testiküler yetmezlik hormon tedavisinden fayda görürken, primer testiküler yetmezlikte genellikle bu tedaviden fayda sağlanamaz.

Azospermi saptanan erkek hastalardan sperm elde edebilmek amacıyla yapılabilecek tedavi testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) operasyonudur (77). Operasyon sonrası sperm elde edilmesi durumunda, kadına uygulanacak yardımcı üreme tekniği seçilerek gebelik sağlanmaktadır. Ancak TESE yapılan her hastada sperm bulunamamaktadır. Ramasamy ve arkadaşlarının yapmış olduğu prediktif çalışma ile erkek yaşı, serum FSH düzeyi, testis volümü, varikozel varlığı, kriptoorşidizm varlığı ve genetik araştırmalar sonucu Klinefelter Sendromu varlığı kriterler olarak kullanılmıştır ve nomogram hazırlanmıştır (78). Ju Tae Seo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise FSH ve testis boyutlarının sperm bulunabilmesi ile ilişkili olmadığı, daha çok histopatoloji ile alakalı olduğu tespit edilmiş olup patoloji sonuçlarına göre nomogram tablosu elde edilmiştir (79). Literatürde yapılmış olan bu çalışmalar daha çok nomogram şeklindedir ve puanlama sistemi olmadıkları için poliklinik uygulamalarında zorluk yaşanmaktadır.

Çalışmamızda azospermi tanısı ile kliniğimizde TESE uygulanan hastaların anamnez, fizik muayene bilgileri, operasyon öncesi FSH değerleri ve sonrasında elde edilen duktal patoloji sonuçları değerlendirilerek, TESE operasyonu planlanması halinde hastaların ve cerrahın sperm bulunabilme konusundaki kaygılarının azaltılması amaçlanmaktadır.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

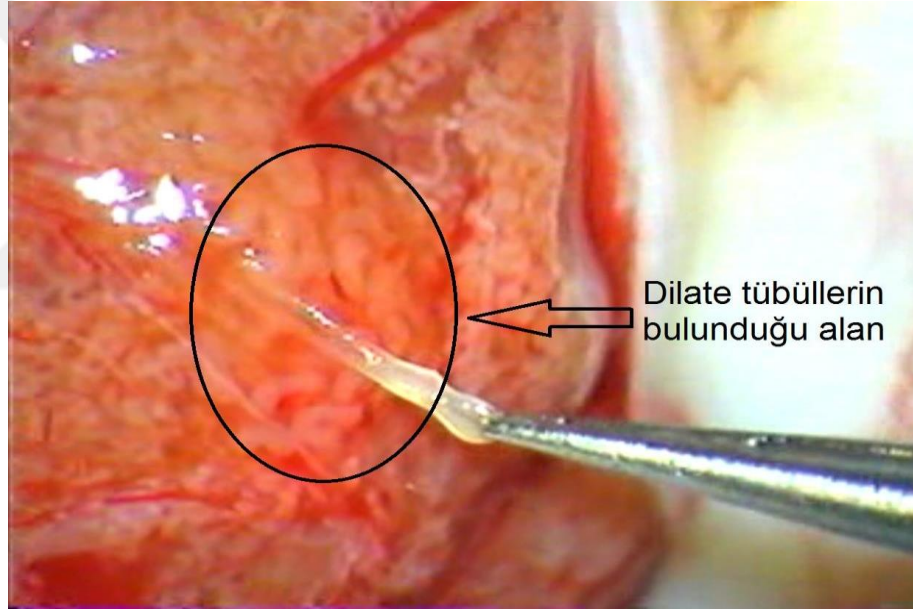
Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.06.2017 tarih ve 326-31.05.2017 karar no ile onayı alınan bu çalışmada, Haziran 2014 – Haziran 2017 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi üroloji polikliniğine primer erkek infertilitesi nedenli başvuran hastaların verileri incelendi. Bu grupta çalışmamıza dahil olabilme kriteri olarak tanımlanan azospermi izlenen hastalar tespit edildi. Bunlar arasından kliniğimizde testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) yapılmış, toplam 142 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların yaşı, infertilite süresi, ejakülasyon sorgulaması ve infertilite nedenli geçirilmiş operasyon durumu veya tedavi alıp almadığı sorgulandı.

Hastaların spermiyogram, FSH, LH, testosteron seviyeleri ile ilgili bilgilere ulaşıldı. Anamnez bilgilerinde muayene ile iki taraflı vaz deferenslerin palpe edildiği görüldü. Azospermi nedenli TESE yapılanların operasyon bilgileri, sperm bulunup bulunmadığı ve patoloji sonuçları değerlendirildi.

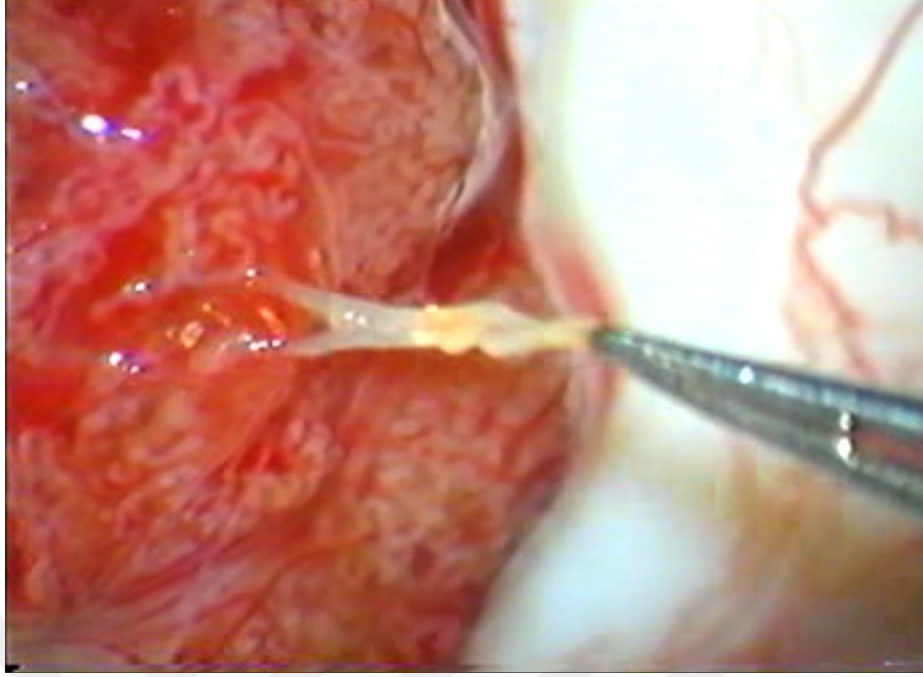
Semen analizleri kliniğimiz androloji laboratuvarında uygulandı. Örnekler en az 3 ile 5 gün arasında cinsel perhiz uygulayan erkeklerden özel olarak düzenlenmiş olan odamızda masturbasyon ile elde edilip, steril ve geniş ağızlı kaplarda toplandı. Semen likefikasyonu için 30 dakika kadar beklenildi. Materyal Yellow Line™ marka TTS 2 model cihazımızda 15 dakika boyunca 600 devirde santrifüj edildi. Semen örnekleri 37°C’de bekletildi ve hareketlilik değerlendirmesi oda sıcaklığında yapıldı. Sperm konsantrasyonu ve motil sperm yüzdesi WHO kriterlerine göre belirlendi. Sonrasında mikropipet ile alınan 1 damla örnek lam ve lamel arasına yayılarak 40 derece büyütme Olympus® marka ışık mikroskopunda incelendi. Bu işlemin ardından semen örneğinden 1 ml alınarak 20 ml serum fizyolojik ile seyreltilerek Thoma® lamına yayılıp sayım işleminin yapılabilmesi için ışık mikroskopuna alındı. Işık mikroskobu altında 40 derece büyütme ile en az 8 alan taranarak sperm sayısı hesaplandı.

Spermiyogram sonucunda azospermi olduğu saptanan hastalara testiküler sperm ekstraksiyonu operasyonu ile fertilite şanslarının olasılığı anlatıldı. Operasyonu kabul eden hastalara TESE operasyonu için hazırlıklara başlandı.

Tüm operasyonlar, genel ya da rejyonel anestezi ile hastanemizde gerçekleştirildi. Anestezist tarafından belirlenen anestezi yöntemi uygulandıktan sonra steril saha temizliği ve örtümü yapıldı. No:15 bistüri ile skrotumda raphe hattından yaklaşık 3-4 cm lik insizyon hattı açıldı. Künt ve keskin diseksiyonla katlar açılarak daha önceden muayene ile daha büyük olduğu tespit edilen testise ulaşıldı. Testis yapılan insizyondan doğurtularak ekvatoryal olarak açıldı. Kesi yapıldığı esnada kesi yerini çarpazlayan küçük damarlar bipolar koter yardımı ile koagüle edildi. Portegü veya penset yardımı ile seminifer tübüller arasında daha kalın tübüllerin ortaya çıkartılması için diseksiyon işlemi yapıldı. Testis parankiminden alınan örnekler embriyolog ve patoloğa gönderilmek üzere ayrı ayrı parçalar halinde alındı. Sonrasında bipolar koter ile hemostaz yapıldı.



Resim 1: Kliniğimizde yapılan TESE operasyonundan bir görüntü, daire içerisindeki alan dilate tübüllerin bulunduğu alan, etrafında da hyalinize olmuş tübüller görülmektedir.



Resim 2: Kliniğimizde yapılan TESE operasyonundan bir görüntü

Embriyologlar tarafından diseksiyon ile tübül içerisindeki seminal plazmanın dışarı çıkması sağlandı. 200 ve 400 derece büyütmeli mikroskop ile parçalanmış tübüllerin içerisinde sperm araştırıldı. Eğer gönderilmiş olan materyallerin içerisinde sperm bulunamadıysa diğer testis de aynı yöntem ile açılarak örneklemeye devam edildi. İşlem sonrası tüm katlar anatomik planda kapatılarak işlem sonlandırıldı.

Hastaların yaşı, FSH değerleri, patoloji sonuçları ve sperm bulunma durumu arasındaki ilişkileri saptamak amaçlı istatistiksel analizler SPSS v.18 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. FSH değerlerinin sperm bulma oranlarıyla ilişkisini araştırmak için Mann-Whitney U ve patolojisi hipospermatogenez olan hastalarda sperm bulunması ilişkisi için ki-kare testi uygulandı.

6. BULGULAR

Kliniğimizde azospermi nedeniyle tese yapılan 142 hastanın ortalama yaşı 35.42 ve en düşük yaş 25, en yüksek 59 olarak bulundu. 142 hastanın 113'ünde FSH değerine ulaşılırken, 29'unun FSH değerine ulaşamadı. Ortalama FSH düzeyi 16.61 mIU/ml olarak bulundu. En düşük seviye 0.18 mIU/ml, en yüksek seviye 53.69 mIU/ml olarak hesaplandı. 113 hastanın LH sonucuna ulaşılırken ortalama değer 8.60 mIU/ml (0.03 mIU/ml-31.93 mIU/ml) olarak bulundu. 112 hastanın testosteron sonucu değerlendirilebildi. Ortalama testosteron seviyesi 4.36 ng/ml olarak tespit edildi (0.20 ng/ml-55.35 ng/ml).

Tablo 2: Kliniğimizde TESE yapılan toplam 142 hastanın FSH, LH, testosteron, yaş verileri

	Yaş	FSH	LH	Testosteron
Sayı	142	113	113	112
Kayıp	0	29	29	30
Ortalama	35,42	16,6184	8,6062	4,3657
Minimum	25	,18	,03	,20
Maximum	59	53,69	31,93	55,35
Yüzde (%)	25	30,00	4,9800	3,9300
	50	34,00	14,4300	6,8000
	75	39,00	25,6750	12,5600

FSH: mIU/ml, **LH:** mIU/ml, **testosteron:** ng/ml

142 hastanın patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 48 hastada hipospermatogenez (%35.8), 29 hastada leydig hücre hiperplazisi (%21.6), 37 hastada sertoli cell only (%27.6), 12 hastada maturasyonda duraklama (%9) ve 8 hastada inkomplet spermatositik arrest (%6) bulundu. Çalışmamızda TESE sonrası elde edilen patolojiler arasında en yüksek oranda hipospermatogenez izlendi. Bunu sertoli cell only ve leydig hücre hiperplazisinin izlediği bulundu. En az sıklıkta ise inkomplet spermatositik arrest görüldü.

Tablo 3: Azospermi nedenli kliniğimizde TESE yapılan hastaların patoloji verileri

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde
Hipospermatogenez	48	33,8	35,8
Leydig hücre hiperplazisi	29	20,4	21,6
Sertoli cell only	37	26,1	27,6
Maturasyonda duraklama	12	8,5	9,0
İnkomplet spermatositik arrest	8	5,6	6,0
Geçerli	134	94,4	100,0
Kayıp	8	5,6	
Toplam	142	100,0	

Tablo 4: Azospermi nedenli kliniğimizde TESE yapılan hastalarda sperm bulunma değerleri

	Sıklık	Yüzde (%)
Negatif	83	58,5
Pozitif	58	40,8
Geçerli	141	99,3
Kayıp	1	,7
Toplam	142	100,0

TESE uygulanan 142 hastanın sperm bulunma değerlerine bakıldığında 83 hastada (%58.9), sperm tespit edilemezken, 58'inde (%41.1) pozitif sperm değerlerine ulaşıldı.

Tablo 5 değerlendirildiğinde patoloji sonuçlarına göre ortalama yaşların hipospermatogenez, leydig hücre hiperplazisi ve inkomplet spermatositik arrest de birbirine yakın değerler olduğu görüldü. FSH değerleri açısından en yüksek ortalama leydig hücre hiperplazisi olanlarda izlenirken, en düşük değer maturasyonda duraklamada ortaya çıktığı görüldü. LH değeri açısından sonuçların FSH'ya benzer olduğu izlendi. Yaş ve hormon değerleri incelendiğinde tümünün, patolojisi maturasyonda duraklama olanlarda en düşük değerlerde olduğu tespit edildi.

Tablo 5: Patoloji sonuçlarına göre FSH, LH, testosteron, yaş değerleri

Patoloji Sonuç		Sayı	Min.	Max.	Ort.
Hipospermatogenez	Yaş	48	25	59	36,73
	FSH	36	,92	29,00	8,0572
	LH	36	,03	13,03	5,5853
	Testosteron	36	,20	9,13	3,9150
Leydig hücre hiperplazisi	Yaş	29	26	49	36,17
	FSH	24	,30	46,55	29,9663
	LH	24	,07	31,93	16,1721
	Testosteron	24	1,18	47,20	5,4196
Sertoli cell only	Yaş	37	25	43	33,30
	FSH	33	,22	53,69	19,7645
	LH	33	,07	24,25	7,9658
	Testosteron	32	1,22	55,35	4,6566
Maturasyonda duraklama	Yaş	12	27	42	33,75
	FSH	10	,18	11,15	3,8632
	LH	10	,18	7,00	3,1924
	Testosteron	10	,95	6,66	3,7900
İnkomplet spermatositik arrest	Yaş	8	27	43	36,13
	FSH	7	3,44	29,37	11,9371
	LH	7	3,83	8,52	6,4543
	Testosteron	7	1,45	4,28	2,9871

FSH: mIU/ml, **LH:** mIU/ml, **testosteron:** ng/ml

Tablo 6: TESE sonrasında sperm bulunma sonuçları ile FSH arasındaki ilişki

TESE-Sonuç (pozitif/negatif)	Sayı	Min.	Max.	Ort.	Standart Sapma
Negatif FSH (mIU/ml)	69	,18	53,69	19,8909	14,42225
Pozitif FSH (mIU/ml)	44	,46	43,91	11,4866	9,93340

Sperm bulunan 44 ve bulunamayan 69 hastanın FSH değerleri gruplandırıldığında pozitif grupta FSH değeri ortalama 11.48 mIU/ml (0.46 mIU/ml-43.91 mIU/ml); negatif grupta ise ortalama 19.89 mIU/ml (0.18 mIU/ml-53.69 mIU/ml) olarak bulundu. Yapılan Mann-Whitney U test analiz sonuçlarına göre FSH değerlerinin sperm bulma oranlarında istatistiksel anlamda değişiklik yaptığı bulundu ($p<0.005$).

TESE- Sonuç(pozitif /negatif)	Sayı	Mean Rank	Sum of Ranks
FSH Negatif	69	63,94	4412,00
Pozitif	44	46,11	2029,00
Total	113		

	FSH
Mann-Whitney U	1039,000
Wilcoxon W	2029,000
Z	-2,821
Asymp. Sig. (2- tailed)	,005

Tablo 7: TESE sonrasında sperm bulunma ile patoloji sonuçları ilişkisi

		TESE- Sonuç(pozitif/negatif)		Total
		Negatif	Pozitif	
Hipospermatogenez	Sayı	11	37	48
	% Patoloji Sonuç	22,9%	77,1%	100,0%
	% TESE Sonuç	13,9%	67,3%	35,8%
Leydig hücre hiperplazisi	Sayı	26	3	29
	% Patoloji Sonuç	89,7%	10,3%	100,0%
	% TESE Sonuç	32,9%	5,5%	21,6%
Sertoli cell only	Sayı	30	7	37
	% Patoloji Sonuç	81,1%	18,9%	100,0%
	% TESE Sonuç	38,0%	12,7%	27,6%
Maturasyonda duraklama	Sayı	9	3	12
	% Patoloji Sonuç	75,0%	25,0%	100,0%
	% TESE Sonuç	11,4%	5,5%	9,0%
İnkomplet spermatositik arrest	Sayı	3	5	8
	% Patoloji Sonuç	37,5%	62,5%	100,0%
	% TESE Sonuç	3,8%	9,1%	6,0%
Total	Sayı	79	55	134
	% Patoloji Sonuç	59,0%	41,0%	100,0%
	% TESE Sonuç	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 7 de gösterildiği gibi patoloji sonucu hipospermatogenez olan 48 hastanın 37'sinde (%77.1) sperm bulunduğu saptanırken, 11'inde (%22.9) sperm bulunamadı. Hipospermatogenez den sonra ikinci sıklıkda saptanan sertoli cell only patolojili 37 hastanın 30'unda (%81.1) sperm bulunamadı. 7'sinde (%18.9) sperm bulundu. Üçüncü sıklıkda saptanan leydig hücre hiperplazisi patolojili 29 hastanın 26'sında (%89.7) sperm bulunamazken, 3 hastada (%10.3) sperm bulunabildi. Ki-kare testi ile yapılan istatistiksel incelemede, hipospermatogenez patolojik bulgusu ile işlemde sperm pozitifliğinin arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p<0.005$).

7. TARTIŞMA:

İnfertilite nedenli günümüzde hastaneye başvuran ve spermiyogramda azospermi saptanan erkek hastalara uygulanan yardımcı tedavi yöntemi testiküler sperm ekstraksiyonudur (TESE). TESE, sperm bulunması amacı ile 1993 yılında tariflenmiştir (80, 81). Kısa sürede bu tekniğin spermatogenezi yok gibi görünen azospermik erkeklerde de kullanılabileceği keşfedilmiştir (82). Bu nedenle üroloji kliniklerine başvuranlara spermiyogram yapılmakta, bu testin sonucuna göre tedavi seçenekleri belirlenmektedir. Azospermi saptananlarda buna sebep olabilecek nedenler araştırılmakta, azosperminin herhangi bir obstrüksiyona bağlı olup olmadığı, fiziksel veya genetik bir anormallik sonucunda oluşup oluşmadığı araştırılmaktadır. Spermatogenez için gerekli olan hormon değerlerinin normal seviyelerde olup olmadığı değerlendirilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre erkek infertilitesine sebep olabilecek belli başlı faktörler belirlenmiştir. Bunlar başlıca ürogenital anomaliler, maligniteler, ürogenital enfeksiyonlar, artmış skrotal ısı (örn; varikosel), endokrinolojik bozukluklar, genetik anomaliler ve immunolojik faktörlerdir (1). TESE operasyonu ile azosperminin patolojik sebebi bulunabilmektedir ve çoğu hastada bu nedenler birarada bulunmaktadır. Ancak bu risk faktörleri her hastada sperm bulunabilirliğini aynı oranda etkilememektedir. İşlem öncesi sperm bulunabilme umudu ile TESE operasyonu planlanmasına rağmen hastaların hepsinden sperm elde edilememektedir.

Bu çalışmamızda WHO'nun belirlemiş olduğu bu risk faktörleri ışığında kliniğimize çocuk sahibi olma arzusu ile başvuran erkeklerden elde ettiğimiz laboratuvar verileri ve operasyon bilgileri incelenerek FSH değeri ve duktal patoloji sonuçları ve sperm pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Azospermik hastalarda LH düzeyleri değişken olabilmektedir. İzole spermatojenik yetmezlikte LH düzeyleri değişmezken; testiküler yetmezlik durumlarında FSH ile birlikte yükselişler izlenebilmektedir (83). Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre azospermi tanısı konulan 113 hastadaki ortalama LH

düzeyleri 8.6 mIU/ml ve FSH düzeyleri 16.6 mIU/ml izlenmiştir. FSH düzeyleri ile LH arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca hastalar TESE pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldığında TESE negatif gruptaki FSH düzeyleri pozitif gruba göre anlamlı derecede yüksek izlenmiştir.

FSH düzeyleri açısından patolojik gruplar arasında farklılıklar izlenmiştir. Leydig hücre hiperplazisi grubunda FSH değerleri en yüksek seviyede izlenmiştir. Hipospermatogenezis ve maturasyonda duraklama grupları ile karşılaştırıldığında aradaki fark belirgindir. Aynı şekilde, maturasyonda duraklama ve hipospermatogenez gruplarındaki FSH düzeyleri yüksek oranda normal sınırlar içerisinde olmasına karşın SCOS ve Leydig hücre hiperplazisi grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur. FSH düzeyleri değerlendirildiğinde, TESE negatif olgularda üst sınırdan ya da normalin üstünde değerlerde iken, TESE pozitif olgularda ise normal sınırlara yakın izlenmiştir. Bu bilgiler, sperm elde edilebilirliği açısından histopatoloji alt gruplarına göre değerlendirildiğinde, FSH'nın anlamlı değişikliklere neden olduğunu işaret etmektedir.

Sertoli Cell Only ile hipospermatogenez ve maturasyon arresti gruplarının karşılaştırılmasında FSH düzeyleri son iki grupta SCOS grubuna göre anlamlı derecede düşük izlenmiş, hipospermatogenezis grubunda ise FSH düzeyi normal sınırlar içerisinde izlenmiştir. Aynı bulgular, yayınlarda daha önce gruplar arasında farklılık saptanmamış olan LH düzeyleri için de izlenmiştir (84,85). Bizim çalışmamızda LH düzeyleri de patolojik alt gruplar içerisinde anlamlı farklılıklar göstermiş olarak bulunmuştur. Bu bulgular, LH düzeylerinin patolojik alt gruplara göre farklılıklar sergilediğinin aydınlatılmasına yönelik yeni çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Spermatogenez defekti olan hastaların üçte birinde FSH düzeyleri normal bulunmuştur. Normal FSH düzeylerinde defektif spermatogenez izlenebildiği gibi, çok yüksek FSH düzeylerinde de canlı sperm eldesinin sağlanabildiği bilinmektedir (86). Bizim çalışmamızda FSH değeri 43.61 mIU/ml izlenen hastada TESE ile sperm eldesi sağlanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda TESE ile sperm elde edilme oranı %59 olarak tespit edilmiştir (87). Ju Tae Seo ve ark. non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda

mikro-TESE öncesi prediktif değerleri saptamaya yönelik yapmış oldukları çalışmaya 178 hasta dahil etmiş olup; testis boyutu, testis patolojisi ve FSH değerlerini kriter olarak belirlemişlerdir. Çalışmada histopatolojik tanılara göre sperm bulunabilme oranları kendi içerisinde birbiri ile kıyaslanmıştır. Bu oranların testis boyutu ve FSH değerleri ile ilişkisinin olmadığını, ancak histopatolojik değerlerle korele olduğunu tespit etmişlerdir (79).

Bu çalışmada sperm saptayabilme oranı %52,8 iken bizim çalışmamızda sperm saptayabilme oranı %41.1 dir. Sertoli cell only tanıılı hastaların %16,3'ünde sperm saptanabilirken, bizim çalışmamızda sertoli cell only patolojisi izlenen hastaların %18.9'unda sperm saptanmıştır. Histopatolojisi maturasyon arresti olarak değerlendirilen hastalarda %62,5 oranında sperm saptanabilirken, bizim çalışmamızda bu oran %25 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda FSH değerleri ve sperm bulunabilme oranları arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, FSH değerlerindeki yükselme ile sperm bulunabilme ihtimalinin azaldığı tespit edilmiştir.

Jennifer Gordetsky ve ark. yapmış olduğu çalışmada 457 hastalık popülasyonda FSH değerleri ile sperm sayısı, kalitesi ve volümü arasındaki ilişki araştırılmış, FSH değeri >7,5 IU/L olan hastaların %70'inde anormal, %9'unda normal sperm morfolojisi ve konsantrasyonu olduğu tespit edilmiş olup, FSH>7,5 IU/L olanlarla FSH < 2,8 IU/L olan hastalar karşılaştırıldığında sperm konsantrasyonunda bozulmanın 13 kata kadar ve sperm morfolojisinde bozulmanın ise 5 kata kadar olduğunu tespit etmişlerdir. FSH seviyesinin 10 IU/L üzerinde olmasının oligospermi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (88).

Schoor ve ark. yapmış oldukları çalışmada azospermik hastalarda FSH düzeyleri 7,6 mIU/ml'den düşük olanlarda %96 oranında obstrüktif azospermi, FSH düzeyleri $\geq$ 7,6 mIU/ml olanlarda ise %89 oranında non-obstrüktif azospermi olduğu bulgusuna ulaşmışlardır (89).

Schwarzer ve ark. yaptıkları çalışmada 414 non obstrüktif azospermili hastayı FSH düzeyleri 0-10, 10-20, 21-30, 31-40 ve 40 mIU/mL olacak şekilde gruplara ayırmış, ancak TESE pozitifliği ile bu gruplar arasında anlamlı ilişki tespit edememişlerdir (86).

Bonarriba ve ark. azospermik hastalarda mikro-TESE operasyonunda sperm bulunabilmesini etkileyen faktörlerle ilgili yapmış oldukları çalışmada toplam 74 azospermik hastaya mikro-TESE operasyonu yapmış, bunların %47,2'sinde sperm saptamıştır. Non obstrüktif azospermisi olanların ise %36'sında sperm saptandığı kaydedilmiştir. Bu çalışmada FSH sınır noktası 12,2 mIU/L olarak hesaplanmış ve FSH değerlerinin yükselmesi ile sperm bulunma oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir (90). Bizim çalışmamızda da FSH değerlerinin artması ile sperm bulunabilme oranlarının azaldığı ortaya çıkmıştır.

TESE yapılan azospermili hastalarda sperm elde etme oranları patolojik alt gruplara göre değişir. Bu çerçevede en iyi sonuçlar Tournaye ve ark. yapmış oldukları çalışmada hipospermatogenezis grubundaki tüm hastalarda sperm eldesi ile ortaya koyulmuştur (91). Su ve ark. yapmış oldukları çalışmada hipospermatogenezis grubunda sperm elde oranını % 79 olarak bulmuşlardır. Bu oranı sırasıyla maturasyon arresti ve sertoli cell only grubu izlemiştir (92). Çalışmamızda ise patoloji sonucu sırasıyla, hipospermatogenezis izlenen 48 hastanın % 67.3'ünde, sertoli cell only izlenen 37 hastanın %12.7'sinde, leydig hücre hiperplazisi izlenen 29 hastanın % 5.5'inde ve maturasyonda duraklama izlenen 12 hastanın %5.5'inde sperm elde edildiği görülmüştür.

Yaptığımız çalışma, incelenen parametrelerin hiçbirinin sperm elde etmede kesin belirteç olmadığını ancak önemli ipuçları verebileceğini göstermiştir. Tekrarlayan TESE operasyonları öncesinde klinisyenlere maliyet-fayda yönünden hastaların aydınlatılmasına yönelik önemli veriler de kazandırabileceğini göstermiştir. Daha önceki TESE işlemi bilateral olarak yapılan ve sperm elde edilemeyen hastalarda tekrarlayan TESE başarısı oldukça düşük olduğundan, işlem öncesinde bu durumun anlatılması maliyetlerin azaltılmasına ve gereksiz ovarien stimülasyondan kaçınılmasına katkı sağlayabilir.

Azoospermili hasta grubu ile yapılan çalışmalarda bugüne kadar LH ile ilgili olarak genellikle istatistiksel olarak önemsiz veriler elde edilmiştir. Ancak bizim bulgularımıza göre LH, histopatolojik alt gruplar arasında farklılık göstermiş şekilde bulunmuştur. Alt gruplar arasında izlenen bu farklılık sayesinde, klinisyenler tekrarlayan TESE öncesinde mevcut testis biyopsisi sonuçlarını daha iyi değerlendirip, miks tip histopatoloji varlığından şüphelenilerek çoklu biyopsi

ile testis haritalaması ya da dopler ultrasonografi ile testis haritalaması yöntemi kullanarak daha iyi sonuçlar elde edebilirler.

Çalışmamızda FSH düzeyi 43.91 mIU/ml olan bir hastada başarılı sperm eldesi sağlanmıştır. Ancak TESE pozitifliği, FSH değeri ortalama 11.48 mIU/mL iken sağlanmıştır. Hastalara, bu tedavilerin maliyetinin zor karşılandığı hesap edilerek yeterli aydınlatıcı bilgi verilmelidir, fakat FSH düzeylerine bakılarak kesin bir yargıyla bilgilendirilmemelidir.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Günümüzde azospermi nedenli TESE operasyonu planlanan hastalarda yüksek beklenti kaygı yaratmaktadır. Çalışmamızda işlem öncesi FSH değerleri ve sonrasında elde edilen patoloji sonuçları ile değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuç olarak, incelenen parametrelerden hiçbirisi sperm elde etmede kesinlik sağlayamamıştır. Yüksek FSH düzeyleri gibi klinik durumlarda bu hastalara düşük başarı oranları konusunda ayrıntılı bilgi verilmesi halinde, hastaların işlemden vazgeçmesi ya da gereksiz ovariyen hiperstimülasyonlardan kaçınılması yoluyla işlem ve kullanılan ilaçların maliyetlerinde azalma sağlanması mümkün olabilir.

9. KAYNAKLAR:

- 1- World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- 2- Spira A. Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod 1986;1(2):111– 15.
- 3- 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: 1517-1521.
- 4- Rosenwaks Z, Davis OK, Damario MA. The role of maternal age in assisted reproduction. Hum Reprod 1995;10(Suppl 1):165-173.
- 5- 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.
- 6- Male Infertility Best Practice Committee Report, 2006a, 2006b
- 7- Campbell Walsh Urology, Tenth edition Volume 2, Chapter 21 2012;616-647.
- 8- Sokol RZ: Endocrinology and male infertility. Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America. (Werthman PE, ed). Philadelphia, Saunders. Vol 10; 3: 427-434, 1999.
- 9- Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. Reprod Toxicol 2006 22:133-41.
- 10- Kahraman S, Tasdemir M, Tasdemir I, et al: Pregnancies achieved with testicular and ejaculated spermatozoa in combination with intracytoplasmic sperm injection in men with totally or initially immotile spermatozoa in the ejaculate. Hum Reprod. 11: 1343-6, 1996.
- 11- Turek PJ, Cha I, Ljung BM: Systematic fineneedle aspiration of the testis: Correlation to biopsy and results of organ "mapping" for mature sperm in azoospermic men. Urology. 49: 743-8, 1997.

- 12- Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser DM. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril* 1995; 63:631-636.
- 13- Ezech UI, Moore HD, Cooke ID. A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1998; 13:3075-3080.
- 14- Schlegel PN: Testicular sperm extraction: Microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*. 14: 131-5, 1999.
- 15- Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, Ergün B, Mielnik A, Zaninovic N, et al. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 1999; 14:741-8.
- 16- Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997; 12:1688-92.
- 17- Ron-El R, Strauss S, Friedler S, Strassburger D, Komarovsky D, Raziel A. Serial sonography and colour flow Doppler imaging following testicular and epididymal sperm extraction. *Hum Reprod* 1998; 13:3390-3393.
- 18- Bohring C, Schroeder-Printzen I, Weidner W, Krause W. Serum levels of inhibin B and follicle-stimulating hormone may predict successful sperm retrieval in men with azoospermia who are undergoing testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2002; 78:1195-8.
- 19- 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.
- 20- Gottschalk-Sabag S, Glick T, Bar-On E, Weiss DB. Testicular fine-needle aspiration as a diagnostic method. *Fertil Steril* 1993; 59:1129-1131.
- 21- Macleod J. Human male infertility. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1971; 26: 335
- 22- Mosher WD. Reproductive impairments in the United States 1965 – 1982. *Demography* 1985; 22: 415
- 23- Simmons FA. Human infertility. *N. Engl. J. Med.* 1956; 225:1186

24- J Van Waart, T.F. Kruger, C.J. Lombard. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI) a structured literature. Hum. Reprod. 2001; 7: 495 – 500

25- Eilish T. Donnelly, Sheena E.M. Lewis, James A. McNally and William Thompson. In vitro fertilization and pregnancy rates: The influence of sperm motility and morphology on IVF outcome. Fertil Steril. 1998; 70: 305 – 14

26- Tuarney H. Gamete source and manipulation. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds). Current practices and controversies in assisted reproduction: Report of a WHO meeting Geneva. WHO 2002; pp 83 – 101

27- Palermo G, Joris H, Devroey P, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992; 340: 17

28- EAU Guidelines Male Infertility, 2013; 1-60

29- Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al. Nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. J Urol 1990;144(2): 287–91.

30- Cendron M, Keating MA, Huff DS, et al: Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: A critical long-term retrospective analysis. J Urology 1989; 142:559- 562.

31- Kulin HE: Delayed puberty in boys. Curr Ther Endocrinol Metab 1997; 6:346- 349.

32- Limone P, Molinatti P, Mcrlini C, et al: Gynecomastia and azospermia as sole presenting symptoms of feminizing adrenal tumor. Panminerva Med 1989;31:83-87.

33- Shin D, Lipshultz L, Goldstein M, et al: Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction. Ann Surg 2005;241(4):553-558.

34- Cerasaro TS, Nachtsheim DA, Otero F, et al: The effect of testicular torsion on contralateral testis and the production of antisperm antibodies in rabbits. J Urology 1984;132:577-579.

35- Sønksen J, Biering-Sørensen F: Fertility in men with spinal cord or cauda equina lesions. Semin Neurol 1992; 12(2):106-114.

- 36- Abalovich M, Levalle O, Hermes R, et al: Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid* 1999; 9:857-863.
- 37- Costabile RA, Spevak M: Cancer and male factor infertility. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12(4):557-570.
- 38- Petersen PM, Skakkebaek NE, Rørth MR, et al: Semen quality and reproductive hormones before and after orchidectomy in men with testicular cancer. *J Urol* 1999; 161(3):822-826.
- 39- Nalesnik JG, Sabanegh Jr ES, Eng TY, et al: Fertility in men after treatment for stage 1 and 2a seminoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27(6):584-588.
- 40- Buch JP, Havlovec SK: Variation in sperm penetration assay related to viral illness. *Fertil Steril* 1991;55:844-846.
- 41- Erpenbach KH; Systemic treatment with interferon-alpha 2B: En effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. *J Urology* 1991; 146:54-56.
- 42- Giuliano F: Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006; 97(Suppl. 2):34-38.
- 43- Sigman M, Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997; 50(5):659-664.
- 44- Pasqualotto FF, Sharma RK, Nelson DR, et al: Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertil Steril* 2000; 73:459-464.
- 45- Svetec DA, Waguespack RL, Sabanegh Jr ES: Intermittent azoospermia associated with epididymal sarcoidosis. *Fertil Steril* 1998; 70:777-779.
- 46- Yokota T, Ohno N, Tamura K, et al: Ultrastructure and function of cilia and spermatozoa flagella in a patient of Kartagener's syndrome. *Int Med* 1993; 32:593-597.
- 47- Charny CW: The spermatogenic potential of the undescended testis before and after treatment. *J Urol* 1960; 83:697.

48- Lipshultz LI, Corriere Jr JN: Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. J Urol 1977; 117:175.

49- Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, et al: Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urol 2007; 70(3):532-539.

50- Carlsen E, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE: Effects of ejaculatory frequency and season on variations in semen quality. Fertil Steril 2004; 82(2):358-366.

51- Rowe PJ: WHO manual for the standardized investigation, diagnosis, and management of the infertile male. Cambridge (UK), Cambridge University Press [for] World Health Organization, 2000. p. x, 91

52- Sharma RK, Pasqualotto AE, Nelson DR, et al: Relationship between seminal white blood cell counts and oxidative stress in men treated at an infertility clinic. J Androl 2001; 22(4):575-583.

53- Athayde KS, et al: Development of normal reference values for seminal reactive oxygen species and their correlation with leukocytes and semen parameters in a fertile population. J Androl 2007; 28(4):613-620.

54- Sigman M, Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. Urology 1997; 50(5):659-664.

55- ASRM: New guidelines for the use of semen donor insemination: 1990. The American Fertility Society. Fertil Steril 1990; 53:1S-13S.

56- Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH, et al: The clinical characteristics of 82 patients with sertoli cell only testis histology. Fertil Steril 1995; 64:1197-1200.

57- Sussman EM, Chudnovsky A, Niederberger CS: Hormonal evaluation of the infertile male: has it evolved? Urol Clin North Am 2008; 35(2):147-155.

58- Carter JN, Tyson JE, Tolis G, et al: Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. N Engl J Med 1978; 299:847-852.

59- Urban MD, Lee PA, Migeon CJ: Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1978; 299:1392-1396.

- 60- Visootsak J, Graham Jr JM: Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:42.
- 61- Therman E, Susman M: Human chromosomes: structure, behavior, and effects. New York, Springer Verlag, 1993.
- 62- Klinefelter H, Reifenstein E, Albright F: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942; 2:615-627.
- 63- Fales CL, Knowlton BJ, Holyoak KJ, et al: Working memory and relational reasoning in Klinefelter syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9:839-846.
- 64- Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al: Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(16):1204-1210.
- 65- Ron-el R, Friedler S, Strassburger D, Komarovsky D, Schachter M, Raziel A. Birth of a healthy neonate following the intracytoplasmic injection of testicular spermatozoa from a patient with Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14:368-370.
- 66- Bourne H, Stern K, Clarke G, Pertile M, Speirs A, Baker HW. Delivery of normal twins following the intracytoplasmic injection of spermatozoa from a patient with 47, XXY Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 1997; 11:2447-2450.
- 67- Tiepolo L, Zuffardi O: Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 38:119-124.
- 68- Vogt PH: Human chromosome deletions in Yq11, AZF candidate genes and male infertility: history and update. *Mol Hum Reprod* 1998.4739-4744.
- 69- Ma K, Inglis JD, Sharkey A, et al: A Y chromosome gene family with RNA- binding protein homology: candidates for the azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis. *Cell* 1993; 75:1287-1295.

70- Collier B, Gorgoni B, Loveridge C, et al: The DAZL family proteins are PABP-binding proteins that regulate translation in germ cells. *EMBO J* 2005; 24(14):2656-2666.

71- Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, et al: Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1998; 13:3332-3337.

72- Silber SJ, Repping S: Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome. *Hum Reprod Update* 2002; 8(3):217-229.

73- Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, et al: Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology* 2008; 71:1109-1113.

74- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al: Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245:1073-1780.

75- Rucker GB, Mielnik A, et al: Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction. *J Urol* 1998; 160(6 Pt. 1):2068-2071.

76- Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, et al: Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update* 2000; 6:93-105.

77- Ramasamy R, Yagan N, et al: Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2005; 65(6):1190-1194.

78- Ramasamy R, Schlegel PN: A Comparison of Models for Predicting Sperm Retrieval Before Microdissection Testicular Sperm Extraction in Men with Nonobstructive Azoospermia. *J Urol* 2013; 189(1):638-642.7

79- Ju Tae Seo, Woo Jin Ko: Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *International journal of andrology* 2001; 24:306-310.

80- Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L, van Roosendaal E, Schoysman D. Pregnancy after fertilization with human testicular sperm. *Lancet* 1993; 342:1237.

81- Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995; 10:148-152.

82- Devroey P, Nagy P, Tournaye H, Liu J, Silber S, Van Steirteghem A. Outcome of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1996; 11:1015-1018.

83- Sigman M, Jarow JP. Male infertility. *Cambell's Urology* 10th ed, section VI, 2012: 627-58.

84- Bar-On E, Weiss DB, Gottschalk-Sabag S, Zukerman Z. The relationship between plasma levels of gonadotropins, androgens, and prolactin in azoospermic men with testicular spermatogenic arrest pattern. *Fertil Steril* 1995; 64:1043-5.

85- Ezech UIO, Moore HD, Cooke ID. Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in men with azoospermia due to primary gonadal failure. *Hum Reprod* 1998; 11:3066-74.

86- Schwarzer JU, Fiedler K, Hertwig Iv, Krüsmann G, Würfel W, Mühlen B, et al. Male factors determining the outcome of intracytoplasmic sperm injection with epididymal and testicular spermatozoa. *Andrologia* 2003; 35:220-6.

87- Schlegel PN. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. In Werthman PE (eds): *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. W.B Saunders company 1999;10:539- 55.

88- Jennifer G, Edwin van W, Jeanne O: Redefining abnormal follicle-stimulating hormone in the male infertility population. *BJU International* 2011; 110: 568-572.

89- Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol* 2002; 167: 197 – 200.

90- Bonarriba CR, Burgués JP, Vidaña V, Ruiz X, Pizá P. Predictive factors of successful sperm retrieval in azoospermia. *Actas Urol Esp.* 2013 May;37(5):266-72.

91- Tournaye H, Liu J, Nagy PZ. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1996; 11:127-30.

92- Su LM, Palermo GD, Goldstein M. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection: Preoperative histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol* 1999; 161:112-30.



