

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**NON-OBSTRÜKTİF AZOOSPERMİK HASTALARDA KLİNİK, LABORATUAR
VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİN SPERM ELDE ETME BAŞARISINDAKİ
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Çağrı Güneri**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. R. Turgut Alkibay**

ANKARA – 2007

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	49
7. ÖZET.....	51
8. İNGİLİZCE ÖZET	52
9. KAYNAKLAR.....	53

GİRİŞ

İnfertilite cinsel olarak aktif ve korunmayan çiftlerin bir yıl içerisinde gebelik oluşturmama durumu olarak tanımlanmaktadır [1]. Gelişmiş ülkelerin verilerine göre çiftlerin %15'i korunmaksızın gerçekleştirilen düzenli cinsel ilişkiye rağmen ilk bir yıl içerisinde çocuk sahibi olamamaktadırlar [2]. Çiftlerin değerlendirilmesinde olguların %20'sinde tek başına erkek faktörü bulunurken; %30-40 oranında da erkek ve kadın faktörünün beraber rol oynadığı görülmektedir [3,4]. Geleneksel infertilite tedavisine ek olarak, 1978 yılında ilk in vitro fertilizasyon uygulaması yapılmış [5], 1990'lı yıllardan itibaren ise mikromanüplasyon yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır [6]. Bu yıllardan sonra daha modern bir hal alan günümüz infertilite merkezlerinde erkek infertilitesi ayrıntılı öykü, fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri ve patolojik incelemeler eşliğinde değerlendirilmektedir. Yapılan incelemelerde erkek faktörünün nedeni ortaya konmalı ve tedavi seçenekleri buna göre planlanmalıdır.

İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) prosedürü 1994 yılında "American Society for Reproductive Medicine" tarafından erkek faktör infertilitesinde güvenli ve etkin bir yöntem olarak kabul edilmiştir [7]. ICSI'nin mutlak endikasyonunun olduğu durumlar işlem için epididimal ya da testiküler spermin kullanıldığı durumlar olmakla birlikte, bir diğer endikasyon ise sperm sayısının 1milyon/mm³'ün altında olduğu ağır oligoastenospermik olgulardır. Ancak günümüzde bu endikasyonlar daha da genişletilmiş olup, semen parametreleri normal olan açıklanamayan infertilite olgularında, tekrarlayan in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarının başarısız olduğu durumlarda da ICSI önerilmektedir.[8-12]. Tüm bunlar hesaba katıldığında dünya genelinde ICSI işleminin kullanılmasında, erkek faktörünün araştırılması ve tanılarındaki durağanlığa karşın kimi araştırmalara göre orantısız bir artış kaydedilmektedir [13].

İnfertil erkeklerin %15'lik bir kısmını non-obstrüktif azoospermik (NOA) olgular oluşturmaktadır [14]. Yapılan çalışmalarda, bu hastalarda testisten sperm elde etmedeki başarı oranları yaklaşık %50 olarak bulunmuştur [15,16]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sperm elde etme başarısını artırmanın ve NOA olgularının sperm elde edilebilirliğe yönelik klinik, laboratuvar ve patolojik belirteçlerine yönelik çalışmalara ağırlık verilmiştir. Tüm bu çalışmalar, invaziv bir yöntem olan testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve ICSI öncesinde sperm elde edilebilirliğine yönelik öngörü sağlamayı amaçlamaktadır.

Çalışmamızın amacı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi(GÜTF) Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Ünitesi'nde tedavi edilen NOA olgularının sperm elde etmek için operasyon öncesi klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerinin, TESE sonuçları ve testis patolojilerinin sonuçları ile korelasyonunun incelenmesi, bu özelliklerinin her birinin sperm elde etmedeki değerlerini incelemek yoluyla, çiftlerin işlemin olası sonuçları konusunda önceden bilgilendirilerek, gelişmekte olan ülkeler için pahalı bir yöntem olan TESE-ICSI işlemleri öncesinde maliyet-fayda yönünden fikir elde edilip edilemeyeceğinin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Erkek infertilitesi hakkında genel bilgiler

Günümüzde çiftlerin 1 yıllık korunmasız cinsel hayata rağmen çocuk sahibi olamama oranları yaklaşık %15 olarak verilmektedir [4,17,18]. Bu olguları da yaklaşık %20 oranında erkek faktörü ve %30-40'ında ise hem erkek hem kadın faktörü oluşturmaktadır [3,4]. Bu oranlar üst üste konulduğunda infertilitedeki erkek faktörü %50'nin üzerine çıkmaktadır.

Öykü

Erkek infertilitesine yaklaşım, tıpkı diğer tıbbi sorunlarda olduğu gibi ayrıntılı öykü ile başlamalı ve özellikle öyküde fertilite üzerine etkisi olabilecek nedenler araştırılmalıdır [19]. Örneğin tek taraflı kriptoorşidizm fertiliteyi bir miktar düşürmekte; çift taraflı kriptoorşidizmde ise fertilitede belirgin bir düşüş gözlenmektedir [20]. Gecikmiş puberte ya da puberte yokluğu bir endokrin bozukluğa ya da androjen reseptör anomalilerine işaret edebilir [21]. Jinekomasti öyküsü hiperprolaktinemi, testis kanseri ya da östrojen anomalileri ile ilişkili olabilir [23]. Hastalar üriner sistem enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar yönünden sorgulanmalı, prostatit ya da pyospermi öyküleri dikkatle değerlendirilmelidir. Geçirilmiş kabakulak enfeksiyonu puberte öncesi çocuklarda testisleri etkilemez görünürken; puberte sonrası kabakulak enfeksiyonu ve diğer viral enfeksiyonlar testis tutulumu yapıp infertilite nedeni olabilirler. Puberte sırasında kabakulak enfeksiyonlarında %10-30 oranları arasında testis tutulumu izlenmektedir [24]. Bu olgularda %20-60 oranında da iki taraflı tutulum izlenmektedir. Sorgulanması gereken nokta da sistemik hastalıklar ya da bu nedenle verilen medikal tedavilerdir. Kemoterapi ya da radyoterapi almış olan hastalarda spermatogenezin normale dönebilmesi kullanılan ajanlara da bağlı olmak üzere 4-5 yılı bulabilmektedir [25-27]. Bu hasarlanma, öncelikle hızla bölünmekte olan germ hücrelerine etki ederek doğrudan sitotoksiste oluşturmaktadır. Çok çeşitli ajanlar, spermatogenez evrelerinin herhangi birine geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz şekilde etki edebilmektedir [27]. Geçirilen bir ateşli hastalık öyküsü olan hastalarda hastanın başlangıç fertilite durumuna ulaşabilmek için gerekli süre 3 ay olduğundan, spermogram en az 3-6 ay sonra tekrarlanmalıdır [28]. İmmotil sperm bulgusu olan hastalarda eşlik eden kronik solunum yolu enfeksiyonları ve situs inversus bulunuyorsa immotil silya sendromu (Kartegener *Sendromu*) şüphesi uyanmalıdır [29]. Klinik kistik fibrozis tanısı olan hastaların hemen hepsinde bilateral

doğumsal vaz deferens agenezisi bulunmaktadır [30,31]. Bunun yanında bilateral doğumsal vaz deferens agenezisi olan olguların yaklaşık 2/3'sinde kistik fibrozis transmembran iletim geni(CFTR) mutasyonu bulunmaktadır [32]. Bu hastalardan elde edilecek spermlerin üremeye yardımcı tedavi yöntemleri(ÜYTY) kullanımı öncesinde eşlerinin de bu gen mutasyonu açısından taranması önemlidir [19]. Azoospermi öyküsüne eşlik eden sık solunum yolu enfeksiyonlarında Young's Sendromu da akla gelmelidir [29]. Orta hat defektleri ve anosmisi olan hastalarda *Kallman Sendromu* akla gelmelidir. Başağrısı, görme kaybı, galaktore ve diğer endokrinopatilerin olduğu hastalarda pituiter tümörler olabileceği unutulmalıdır. Kemoterapotik ilaçların yanında sık kullanılan nitrofurantoin, simetidin, sulfasalazinler gibi etken maddelerin, ayrıca kokain, nikotin ve cannabis türevlerinin de spermatogenezi bozabileceği akılda tutulmalı; hastalar bu tedaviler ya da alışkanlıklar yönünden sorgulanmalıdır[33-37]. Bunların yanında hastaların, ionizan radyasyon, ısı, ağır metaller, boya maddeleri, sentetik östrojenler, benzen türevleri , organik çözücüler, elektromanyetik alan gibi mesleki maruziyetlerinin de sperm parametreleri ve infertilite durumuna olumsuz etkileri olabilmekte; bir kısmı ise hipotalamik-pituiter baskılanmaya da neden olabilmektedir [38].

Tüm bu ayrıntılı tıbbi ve cerrahi öykülerin yanında eşlerin cinsel öyküleri de fertilité değerlendirilmesinde büyük önem taşır. Tedavi için başvuran çiftlerin %5'inin cinsel öyküsü üreme fizyolojisine uygun olmamaktadır [39,40]. En sık bildirilen yanlış ilişki rejimi cinsel ilişki sıklığı ile ilgilidir [41]. İlişki için en uygun zamanlama ovulasyondan önceki 24 saat ve sonrasında her 24 saatte bir gerçekleştirilen ilişkidir. Sperm servikal mukus ve kriptalar içerisinde 2 gün boyunca canlılığını korumaktadır. Önerilen bu rejim ile birlikte yumurtanın fallop tüplerinde bulunduğu 12-24 saatlik periyod içerisinde canlı sperm bulunabilme şansı arttırılmaktadır [42]. Erkeğin sperm rezervlerini anlama amaçlı olarak masturbasyon ve ilişki sıklığı sorgulanmalı; ilişki sırasında sperme zarar verebilecek lubrikanlar ve jeller sorgulanmalıdır. Eşlerin daha önce başvurdukları doğum kontrol yöntemleri sonuçları ve etkileri bakımından değerlendirilmelidir.

Fizik muayene

İnfertilite nedeniyle başvuran hastaların fizik muayeneleri infertilite nedeni hakkında çok önemli ipuçları verebilmektedir. Hastaların genel vücut görünümü ve genital bölgelerinin muayenesi ile önemli fikirleri edinilebilir. Bunun yanında infertilite bazen başka bir tıbbi sorunun belki de tek bulgusu olabilmektedir. Hastaların yaklaşık

%1.08'inde infertilite değerlendirilmesi sırasında ortaya çıkan ciddi hastalıklara rastlanılmıştır. Bu grup hastalarda beyin tümörleri ve testiküler kanser insidanslarının daha yüksek olduğu unutulmamalıdır [43]. Hastanın beden şekli ile yetersiz virilizasyon ve önikoid vücut oranları izlenebilir, pubik kıllanmanın jinekoid yapıda olduğu izlenebilir. Görme sorunları, galaktore ve başağrısı öyküsünde hipotalamik ya da pituitier tümörlerden şüphelenilebilir. Hipogonadizm ile birlikte olan orta beyin ve skalp defektlerinde eşlik eden anozmi, renk körlüğü, yarı damak ve serebellar ataksi eşlik edebilir [38]. Penis muayenesinde olası penil kurvaturler, üretral meanın normal yerinde olup olmadığı incelenmelidir. Diğer konjenital genitoüriner anomalilerin varlığında hipospadiasin sıklıkla altta yatan bir kromozomal bozukluğu yansıttığı bilinmelidir [44]. İnguinal bölge cerrahi skarlar açısından dikkatle değerlendirilmeli; skrotal muayene ise hasta ayakta iken yapılmalıdır. Her iki testis hacmi ortalama 18-20 cm³ arasındadır. Asya ırklarında testis hacimleri normal olarak bir miktar daha az olabilmektedir. Uzun çapı ortalama 4.6 cm ve genişliği 2.6 cm olan testis hacimlerinin ölçümleri Prader orşidometresi ya da ultrasonografi ile yapılabilir. Testisi oluşturan dokuların %85'i sperm üretimi sağlayan seminifer tübüllerden oluştuğu için muayene sırasında küçük testis bulgusu spermatogenez bozukluğu olabileceği hakkında iyi bir fikir vermektedir [45]. Epididim yapısı palpe edilmeli, endurasyon olup olmadığına bakılmalıdır. Vas deferenslerin tam ya da kısmi yokluğu, erkek infertilite olgularının %2'sini oluşturmakta ve yüksek oranda kistik fibrozis geni mutasyonu ile ilişkili olmaktadır [46].

Spermatik kordun varikozel açısından muayenesi de önem taşımaktadır. Zira varikozel , subfertil erkekte en çok izlenen ve düzeltilebilen anatomik bozukluktur. Bu muayene sırasında hasta ayakta pozisyonda ve Valsalva manevrası ile değerlendirilir [47]. Muayenenin son kısmında ise parmakla rektal muayene yapılarak prostatik büyüklüğü değerlendirmek, olası orta hat kistleri ve seminal veziküller palpe edilmeye çalışılmalıdır. Androjen eksikliği olan olgularda prostatın sıklıkla küçük palpe edilebileceği unutulmamalı; patolojik bulgu saptanan olgularda transrektal ultrasonografi ile doğrulama yapılmalıdır [38]. Olası erkek faktörünün etiyolojisinin ortaya konmasında fizik muayene bulgularının büyük önemi vardır.

Endokrinolojik değerlendirme

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde endokrin inceleme büyük önem taşımaktadır. Öykü ya da fizik muayene bulgularından dolayı endokrin bozukluklardan şüphelenilen olgularda hipofiz, pituitier bez, gonadların hormonal düzeylerini değerlendirme amaçlı olarak folikül uyarıcı hormon(FSH), lüteinleştirici hormon(LH) gibi gonadotropinler ve

ayrıca testosteron, prolaktin ve estradiol gibi hormonların düzeyleri ölçülebilmektedir. Yapılan geniş çaplı bir çalışmaya göre infertil erkeklerin yaklaşık %20'sinde endokrin bozukluklara rastlanılmaktadır [48]. Yumuşak kıvamda testis ve sperm sayımı 1milyon/cm³'ten az olan infertilite hastalarında %99 oranında endokrin bozukluk izlenmektedir [49]. Buna karşılık birincil bozukluğun hormonlarla ilgili olduğu infertil erkeklere tüm infertil grup içinde %3'ten daha az bir oranda rastlanılmaktadır [50]. Günümüzün güncel yaklaşımlarına göre başlangıç serum hormon düzeyi ölçümlerinin endikasyonları, sperm sayısının 1 milyon/cm³'ün altında olması, azalmış cinsel işlevler, endokrinopatilerin ya da testiküler yetmezlin klinik bulgularının görülmesidir [38]. Bazı yazarlar tarafından öykü, fizik muayenedeki şüpheler ya da yapılan semen analizi sonucunda sperm sayısı mililitrede 10 milyonun altındaki hastalarda serum FSH ve sabah testosteron düzeyi ölçümü endikasyonu bulunmaktadır. Çünkü sperm konsantrasyonu 10 milyonun üzerinde olan olgularda endokrin patolojiler oldukça az izlenmektedir [50]. Bu ilk değerlendirmelerde elde edilecek anormal sonuçlardan sonraki ikinci incelemede testosteron düzeyi tekrarlanmalı, bunun yanında LH ve prolaktin düzeyleri de ölçülmelidir. Bazı yazarlara göre ise tüm infertil erkekler başlangıçta FSH, LH, prolaktin, testosteron ve tiroid fonksiyon testleri(TFT) dahil olmak üzere tüm hormon panelleri ile incelenmelidir [51].

Serum hormon analizleri sonucunda, olası sorunlar testiküler yetmezlik(hipergonadotropik hipogonadizm), hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi ya da androjen rezistansı varlığı olarak gruplanabilir [38]. Mevcut klinik durumlara göre hastaların olası hormonal düzeyleri Tablo-1'de özetlenmiştir.[51]

Tablo-1: Çeşitli Klinik Tanılarda Hormonal Durum [51]

<i>Klinik durum</i>	<i>FSH (mIU/mL)</i>	<i>LH (mIU/mL)</i>	<i>Testosteron (ng/dL)</i>
Normal erkek ya da Normal obstrüksiyon varlığı	Normal	Normal	Normal
İzole spermatojenik yetmezlik	↑	Normal	Normal
Testiküler yetmezlik	↑	↑	Normal ya da ↓
Hipogonadotropik hipogonadizm	↓	↓	↓

İnfertilite öyküsü ile kliniğe başvuran erkeklerin yaklaşık %10'unda birincil testiküler yetmezlik bulunmaktadır [52]. Birincil testiküler yetmezliğin olası nedenleri Klinefelter Sendromu(47 XXY), kriptoorşidizm, kemoterapi ya da radyoterapi gibi gonadoktoksik

öykünün bulunmasıdır. Fizik muayene bulgusu olarak sıklıkla küçük ve yumuşak testis kıvamı hissedilir. Bu hastalarda FSH düzeyleri Sertoli hücreleri negatif geri-besleme özelliğine dayanarak artmış olarak izlenirken, Leydig hücrelerinin oksidatif ve iskemik hasarlara daha dirençli olmasından dolayı LH düzeyleri değişken olabilmektedir. FSH düzeyinin normalin 3 katından fazla olması patognomonik kabul edilirken; bunun kesin tanımlaması testis biyopsisi ile yapılabilir [53].

Bunun yanında güncel olarak testosteron/estradiol (T/E2) oranının düşüklüğüne bağlı olarak gelişen oligosperminin tedavisinde aromataz inhibitörlerinin kullanılabildiği yönünde kuvvetli klinik kanıtlar bulunmaktadır [54].

Tedavi edilebilen bir başka grup ise daha iyi bilinen bir durum olan hipogonadotropik hipogonadizmdir. Bu klinik tablonun başlıca nedenleri Kallmann Sendromu, hipofizer tümörler ya da travma ve anabolizan steroid kullanımıdır. Hipogonadotropik hipogonadizm nedeni olabilecek hipotalamik ya da pituiter nedenin ayrımının yapılmasında GnRH uyarı testi yapılabilir. FSH ve hCG ile yerine koyma tedavisi sonrası elde edilen sonuçlar genelde çok iyidir [55].

Hiperprolaktinemi ise aşırı prolaktin salınımına bağlı gelişen bir hipogonadotropik hipogonadizm formudur. Kesin kural olmamakla beraber 250 ng/ml'den fazla değerler makroadenomu, 25-250 ng/ml arası değerler mikroadenomu, 25-100 ng/ml arası değerler hipofiz sapı basısını telkin etmelidir. 0-25 ng/ml arası değerler normal kabul edilmektedir. Uyanmadan sonraki ilk 2 saat ölçüm yapılmamalı, anormal değerlerde mutlaka test tekrarlanmalıdır [38]. Prolaktin değerlerindeki hafif yükselmeler infertile hastalarda sık izlenen bir durum olmasına karşın bunların klinik önemleri tartışılabilir. Bu hastaların büyük kısmında görüntüleme sonuçları normal bulunmakta; gonadotropin ve testosteron düzeyleri ise yine normal sınırlarda olmaktadır. Hafif prolaktin yükselmelerinin nedeni stres, böbrek yetmezliği, çeşitli ilaç kullanımları ya da tiroid işlev bozuklukları olabilmektedir. Hafif prolaktin yükselmelerinde tedavi ile spermatogenezin iyileşme göstermediği bildirilmektedir [51]. Tanı için bilgisayarlı tomografi(BT) ya da magnetik rezonans görüntüleme(MRG) kullanılmakta ve tedavi dopamin agonistleri ile tıbbi olarak ya da çeşitli teknikler ile cerrahi olarak yapılabilir.

Androjen rezistansı ise androjen reseptörlerindeki ya da periferde dönüşümü sağlayan enzimlerin sentezindeki bozukluğa bağlı olarak gelişen nadir bir durum olarak karşımıza çıkar. Belirgin LH yükselmesi olmaksızın izlenen artmış testosteron dönüşümlerinde bu klinik durumdan şüphelenilebilse de LH ve testosteron parametreleri kesin tanı için yeterli değildir. Tanıda hücre kültürleri ve androjen reseptör aktivitesinin ölçümleri

kullanılabilmektedir. Hastalar şüpheli genitalya tablosu ile başvurabilirler. Etkin bir tedavi yöntemi henüz yoktur [38,56].

Erkek infertilitesinin diğer nadir nedenleri hipotiroidizm ve konjenital adrenal hiperplazidir. Bu hastalıklar nadir olarak infertilite oluştursa da, tedavi edilebilirliği yönünden pratikte göz ardı edilmemesi gereken hastalıklardır. Örneğin tiroid işlev bozuklukları erkek infertilite olgularının %0.5'ten azını oluşturmakta ancak tedavi edildiğinde spermatogenez tamamen düzelebilmektedir. Yine de klinik olarak şüphe duyulmadıkça tiroid yönünde ileri incelemeler yapmaya gerek duyulmamaktadır [49]. Diğer bir nadir neden olan konjenital adrenal hiperplazide ise, puberte prekoks öyküsüne sık rastlanılır ve genelde 21-hidroksilaz enzim defektinden kaynaklanan androjen fazlalığına bağlı olarak testiküler gelişim baskılanmaktadır. Uygun kortikosteroid tedavisi ile spermatogenez geri döndürülebilmektedir [48].

Semen analizleri

Erkek infertilitesinin laboratuvar incelemelerinin belki de en önemlisi, rutin olarak yapılan semen analizidir. Doğru bir semen analizi 2-3 günlük cinsel perhizden sonra yapılmalıdır. Kısa perhiz süresi yanlış olarak yoğunluğu ; uzun perhiz süresi ise sperm motilitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Semen makroskopik değerlendirmesinde renk, miktar, pH, likefaksiyon süresi ve viskozite değerlendirilir. Buna distal kanal obstrüksiyonlarını değerlendirmek amaçlı olarak fruktoz tayini de eklenebilir. Semen hacmi 2 ml'nin üzerinde olmalıdır. Düşüklüğünde distal ejakulator kanal patolojileri ve retrograd ejakülasyon akla gelmeli; düşük hacimlerde mutlaka fruktoz tayini de yapılmalıdır. Fruktoz düzeyinin 120 mg/dl'nin altında olduğu ve 7.2'nin altındaki pH derecelerinde yine ejakulator kanal patolojileri ve vas deferens yokluğu akla gelmelidir [57].

Normal germinal epitel günde 100-300 milyon sperm üretebilmektedir. Maturasyon kazanma süresi ile birlikte sperm üretimi için yaklaşık 3 aylık bir süreye ihtiyaç vardır. Daha sonraki 3-10 gün arasında ise reproduktif yola taşınma işlemi söz konusu olur [58]. Coğrafik değişikliklerle birlikte günümüzde sperm dansitesi 60-80 milyon/ml olarak bildirilmektedir [59]. Semen örneğinde hiç sperm hücresi görülmemesi halinde hastaya azoospermi tanısı konmadan önce pellet değerlendirilmesi yapılmalıdır. 3000 gradiyente 10-15 dakika yapılan sentrifüj sonrası sperm görülmesi haline ağır oligospermi denir. Azoospermi tespit edilmişse bunun obstrüktif ya da obstrüktif olmayan azoospermi olarak mutlaka ayrımının yapılması gereklidir [38].

Genetik incelemeler

Azoospermik ve oligospermik erkekler tüm infertil gruplar arasında %40-50'lik bir oran kaplamaktadır. Geri kalan erkeklerde ise mevcut açıklanamayan infertilite tablosu ileri genetik analizlerle gelecekte ortaya konabilir [60]. Sperm sayısının 5 milyonun altında olduğu durumlarda, NOA hastalarda ve klinik yönden şüphe duyulan hastalarda genetik analizler yapılmalıdır. Bu analizler karyotip analizi, Y kromozomu mikrolelesyon tayini ve kistik fibrozis (CF) gen mutasyonları yönünden yapılan taramalardır [38]. Sperm sayısındaki azalma ile genetik anomalilerin artışı ilişkisi gösterilmiştir. En yüksek karyotip anomalisi görülme oranı ise %10-15 ile azoospermik gruba aittir [61-65]. Bu prevalans oligospermik hastalarda %4-5, normospermik hastalarda ise %1 civarında görülmektedir [66]. Kromozomal bozukluklar içerisinde infertil erkeklerde en sık Klinefelter Sendromu'na rastlanılmaktadır. 500 canlı doğumda bir görülen bu anomali infertil erkek popülasyonunda normal popülasyonun yaklaşık 45 katı fazla izlenmektedir [67]. Klinefelter Sendromlu hastaların testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) yoluyla elde edilen sperm ile çocuk sahibi olma şansları bulunabilmekte ve hatta yazınlarda normal gebelikler elde edildiği bildirilmektedir [68]. Bunların dışındaki kromozomal bozukluklar daha nadir olarak izlenen XYY erkek, Noonan Sendromu(45/Y0), miks gonadal disgenezi(45X0/46XY) gibi bozukluklardır [69-72]. Bu kromozomal bozuklukların yanı sıra düşük sperm sayısı olan erkeklerde %2-4 oranında kromozomlarda yapısal anomaliler izlenmektedir [73]. Bu olguların yaklaşık yarısında 13. ve 14. kromozomda oluşan dengeli Robertsonian translokasyonu izlenmektedir [67].

Y kromozomu mikrolelesyonlarını değerlendirmek amaçlı olarak bu bölge AZFa, AZFb ve AZFc isimli 3 lokusa ayrılmış ve bunların olası genleri sırasıyla USP9Y ve DBY, RBMY, DAZ(deleted in azoospermia) geni olarak belirlenmiştir [56,74-77]. Yapılan bir araştırmada NOA hastalarının %8-18'i arasında değişen oranlarda Y kromozomu mikrolelesyonlarına rastlanmıştır [78]. Y kromozomu mikrolelesyonlarının bilinmesi, günümüzün yaygın yöntemlerinden biri olan TESE-ICSI işlemi öncesinde çiftlerin gelecek nesillere de aktarılacakları bu patoloji yönünden aydınlatılması için önem taşımaktadır.

Testis biyopsisi ve sonuçlarının yorumlanması

Testis biyopsileri tanı ve tedavi amaçlı olarak yapılmaktadır. Tanı amaçlı testis biyopsileri sadece azoospermik hastalara uygulanmalıdır. Bu hastalar arasında klinik

bulguları obstrüktif yönde olan bilateral vas deferens agenezisi ya da küçük testislerle birlikte görülen yükselmiş FSH değerlerinin olduğu obstrüktif olmayan, ancak testis yetmezliği tanısının konabildiği hastalarda tanısal amaçlı olarak testis biyopsisi yapma zorunluluğu yoktur [79]. Bilateral olarak yapılabilse de; genellikle hacmi daha büyük olan testisten yapılan tek taraflı biyopsi rutindir. NOA hastalarında yapılacak testis biyopsisi yapılacak ICSI işlemi öncesinde sperm elde edilebilirliğine yönelik fikir vermekle birlikte, TESE sırasında bu yöntemden biraz daha genişçe yapılan disseksiyonlar sonrasında sperm elde edebilmenin mümkün olması ve tek bir biyopsinin öngörmedeki yetersizliğinden dolayı kullanımı kısıtlıdır [80]. Biyopsi sonuçlarının patolojik yorumları ve sınıflandırmalarına yönelik çok çeşitli yöntemler tariflenmiştir. Bunların içerisinde skora yöntemi olarak en sık Johnsen sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre her bir seminifer tübüldeki germinal epitel düzeni, görülebilen spermatozoa, spermatid ya da spermatogonyum hücreleri ya da sadece Sertoli hücresi görülmesi kriterlerine göre tübüllere 1-10 arası skor verilmekte; ve normal testis tanısı için tüm testiste tübüllerin en az %60'ında 10 skorunun bulunması gerekmektedir [81]. Bununla birlikte en sık olarak sonuçların normal spermatogenez, hipospermatogenez, maturasyon arresti ve Sertoli Cell-Only Sendromu(SCOS) olmak üzere sınıflandırıldığı sistem klinik pratiğe uygun bulunmuştur [51]. Patolojik incelemede seminifer tübüllerin çapları ve sayıları, bazal membran kalınlığı, seminifer tübül içerisindeki göreceli germ hücre sayıları, interstisyumdaki fibrozis ve Leydig hücre durumları değerlendirilmektedir.

Hipospermatogenezis tanısında germinal elemanların tümünde sayıca azalma bulgusu mevcuttur. Histolojik incelemede germ hücre katları sayıca daha ince ve organize yapılarının bütünlüğü kimi zaman bozulmuş olarak izlenir. İnterstisyum ve Leydig hücreleri normal görünümündedir.

Maturasyon arrestinde spermatogenez sürecinin herhangi bir spesifik basamağında bir duraksama söz konusudur. Bu duraklama primer spermatosit, sekonder spermatosit ya da spermatid evrelerinde gözlenebilir. Geç maturasyon arrestlerinin normal spermatogenezisten ayrımları zordur [82]. Herhangi bir düzeyde maturasyon arresti olan hastalarda azoospermi izlenirken, parsiyel maturasyon arrestlerinde değişik derecelerde oligospermi izlenebilir. Aynı testiste maturasyon arresti ve hipospermatogenezisin birlikte görülmesi sıktır.

Sertoli Cell-only Sendromunda tübüllerde yalnızca Sertoli hücreleri görülebilmektedir. Germ hücrelerinin tam bir yokluğu söz konusudur. SCOS, Sertoli hücrelerinin tiplerine ve immünohistokimyasal boyamalarına göre immatür, disgenetik, matür, involüsyon gösteren

ve dediferansiye olmak üzere 5 ayrı tipte de incelenebilir [83]. Seminifer tübül çapları ise azalmış ve interstisyum değişken görünümündedir. Bu sendromun bilinen bir tedavisi olmamasına karşın tanısal biyopsisi SCOS olan hastaların önemli bir kısmında yapılan TESE sonrasında sperm hücresi elde edilebilmektedir. Bu bulgu, hastaların testislerinin bir kısmında spermatogenezin olduğuna işaretir.

Yaygın tübüler hyalinizasyon ise küçük çapta ve lümeni dolduran diffüz hyalinizasyon alanları içermektedir. Tübüler hyalinizasyon, Klinefelter Sendromu ve kriptoorşidizmde disgenetik kaynaklı olarak; iskemi, hormonal yetersizlik, duktal obstrüksiyon, inflamasyon veya immünolojik nedenlere bağlı olarak da gelişebilir [83-85]. Yaygın tübüler hyalinizasyon ile SCOS ayrımının yapılması önemlidir.

Azoospermik hastalara yaklaşım

Bir hastaya azoospermi tanısı koymak için daha önce belirtildiği üzere en az iki semen analizinde ejakülatta hiç sperm görülmemesi gereklidir. Bu analizlerden bir tanesinde mutlaka pellet analizi de yapılmalıdır. İnfertilite nedeniyle başvuran erkeklerin yaklaşık %20'lik bir kısmında azoospermi izlenmektedir [86]. Transrektal ultrasonografi(TRUS), azoospermik ve oligospermik hastalarda ejakülator kanal obstrüksiyonlarının doğrudan ya da dolaylı bulgularını göstermesi yönünden önemli bir tetkiktir. Bu yöntemle orta hat kistleri, dilate seminal veziküller, dilate ejakülatör kanallar ve bu noktalardaki kalsifikasyonlar tespit edilebilir. Ejekülasyondan sonraki 2.saatte TRUS eşliğinde 21G Chiba iğnesi ile vezikula seminalislere girilerek yapılan aspirasyonda sperm varlığının araştırılması ejakülatör kanal parsiyel obstrüksiyonlarının tanısında kullanılabilir [87]. Daha karmaşık olgularda ise yardımcı tanı yöntemi olarak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Bu yöntemde prostat içerisindeki kistlerin ejakülatör kanallar ve seminal veziküller ile ilişkisi TRUS'dan daha net olarak görüntülenebilmektedir [88].

Erkek ürogenital sisteminin herhangi bir noktasında meydana gelen tıkanma ile birlikte görülen azoospermi obstrüktif tip olarak isimlendirilir. Her iki vas deferensin palpe edilememesi, bilateral epididimlerin sert palpe edilmesi, testis hacimlerinin normal olması ve normal FSH, T düzeyleri varlığında obstrüktif azoospermi akla gelir. Testis biyopsisinin invazivliği ve gelişebilecek olası kanamalar nedeniyle taşıdığı riskler göz önüne alınacak olursa normal testis hacimleri ve normal FSH düzeyi varlığında tanısal amaçlı testis biyopsisi yapmak yerine azoospermi etiyojisine göre hangi yöntemle en iyi sperm eldesinin sağlanabildiği düşünülmelidir. Zira vas deferens düzeyinde izlenen obstrüksiyonlarda kaput epididimis ve efferent kanallarda en iyi motilitede sperm

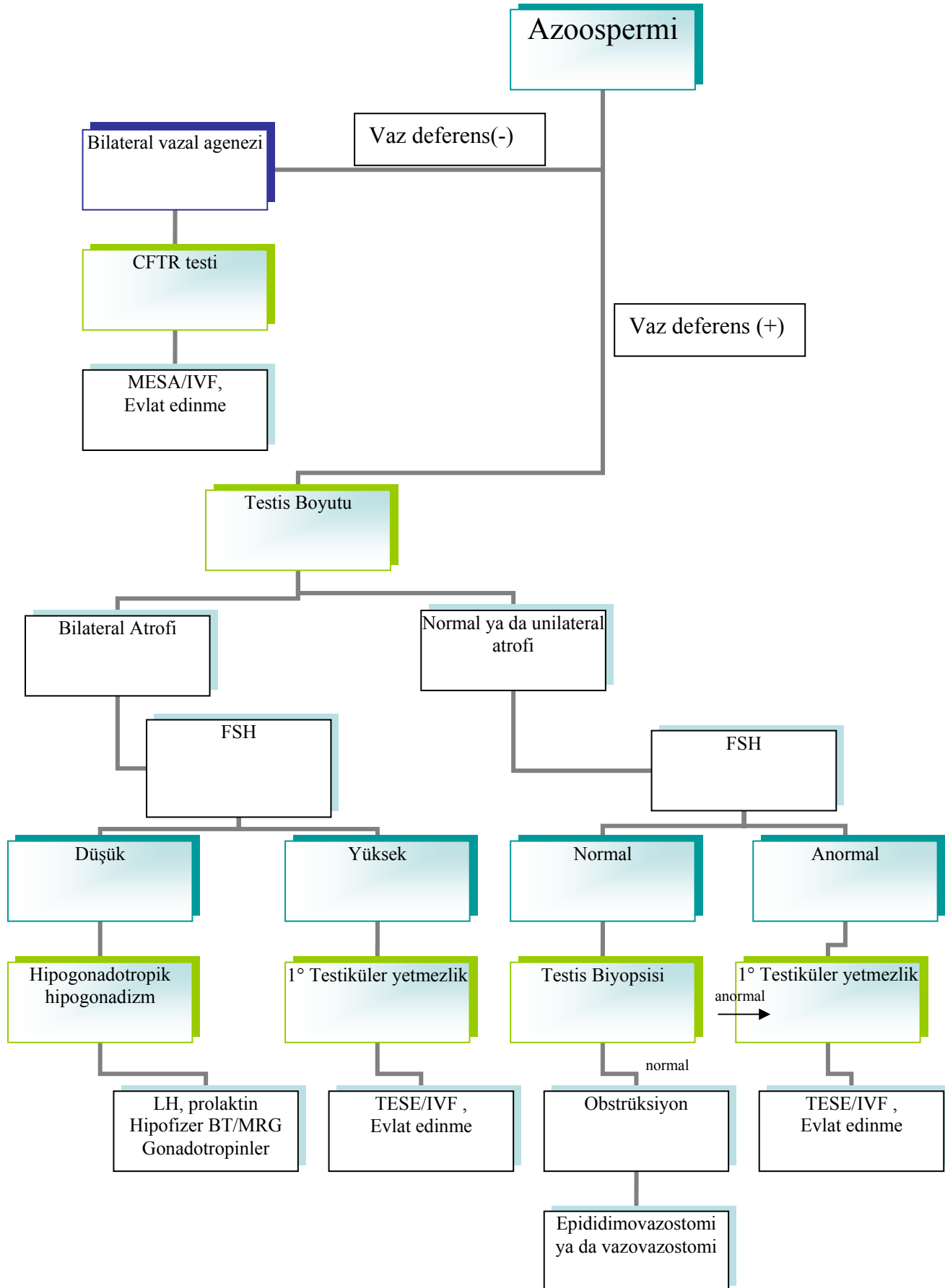
izlenirken obstrüksiyon bulunmayan olgularda testis ve kaputtan uzaklaştıkça sperm motilitesi artmaktadır [89]. Obstrüktif azoopserminin tıkanıklığın olduğu noktalara göre intratestiküler, epididimal, vas deferens düzeyi ya da ejakülatör kanallarda oluşabileceği unutulmamalıdır. Semen analizlerinde azalmış ejakülat hacmi, azalmış ya da hiç ölçülemeyecek düzeyde fruktoz ve asidik pH bulguları varlığında distal kanal tıkanıklıklarından bahsedilebilir. Semen analizi sonrası yapılacak tetkik ise TRUS olmalıdır [90,91].

Obstrüktif olmayan azoospermi(NOA), spermatogenezin intrinsek ya da testisi etkileyen ekstrinsek faktörleri nedeniyle gelişebilir. Intrinsek bozukluğa primer testiküler yetmezlik; ekstrinsek etkenlerden oluşana ise sekonder testiküler yetmezlik adı verilir. Her iki tipinde de fizik muayenede küçük testisler bulunmaktadır. Hormonal inceleme yapıldığında ise düşük FSH, LH ve T düzeyleri mevcutsa hipogonadotropik hipogonadizm tablosu tanısı konur. Bu bozukluğun doğumsal olan formunda tedaviye verilen yanıt iyidir. Edinilmiş hipogonadotropik hipogonadizmde ise serum prolaktin düzeyi ve hipofiz görüntüleme yöntemleri ile daha ileri araştırma yapmak gereklidir. Yükselmiş FSH ve küçük testisler ise primer yetmezliğin ifadesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastaların testis biyopsilerinde SCOS, maturasyon arresti, hipospermatogenez gibi histolojik paternler görülür [92]. Daha önceleri bu hastalar geri dönüşümsüz steril olarak tanımlanıp sadece evlat edinme yöntemi ya da ülkemizde yapılmamakta olan donör sperm vericiliği ile gebelik önerilmekteyken günümüz TESE-ICSI çağında bu hasta grubunun önemli bir kısmından sperm elde edilip, alınan spermle ICSI yöntemi kullanılarak gebelik oluşturulabilmektedir [92,93]. Bu hasta grubunda varsa öncesinden mevcut anatomik ya da hormonal bozuklukların düzeltilmesi önerilmektedir. Bunun yanında gonadal toksinlerden de en az 3-6 ay boyunca uzak durulması önerilir. Varikosel ve azoospermisi olan erkeklerin yaklaşık %50'sinde ejakülate sperm geri dönüşü sağlanmaktayken; yine de birçok erkekte TESE prosedürü gerekliliği olmaktadır [94,95]. Düzeltilebilir patolojilerin yanında hesaba katılması gereken başka bir konu ise eşlerin yaş durumu ve overlerinin rezervleridir. İleri yaşlı eşlerde erkeğin düzeltilebilecek patolojilerini beklemek ile eşlerin fertilité kapasiteleri ayrı ayrı değerlendirilmeli ve gerekirse beklenilmeden TESE-ICSI işlemi kararı verilebilmelidir.

NOA hastalarında dikkat edilmesi gereken başka bir konu ise genetik anomalilerdir. Daha önce bahsedildiği üzere infertil erkeklerde karyotip anomalilerinden Klinefelter Sendromu'na ve Y kromozom mikrodelsyonlarına normal popülasyona göre daha sık rastlanılır. Y kromozomu mikrodelsyonları içerisinde AZF(Azoospermic faktör) alt

gruplarının delesyonuna göre sperm elde etme şansı da etkilenebilmektedir. AZFc gen delesyonu olan erkeklerin bir kısmının ejakülatında sperm bulunabilmekte; azoospermik olanların büyük kısmında ise TESE ile sperm eldesi yapılabilmektedir. Bunun yanında AZFa ya da AZFb delesyonu olan erkeklerdeki prognoz zayıftır. Yapılan bir çalışmada AZFa ya da AZFb'nin tümünü kapsayan delesyonu olan erkeklerde sperm eldesi %0 olarak bulunmuş; buna karşın, NOA olan ancak AZFb gen bölgesi sağlam olan erkeklerde ise sperm eldesi oranı %67 olarak bulunmuştur [96,97]. Y kromozomu mikrodelesyonunun belirtilen yayınlardaki prognostik öneminin yanı sıra yeni nesillere de aktarılabilen bir patoloji olacağından ICSI öncesinde tüm azoospermik erkeklere kromozomal analiz ve Y kromozom mikrodelesyonu incelemesi yapılması önerilmektedir [98]. Azoospermik hastalara yaklaşımda kullanılabilecek bir algoritma Şekil-1'de gösterilmiştir.

Şekil-1: Azoospermik Hastalara Yaklaşım Algoritması [51]



Azoospermik hastalarda, uygulanacak olan Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri(ÜYTY) öncesinde sperm elde edilmesine yönelik olarak yapılabilecek işlemler azoosperminin obstrüktif ya da non-obstrüktif olmasına göre değişiklik gösterebilmektedir.

Obstrüktif azoospermide öncelik, düzeltilebilir olgularda üreme yollarına yapılan rekonstrüktif cerrahiye (vazovazostomi veya vazoepididimostomi) verilmelidir. Bu yolla ÜYTY'den çok daha ucuz ve etkin bir tedavi sağlanabilir [99]. Obstrüktif azoospermide obstrüksiyonun noktaları %15 intratestiküler, %51 epididimde, %18 bilateral vaz deferens agenezi, %3 unilateral vaz deferens agenezi, %12 vaz deferens tıkanıklığı ve %1 ejakülatuar kanal tıkanıklığı şeklinde bildirilmiştir [100]. Obstrüktif azoospermide normal sperm üretimi devam etmekte; ancak yapılan çalışmalarda sperm kalitesinin bozulduğu ve özellikle epididimin kuyruk kısmında olmak üzere çok sayıda makrofaj ve dejenerasyona uğramış spermatozoalar olduğu belirtilmiştir. Yardımcı üreme tedavisinde bu bölgedeki canlı olmayan spermler kullanıldığı takdirde, epididim başı ve testisdeki spermlere göre daha düşük oranlarda başarı şansı olduğu görülmüştür. Elde edilen spermlerle yapılan ICSI sonucu gebelik oranları literatürde %24 ile %81 arasında bildirilmiştir [101]. Obstrüktif azoospermilerde mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyon(MESA) tekniğinin diğerlerine göre daha üstün ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir[102].

Obstrüktif azoospermide kullanılmakta olan perkutan sperm elde etme teknikleri; testiküler ince iğne aspirasyonu(TFNA), perkutan epididimal sperm aspirasyonu(PESA) ve perkutan testis biyopsisidir [100,101]. Perkutan aspirasyon ile sperm eldesi şansı ve sayısı düşüktür. Perkutan biyopsi ise sperm eldesi daha yüksek oranda; ancak iğne genişliğinden dolayı kanama riski TFNA'ya göre yüksektir. Perkutan teknikler arasında en yüksek oranda sperm elde etme şansı PESA ile sağlanır. Bu yöntemde ayrıca motil sperm elde etme şansı daha yüksektir. Ancak yöntemin başarısı değişken olabilmekte ve kanama riskleri daha yüksek olmaktadır [92]. Obstrüktif azoospermide mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu(MESA), cerrahi olarak düzeltilemeyen vaz deferens ve epididimal obstrüksiyonlarda ya da bilateral konjenital vaz deferens agenezisinde ICSI ile kombine olarak uygulanan bir tekniktir [100,101,103]. Obstrüktif azoospermide reproduktif sistemde her zaman sperm bulunur. MESA ile epididimden sperm elde etme oranı

%100'dür [102]. Aksi durumda obstrüktif azoospermi tanısını yeniden gözden geçirmek gereklidir.

Nonobstrüktif azoospermik (NOA) hastalar önceleri geri dönüşsüz steril kabul edilirken, ÜYTY'nin gelişimi ile birlikte TESE-ICSI prosedürleri sayesinde çocuk sahibi olabilmektedirler. Yine de daha önce belirtildiği üzere bu hastalarda da varikosel ya da gonadotoksinler gibi düzeltilebilir patolojilerin tedavisinden sonra %20 oranında ejakülate sperm dönebilmekte; ancak yine de birçok erkekte sperm elde etmek için testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) prosedürü gerekli olmaktadır. Testis biyopsisi ve TESE, NOA hastaların tanı ve tedavisinde kullanılabilecek yöntemlerdir. Testis biyopsisi normal spermatogenez olarak gelen hastanın üreme kanallarındaki obstrüksiyonlar yönünden tekrar değerlendirilmesi faydalıdır. Her ne kadar tek bir biyopsiden daha üstün olarak yapılan çoklu biyopsilerle testis haritalanması sağlanabilse de; bu yöntemde testis kanlanmasının bozulabileceği unutulmamalıdır [104]. Gazi Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalında 2005 yılında yapılan bir çalışmada NOA hastalarda ultrasonografi ile testisin vasküler alanlarına yapılan TESE prosedürlerinde sperm elde etme oranları avasküler alanlara oranla belirgin olarak yüksek bulunmuş; bu da çoklu biyopsi ile testis haritalanması yerine ultrasonografinin kullanılabileceğini düşündürmüştür [105]. Çoklu biyopsiler ile testisin haritalanması ve elde edilen spermelerin ICSI'de kullanılması ile NOA tedavisinde gelişme kaydedilmiştir [103].

Günümüzde tanı amaçlı testis biyopsisi çok fazla önerilmemektedir. Ayrıca günümüz tüp bebek merkezlerinde NOA tanısı olan erkeklerde ICSI işlemi öncesinde bakılan tekrar spermogramı ve sentrifüj sonrasında hastaların %20'sinde sperme rastlanılmaktadır. Bu bulgu testis biyopsisinin tek başına kesin tanı sağlayamayacağının yanı sıra uygulanan TESE yönteminin, ICSI öncesinde biyopsi ile kryoprezervasyon doku saklama yönteminden daha uygun olduğunu göstermektedir [92]. Non obstrüktif azoospermik erkeklerde dondurma tekniği ile saklanan testiküler spermelerin çözüldüğünde sıklıkla sperm motilitesinin bozulduğu gözlenir [106]. Dondurulmuş motil ve immotil spermelerin ICSI başarısı karşılaştırıldığında motil spermelerde daha yüksek oranda gebelik sağlanmıştır [107-109]. Ancak TESE işlemlerinde motil sperm elde edilmesi etyopatogenetik farklılıklar nedeniyle daha nadir olmaktadır. Bu da ICSI işlemlerinin başarısında düşüklüğe neden olmaktadır. Bu yöntemin avantajları ise sperm bulunmadığı takdirde kadına gereksiz ovülasyon indüksiyonun yapılmamış olması ve morbiditenin azalması, non obstrüktif azoospermi tanısının doğrulanması ve TESE öncesinde başarı şansı hakkında bir fikir verebilmesidir. Multiple TESE işlemi sırasında testisin testiküler arterin

dalları zarar görmesi sonucu gelişebilecek devaskularizasyon ve testisin atrofisi nedeniyle TESE işleminin subtunikal damarların zarar görmemesi için ameliyat mikroskopu altında yapılmasını önerilmektedir. Ayrıca mikrodiseksiyon tekniği ile seminifer tübüllerin izole edilmesi sonucu sperm bulunma olasılığı daha yüksek olan, daha az miktarda testis dokusu alınması sağlanabilir [104,110]. Bu tübüller fibrotik veya sertoli cell only tübüllerinden farklı olarak, daha geniş ve daha opak olarak gözlenmektedir [111].

Literatürde TESE ile sperm elde etme oranı ortalama %59 olarak verilmiştir [101]. Non obstrüktif azoosperminin etyolojisinin, sperm bulma başarısında etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Literatürde diagnostik biyopsi ile hipospermatogenez tesbit edilen erkeklerde TESE ile sperm bulunma oranı %81, matürasyon arresti varsa %42, sertoli cell only paterni mevcut ise %24 olarak bildirilmiştir [102,112]. Tanı amaçlı testis biyopsisi yapılacak ise TESE + ICSI öncesinde 6 ay beklenmesi önerilir. TESE sonrasında 6 ay içerisinde işlem tekrarlandığında vakaların %25'inde sperm bulunduğu gösterilmiştir. 6 aydan daha fazla beklendiğinde ise bu oranın %80'e çıktığı bildirilmiştir [101]. Tedavi öncesi sperm elde etme şansını belirleyen prognostik faktörlerin değerlendirilmesi ile başarı oranları hakkında fikir sahibi olunabilir.

Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri(ÜYTY) Hakkında Genel Bilgiler

İlk olarak 1790 yılında hipospadiaslı bir erkeğin semeninin enjektör yardımıyla insemine edilmesi, intauterin inseminasyonun(IUI) ilk klinik kullanımı anlamına gelmiştir [113]. Daha sonraki tarihsel gelişim sürecinde ilk in-vitro fertilizasyon(IVF) 1978 yılında gerçekleştirilmiştir [5]. Ancak ne var ki 1992 yılında Palermo ve arkadaşlarının özel bir IVF yöntemi olan ilk intrasitoplazmik sperm injeksiyonu(ICSI) olgusunu bildirilmelerinden önceki zamana kadar erkek faktör infertilitenin etkin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır [6]. ICSI prosedürü 1994 yılında "American Society for Reproductive Medicine" tarafından erkek faktör infertilitesinde güvenli ve etkin bir yöntem olarak kabul edilmiştir [7]. ICSI'nin mutlak endikasyonunun olduğu durumlar işlem için epididimal ya da testiküler spermin kullanıldığı durumlar olmakla birlikte, bir diğer endikasyon ise sperm sayısının 1milyon/mm³'ün altında olduğu ağır oligoastenospermik olgulardır. Ancak günümüzde bu endikasyonlar daha da genişletilmiş olup, semen parametreleri normal olan açıklanamayan infertilite olgularında, tekrarlayan IVF sikluslarının başarısız olduğu durumlarda ICSI önerilmektedir [8-12]. Tüm bunlar hesaba katıldığında dünya genelinde ICSI işleminin kullanılmasında, erkek faktörünün araştırılması ve tanılarındaki durağanlığa karşın belirgin bir artış kaydedilmektedir [13].

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi(G.Ü.T.F) Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Ünitesi'nin verilerine göre ise erkek faktörü sınırdaki ve ciddi erkek faktörü olarak birlikte değerlendirildiğinde kümülatif yüzde %45.8 olarak bulunmuştur. Bu veriye açıklanamayan infertilite olguları da eklendiğinde ise %65.5 gibi önemli bir orana ulaşılmaktadır. Tablo-2'de G.Ü.T.F Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Ünitesi'ne başvuran çiftlerde ayrıntılı infertilite nedenleri gösterilmiştir [114].

Tablo-2: Ayrıntılı İnfertilite Nedenleri

		Frekans	Yüzde (%)	Geçerli yüzde(%)	Kümülatif yüzde(%)
Geçerli	Erkek faktör-sınırdaki	105	12.3	12.5	12.5
	Erkek faktör-ciddi	278	32.5	33.2	45.8
	Açıklanamayan infertilite	165	19.3	19.7	65.5
	Tubal	126	14.7	15.1	80.5
	Anovulasyon	48	5.6	5.7	86.3
	Tubal + Erkek faktör	32	3.7	3.8	90.1
	Anovulasyon + Erkek faktör	68	8.0	8.1	98.2
	Tubal + Anovulasyon	15	1.8	1.8	100
Kayıp	Toplam	837	97.9	100	
Toplam	Sistem	18	2.1		
		855	100		

Bu veriler, erkek faktörünün infertilite nedenleri arasında önemli bir yer tutmasının yanında, ayrıntılı incelemelerin, yaygınlaşan ICSI prosedürleri nedeniyle işlem öncesinde getireceği yararları göstermektedir. Erkek faktörünün etyopatogenezinin iyi bilinmesi, semen parametrelerindeki bozuklukların iyi yorumlanması, hastalarda eşlik eden patolojilerin ve bulguların iyi değerlendirmesi önemli bir gerekliliktir.

NOA olgular ağırlıklı olmak üzere hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin bilinmesi, hormonal ve genetik durumlarının değerlendirilmesi, hem TESE-ICSI işlemleri öncesinde sperm elde edilebilirliğine yönelik bir öngörü sağlayabilmekte, hem de ICSI başarılarını gerek fertilizasyon gerekse gebelik oranları bakımından doğrudan

etkilemektedir. Buna ek olarak genetik incelemelerin yapılması ve yorumlanması, çiftlerin doğacak çocuklarında da benzer sorunların olabileceği konusunda bilgilendirilmesi ve gerekliliği halinde genetik danışmanlık verilebilirliği açısından önem taşımaktadır. Ayrıca prognostik belirteçlerin iyi bilinmesi, çiftleri işlem öncesinde ya da tekrarlayan işlemlerde maliyet-fayda yönünden bilgilendirmek amaçlı olarak yarar sağlamaktadır. Bir toplumda infertil erkekler içerisinde NOA olguların oranının ve profillerinin belirlenmesi, gereksiz tetkik ve tedavi maliyetlerini düşürerek sosyal güvenlik sistemlerine politika belirlenmelerinde ek katkı sağlayacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

2002-2007 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Ünitesinde erkek kaynaklı infertilite ön tanısı ile üroloji polikliniğinde non-obstrüktif azoospermi ön tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. İnfertilite nedeniyle başvuruda bulunan 829 hastanın spermogram sonuçları incelenmiştir. İncelenen spermogramlarda, sperm izlenmeyen ve tekrar yapılan spermogram ve santrifüj işlemi sonrası azoospermik olduğu doğrulanan 154 hastada yaş, korunmasız cinsel ilişki süresi, fertiliteye etkili olabilecek ek hastalıklar, geçirilmiş operasyon gibi demografik özelliklerin yanısıra FSH, LH, prolaktin ve serbest testosterondan oluşan hormon paneli, testis hacimleri, karyotip ve Y kromozom mikrodelsiyonları, TESE sonuçları ve patoloji sonuçları gibi klinik ve laboratuvar özellikler eşliğinde değerlendirilmiştir. Şüphelenilen olgularda obstrüktif azoospermiye yönelik ayrıntılı incelemeler(TRUSG, pelvik MRG, kistik fibrozis gen mutasyonu-CFTR geni incelemesi) yapılmıştır. Obstrüktif azoospermi tespit edilen ya da dosya bilgileri eksik olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Bu amaçla verileri eksiksiz olan 125 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastaların yaşı, korunmasız cinsel ilişki süreleri, puberteye giriş yaşları, fertiliteye etki edebilecek ek hastalıklar ve operasyonlar ya da fertilitate sağlanması için yapılan operasyonlar yönünden ayrıntılı öyküleri alınmıştır.

Hastaların fizik muayenesi ve ürogenital muayenelerinin ardından yapılan testis hacimlerinin ölçümünde orkidometre kullanılmıştır.

Hastaların FSH, LH, prolaktin ve serbest testosteron düzeyleri için , sabah 08.00-10.00 arasında ön koldan alınan venöz kan ile değerlendirme yapılmıştır. Bu amaçla kemoluminometrik immün assay yöntemi kullanan DPC-Immulate 2000 machine (DPC, Los Angeles, CA, USA) kullanıldı. Erkekler için FSH normal değerleri laboratuvarımızda 1.3-13.58 mIU/ml, LH normal değerleri 1.1-8.75 mIU/ml, prolaktin normal değerleri 2.5-18.12 ng/ml, serbest testosteron normal değerleri ise 8.6-54.09 pg/ml olarak belirlenmiştir. Hastaların genetik incelemeleri kromozom analizi ve Y kromozom mikrodelsiyonlarının çalışılması amaçlı olarak iki farklı yöntemle gerçekleştirilmiştir.

Sitogenetik Çalışma:

Kromozom analizi için heparinli tüplere alınan periferik venöz kan örnekleri fitohemaglutininli(PHA) besiyerine ekilerek 37 °C'de 72 saat kültüre edilmiştir.

Çalışmadan 45 dakika önce kolsemid eklenerek kültüre edilen hücreler hipotonik solüsyon ile lizise uğratarak Carnoy fiksatif ile fiske edilmiştir. Elde edilen kromozomlar GTG bantlama tekniği ile en az 20'şer metafaz plağı olmak üzere analiz edilmiştir.

Y kromozom mikrolelesyonu analizi:

YDDS™ (Y Deletion Detection Systems, Promega, version 2.0, USA) kullanılarak, Y kromozomu üzerinde daha önceden haritalanan ve aranan mikrolelesyonları içeren genetik bölgeler STS (Sequence Taq Sites), PCR (Polimerase Chain Reaction) ile çoğaltılmıştır. %2,5 luk agoroz jelde (3/5 agoroz + 2/5 NuSieve agoroz) oda sıcaklığında 100 V da 45 dakika yürütülerek değerlendirilmiştir.

Elektroforezde PCR ürünlerinin varlığı ya da yokluğuna göre mikrolelesyonlar belirlenmiştir. PCR reaksiyonu Y kromozomunda yer alan nonpolimorfik kısa DNA segmentlerinden seçilen 20 ayrı primer dizisi ile üretici firma tarafından hazırlanan 5 ayrı PCR reaksiyonu karışımını içeren 'multiplex PCR' tekniği ile yapılmıştır.

Histopatoloji:

TESE işlemi ile alınan dokular Bouin solusyonunda fiske edildikten sonra parafin yataklama yapılmıştır. Hematoksilen ve eozin ile boyanan preparatlar histolojik olarak incelenerek, sonuçlar, germ hücresi aplazisi (Sertoli Cell-only), maturasyon arresti, hipospermatogenezis, tübüler skleroz ve normal spermatogenez olarak sınıflandırılmıştır.

Testiküler sperm ekstraksiyonu:

Hastalara spermatik korda yapılan bölgesel anestezi altında, gerektiğinde her iki testis doğurtulacak şekilde median raphe insizyonu uygulanmıştır. Orşiektomize olgularda tek taraflı skrotal insizyon yapılmıştır. Fizik muayene bulgusu olarak daha hacimli olan testis ilk olarak tercih edilmiştir. Testisin doğurtulması ve tunika vajinalis insizyonunu takiben $\times 5$ büyütme optik loop altında 15° mikro bıçak ile tunika albuginea açılmasının ardından gerekli kanama kontrolü yapılmıştır. Bulunması halinde daha geniş olan tübüller tercih edilecek şekilde keskin iris makasları yardımıyla doku eksizyonları yapılmıştır. Örnekler, hyaluronan içeren bikarbonatlı karışimli bir vasat olan ve üremeye yardımcı tekniklerde kullanılan G-sperm™ (Vitrolife, Gothenburg, Sweden) isimli sperm beslenme solusyonuna konularak hızlıca androloji laboratuvarındaki biyologlar tarafından değerlendirilmek üzere gönderilmiştir. İlk olarak ince iğnelerle ayrıştırılan tübüller ışık mikroskobu altında değerlendirilmiştir. Daha sonra örnekler konik bir tüpte toplanarak %40 ve %90'lık gradientlere santrifüje edilmiş materyal eklenerek 1400 rpm'de 10 dakikalık son santrifüjden sonra elde edilen pelletler tekrar değerlendirilerek fertilizasyon

yöntemlerine hazırlanmıştır. TESE işlemi sırasında alınan dokulardan bir tanesi dondurma işlemi, bir tanesi de patolojik inceleme için ayrı olarak gönderilmiştir. Yeterli sayıda sperm bulunmaması halinde aynı işlemlere testisin kanlanması bozulabileceği düşünülene kadar devam edilmiştir. Buna rağmen sperm bulunamaması halinde ise diğer testise aynı işlemler uygulanmıştır. Tunika albuginea insizyonu 6/0 naylon sütürlerle tek tek kapatılmıştır. Tunika vaginalis ise 5/0 vcrly ile kontinü olarak kapatılmıştır.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirilmiş ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz verileri ortalama $\pm$ standart sapma, (En az- En çok), n (%) olarak sunulmuştur.

Testis hacimleri ve hormon değerleri gibi veriler ikili gruplarda gruplar arası Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Testis hacimleri ve hormon değerleri gibi veriler üçlü gruplarda gruplar arası Kruskal-Wallis H testi ile karşılaştırılmıştır. Farklılık bulunması durumunda ise Mann-Whitney U testi düzeltme yapılmıştır. Germ hücresi aplazisi(Sertoli Cell-only), hipospermatogenezis, maturasyon arresti, tübüler skleroz, normal spermatogenez, Y kromozom mikrolezyon ve sitogenetik çalışma verilerinin değerlendirmesinde Ki-kare (chi-square) veya Fisher'in kesin Ki-kare (chi-square) testleri kullanılmıştır.

Operasyon durumu, ek hastalık durumu, karyotip durumuna göre FSH, LH, PRL, serbest testosteron, testis hacimleri, Y kromozom mikrolezyon arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

2002-2007 yılları arasında G.Ü.T.F Üroloji Ana Bilim Dalı'na başvuran 829 hastanın 154'ünde(%18.5) azoospermi tespit edilmiştir. Obsrükatif tip azoospermi ve/veya dosya bilgisi eksikliğinden dolayı NOA tanısı konamayan hastalar dışarıda bırakıldığında 125 hastada (%15.07) NOA ön tanısı düşünülmüştür.

Tablo-3: Olguların Demografik Özellikleri [Ort ± SS (En az-En çok), n]

	Grup (n=125)
Yaş (yıl)	33.16±5.96(23-47)
Korunmasız ilişki süresi (yıl)	7.82±5.56(1.5-25)
Puberte yaşı (yıl)	14.39±1.12(11-19)

Hastaların her iki testis ortalama hacimleri ve çalışılan hormon düzeylerinin sonuçları Tablo-4'de gösterilmiştir.

Tablo-4. Testis Hacimleri ve Hormon Değerleri [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup N (n=125)
FSH (mIU/ml)	16.00±14.43 (0.1-86.4)
LH (mIU/ml)	6.97±5.48 (0.7-35.6)
PRL (ng/ml)	10.32±6.59 (2.9-52.7)
Serbest testesteron (ng/ml)	12.25±8.16 (2.0-55.5)
Sağ testis hacmi (cm³)	12.25±8.16 (0.0-25.0)
Sol testis hacmi (cm³)	10.20±4.89 (0.0-20.0)

Laboratuvarımızda erkekler için normal kabul edilen FSH düzeyleri 1.3-13.58 mIU/ml iken çalışma grubumuzdaki hastalardaki ortalama FSH düzeyi 16.00 ± 14.43 (0.1-86.4) olarak daha yüksek bulunmuştur. LH, prolaktin ve serbest testosteron düzeylerinin ortalamaları ise normal sınırlar arasında bulunmuştur.

Hastalarının sağ ve sol testis hacimleri sırasıyla 12.25 ± 8.16 (0-25) cm³, 10.20 ± 4.89 (0-20) arasında izlenmiş olup bu değerler 18-20 cm³ olan normal değerlerin altında bulunmuştur.

125 hastanın 43'ünde genital bölge ile ilgili daha önce yapılmış operasyon öyküsü alınmıştır. 19 hastada sol varikoselektomi, 10 hastada bilateral varikoselektomi, 3 hastada sağ orşiopeksi, 1 hastada sol orşiopeksi, 3 hastada ise bilateral orşiopeksi, 1 hastada hidroselektomi, 2 hastada sağ 1 hastada sol herniografi öyküsü ve 2 hastada sağ ve 2 hastada sol orşiektomi öyküleri not edilmiştir. Eşlik eden ve fertilitiyi etkileyebilecek ek hastalığı olan NOA olguları arasında 5 hastada sol varikozel, 1 hastada bilateral varikozel bulguları, 2 hastada hematolojik malignite nedeniyle verilmiş kemoterapi, 3 hastada non-spesifik orşit, 8 hastada kabakulak orşiti, 3 hastada testis travması öyküleri ve 1 hastada hipofizer yetmezlik bulguları not edilmiştir.

Hastaların demografik özelliklerinin incelemesinde hasta yaşı, korunmasız cinsel ilişki süresi ve puberte yaşı gibi parametreler ile hastalar iki gruba ayrıldığında gruplar arasında hormon düzeyleri ve testis hacimleri ile ilişkileri incelenmiş; çalışılan 3 parametrede de gruplar arasındaki veriler benzer bulunmuştur. Bunlar içerisinde korunmasız cinsel ilişki süresi 10 yıldan az ve çok olan grupların karşılaştırması Tablo-5'te verilmiştir.

Tablo-5: Çalışılan Hormon Düzeyleri ve Testis Hacimlerinin Korunmasız Cinsel İlişki Süresi 10 Yıl Altında ve 10 Yıl Üstü Olan Olgular İçerisinde Karşılaştırılması [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Korunmasız cinsel ilişki süresi<10 Yıl (n=77)	Korunmasız cinsel ilişki süresi > 10 Yıl (n=48)	p
FSH (mIU/ml)	15.60±11.57 (0.1-60.0)	16.64±18.22 (1.4-86.4)	0.466
LH (mIU/ml)	6.78±4.14 (0.7-28.0)	7.27±7.17 (0.9-35.6)	0.458
PRL (ng/ml)	10.31±6.87 (3.8-52.7)	10.32±6.17 (2.9-35.0)	0.968
Serbest testesteron (ng/ml)	12.04±9.02 (2.0-55.5)	12.61±6.55 (2.0-31.0)	0.232
Sağ testis hacmi (cm³)	10.33±5.53 (0.0-25.0)	10.38±5.52 (0.0-24.0)	0.901
Sol testis hacmi (cm³)	10.25±4.90 (0.0-20.0)	10.10±4.93 (1.0-20.0)	0.911

Korunmasız cinsel ilişki süresi 10 yıl altı ve üstü olan gruplar Tablo-5'te karşılaştırılmıştır. Çalışılan hormon düzeyleri ve testis hacimleri her iki grupta benzer bulunmuştur.

TESE prosedürü uygulanan 125 hastanın 50'sinde(%40) sperm bulunmuştur. TESE prosedüründe sperm bulunan ve bulunmayan olgular iki ayrı grup olarak incelendiğinde gruplar arasında demografik özellikler, hormon parametreleri ve testis hacimleri arasında fark olup olmadığı görülmüştür.

Hastaların demografik verilerinin incelemesinde 30 yaş üstü ve altı gruplar, korunmasız cinsel ilişki süresi 10 yıldan az ve çok olan gruplar, puberteye giriş yaşı 14'e kadar ve 14'ten büyük olan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasındaki veriler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Tablo-6'da hasta yaşı ile TESE pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirilmiş; TESE pozitif ve negatif olgu oranları her iki grupta benzer bulunmasına rağmen 30 yaş üstü grupta TESE başarısının düşme eğilimi gösterdiği izlenmiştir.

Tablo-6. 30 Yaş Altı ve Üstü Olgular İçerisinde TESE Pozitif ve Negatif Olguların Karşılaştırılması [n, (%)]

	Hasta yaşı<30 yıl (n=48)	Hasta yaşı>30 yıl (n=77)	p
TESE pozitif	22(45.8)	28 (36.4)	$X^2=1.105$ p=0.293
TESE negatif	26 (54.2)	49 (63.6)	

Korunmasız cinsel ilişki süresi 10 yıl altı ve üstü olan gruplar Tablo-7'de karşılaştırılmıştır. TESE pozitif ve negatif olgu oranları her iki grupta benzer bulunmasına rağmen 10 yıl üstü grupta TESE başarısının düşme eğiliminde olduğu izlenmiştir.

Tablo-7. Korunmasız Cinsel İlişki Süresi 10 Yıl Altı ve 10 yıl üstü Olan Olgular İçerisinde TESE Pozitif ve Negatif Olguların Karşılaştırılması [n, (%)]

	Korunmasız cinsel ilişki süresi< 10 yıl (n=77)	Korunmasız cinsel ilişki süresi>10 yıl (n=48)	p
TESE pozitif	32(41.6)	18 (37.5)	$X^2=0.203$
TESE negatif	45 (58.4)	30 (62.5)	p=0.652

Olgular fertilitiyi doğrudan etkileyebilecek ek hastalık durumuna göre incelendiğinde; ek hastalık olan ve olmayan gruplarda FSH-LH arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. FSH-sağ ve sol testis hacmi, ek hastalık olmayan grupta negatif korelasyonun, ek hastalık olan grupta ise FSH-sağ ve sol testis hacmi arasında pozitif korelasyonun mevcut olduğu görülmüştür. (Tablo-8)

Tablo-8. Ek Hastalık Durumuna Göre Olguların Değerlendirilmesi

	Ek hastalık yok (n=102)	Ek hastalık var (n=23)
FSH -LH	0.776* p<0.001	0.888* p<0.001
FSH- sağ testis hacmi	-0.331* p=0.001	0.485* p=0.019
FSH- sol testis hacmi	-0.326* p=0.001	0.574* p=0.004

Olgular fertilitiyi etkileyebilecek geçirilmiş genitoüriner sistem cerrahi durumuna göre incelendiğinde 125 olgunun 43'ünde (%34.4) geçirilmiş genitoüriner sistem cerrahisi olduğu görülmüştür. Cerrahi geçiren ve geçirmeyen olgularda FSH-LH arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. FSH-testis hacimleri arasında, cerrahi geçirmeyen grupta negatif korelasyon, cerrahi geçiren grupta ise FSH-testis hacimleri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. (Tablo-9)

Tablo-9. Operasyon Durumuna Göre Olguların Değerlendirilmesi [n, (%)]

	Cerrahi (-) (n=82)	Cerrahi (+) (n=43)
FSH -LH	0.862*	0.673*
	p<0.001	p<0.001
FSH- sağ testis hacmi	-0.290*	0.526*
	p=0.008	p<0.001
FSH- sol testis hacmi	-0.363*	0.435*
	p=0.001	p=0.004

Tablo-10’da gösterildiği üzere olgular hormon paneli ve testis hacimlerinin TESE pozitif ve negatif grupta karşılaştırılması amaçlı incelendiğinde, TESE negatif olgulardaki FSH ve LH düzeyleri TESE pozitif olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. (p=0.006, p=0.001, sırasıyla). Prolaktin, serbest testosteron ve testis hacimleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır(p>0.05).

Tablo-10. Çalışılan Hormon Düzeyleri ve Testis Hacimlerinin TESE Pozitif ve Negatif Olgular İçerisinde Karşılaştırılması [Ort ± SS (En az-En çok)]

	TESE Pozitif (n=50)	TESE negatif (n=75)	p
FSH (mIU/ml)	11.72±10.94 (0.1-60.0)	18.85±15.78* (2.4-86.4)	0.006
LH (mIU/ml)	5.02±3.06 (0.7-15.0)	8.27±6.32* (1.1-35.6)	0.001
PRL (ng/ml)	9.44±4.93 (2.9-27.0)	10.90±7.47 (3.8-52.7)	0.228
Serbest testosteron (ng/ml)	13.22±9.70 (2.0-55.5)	11.59±6.91 (3.2-47.3)	0.280
Sağ testis hacmi (cm³)	10.24±5.78 (0.0-24.0)	10.43±5.36 (0.0-25.0)	0.849
Sol testis hacmi (cm³)	10.63±5.07 (0.5-20.0)	9.91±4.78 (0.0-20.0)	0.425

*p<0.05: TESE pozitif grup ile karşılaştırıldığında

Tablo-11. FSH Düzeylerine Göre TESE Pozitif ve Negatif Olguların Dağılımı [n, (%)]

	FSH (0-10) (n=49)	FSH (>10-20) (n=45)	FSH (>20-30) (n=18)	FSH (>30) (n=13)
TESE (+)	26 (53.1)	20 (44.4)	1 (5.6)	3 (23.1)
TESE (-)	23 (46.9)	25 (55.6)	17 (94.4)	10 (76.9)

FSH düzeylerine göre TESE sonuçlarının dağılımları Tablo-11’de gösterilmiştir. FSH (0-10) arası olgularda TESE pozitiflik en fazla iken, FSH düzeyi 20-30 mIU/ml olan grupta en fazla negatiflik izlenmiştir.(%94.4) . Değişen FSH değerlerinde olgulardaki TESE sonuçları istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. ($X^2 =14.303$, $p=0.003$), (Tablo-11).

Hastalardan, yöntemler bölümünde belirtildiği şekilde alınan testis dokuları bilateral TESE işlemi yapılan hastalarda sağ ve sol olarak iki ayrı şekilde histopatolojik incelemeye gönderilmiştir. Tek taraflı yapılan işlemde sperm bulunan ya da orşiektomize olgularda ise histopatolojik incelemeye tek bir örnek gönderilmiştir. Sağ ve sol testis histopatolojik inceleme bulgularının dağılımları ve bu patoloji tiplerinin TESE sonuçları ile korelasyonları Tablo-12,13,14 ve 15’te gösterilmiştir.

Tablo-12. Sağ Testis Histopatolojik İnceleme Verileri [n, (%)]

	Grup N (n=110)
SCOS	51 (46.4)
Hipospermatogenezis	27 (24.5)
Maturasyon arresti	24 (21.8)
Tübüler skleroz	6 (5.5)
Normal spermatogenez	2 (1.8)

Sağ testis histopatolojik verileri Tablo-12’de verilmiştir. SCOS 51 (%46.4), hipospermatogenezis 27 (%24.5), maturasyon arresti 24 (%21.8), tübüler skleroz 6 (%5.5), normal spermatogenez 2 (%1.8) hasta olarak dağılım göstermiştir.

Tablo-13. Sağ Testis Histopatolojik İnceleme Verilerinin TESE Sonuçları ile Korelasyonu [n, (%)]

	TESE Pozitif (n=36)	TESE negatif (n=74)	p
SCOS	8 (22.2)	43 (58.1)	$X^2=22.188$ <0.0001
Hipospermatogenezis	17 (47.2)	10(13.5)	
Maturasyon arresti	7 (19.4)	17 (23)	
Tübüler skleroz	2 (5.6)	4 (5.4)	
Normal spermatogenez	2 (5.6)	0 (0)	

TESE pozitif olgularda hipospermatogenezis 17 (%47.2), TESE negatif olgularda SCOS 43 (%58.1) olguda bulunarak en fazla dağılım göstermiştir. TESE negatif ve TESE pozitif olgularda histopatolojik inceleme verileri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur ($X^2=22.188$, $p<0.0001$), (Tablo-13).

Tablo-14. Sol Testis Histopatolojik İnceleme Verileri [n, (%)]

	Grup N (n=100)
SCOS	50 (50)
Hipospermatogenezis	24 (24)
Maturasyon arresti	22 (22)
Tübüler skleroz	4 (4)
Normal spermatogenez	0 (0)

Sol testis histopatolojik verileri Tablo-14’te verilmiştir. SCOS 50 (%50), hipospermatogenezis 24 (%24), maturasyon arresti 22 (%22), tübüler skleroz 4 (%4), normal spermatogenez 0 (%0) hasta olarak dağılım göstermiştir.

Tablo-15. Sol Testis Histopatolojik İnceleme Verilerinin TESE Sonuçları ile Korelasyonu [n, (%)]

	TESE Pozitif (n=26)	TESE negatif (n=74)	p
SCOS	5 (19.5)	45 (60.8)	$X^2=21.486$
Hipospermatogenezis	14 (53.8)	10(13.5)	
Maturasyon arresti	7 (26.9)	15 (20.3)	<0.0001
Tübüler skleroz	0 (0)	4 (5.4)	
Normal spermatogenez	0 (0)	0 (0)	

TESE pozitif olgularda hipospermatogenezis 14 (%53.8), TESE negatif olgularda SCOS 45 (%60.8) olacak şekilde en fazla dağılım göstermiştir. TESE negatif ve TESE pozitif olgularda histopatolojik inceleme verileri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur ($X^2=21.486$, $p<0.0001$), (Tablo-15).

NOA olgularının tümü değerlendirildiğinde en sık rastlanan patoloji SCOS olarak bulunmuştur.(sağ testis %46.4, sol testis %50). Daha sonra ise her iki testiste aynı sıralamada olacak şekilde hipospermatogenezis ve maturasyon arresti paternleri ve en az olarak ta tübüler skleroz paternine rastlanılmıştır.

Olgular TESE pozitifliği ya da negatifliğine göre değerlendirildiğinde ise TESE pozitif olgularda en sık gözlenen patoloji hipospermatogenez olarak bulunmuş, ikinci sıklıkta ise sağ testiste SCOS, maturasyon arresti, tübüler skleroz ve normal spermatogenezis bulunmuş; sol testiste ise ikinci sıklıkta maturasyon arresti ve daha sonra sırasıyla SCOS ve tübüler skleroz bulunmuştur. TESE pozitif ve negatif gruplar arasında patoloji sonuçlarının dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.($p<0.0001$).

Sağ ve sol testis patolojik incelemelerinde elde edilen sonuçların hormon parametreleri ve testis hacmi açısından birbirleri ile farklılık gösterip göstermediği Tablo-16 ve 17'de verilmiştir.

Tablo-16. Sağ Testiste Hormon Parametreleri ve Testis Hacminin Sık Görülen Patoloji Gruplarına Göre Karşılaştırılması [Ort ± SS (En az-En çok)]

	SCOS (n=51)	Hipospematogenezis (n=27)	Matürasyon arrest (n=24)
FSH (mIU/ml)	19.13±8.55 (0.1-51.0)	8.55±9.15* (1.0-41.6)	13.02±14.56* (2.4-71.6)
LH (mIU/ml)	7.36±3.04 (0.7-15.0)	4.97±3.98* (0.9-21.2)	5.99±4.75* (2.0-24.0)
PRL (ng/ml)	9.47±4.65 (3.8-24.0)	10.95±5.00 (4.5-27.0)	12.84±11.10 (4.7-52.7)
Serbest testesteron(ng/ml)	11.44±8.07 (2.0-55.5)	12.87±7.57 (2.2-31.0)	12.3±8.54 (3.6-47.3)
Sağ testis hacmi(cm³)	9.9±4.54 (1.0-20.0)	10.77±5.35 (2.0-24.0)	12.66±6.39 (2.0-25.0)

* p<0.05: SCOS ile karşılaştırıldığında

SCOS grubu ile karşılaştırıldığında; hipospematogenezis ve maturasyon arresti gruplarındaki FSH ve LH düzeyleri belirgin olarak düşük bulunmuştur (p<0.05). Sağ testis hacmi, serbest testesteron ve PRL düzeyleri gruplar arasında benzer bulunmuştur.(Tablo-16).

Tablo-17. Sol Testiste Hormon Parametreleri ve Testis Hacminin Sık Görülen Patoloji Gruplarına Göre Karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

	SCOS (n=50)	Hipospematogenezis (n=24)	Matürasyon arrest (n=22)
FSH (mIU/ml)	19.91 $\pm$ 11.65 (0.1-71.6)	8.99 $\pm$ 6.85* (2.1-31.2)	11.83 $\pm$ 11.01* (0.2-46.0)
LH (mIU/ml)	7.77 $\pm$ 3.99 (0.7-24.0)	4.4 $\pm$ 2.09* (1.1-9.8)	7.02 $\pm$ 6.39* (2.0-28.0)
PRL (ng/ml)	9.85 $\pm$ 5.66 (3.8-35.0)	8.28 $\pm$ 4.76 (2.9-21.0)	12.72 $\pm$ 10.19+ (5.3-52.7)
Serbest testosteron (ng/ml)	12.16 $\pm$ 8.38 (3.2-55.5)	10.82 $\pm$ 5.39 (2.0-19.5)	14.24 $\pm$ 10.16 (3.7-47.3)
Sol testis hacmi (cm³)	9.76 $\pm$ 4.22 (0.0-18.0)	12.08 $\pm$ 4.23 (4.0-20.0)	12.11 $\pm$ 5.57 (3.0-20.0)

* p<0.05: SCOS ile karşılaştırıldığında

+p<0.05: Hipospematogenezis ile karşılaştırıldığında

SCOS grubu ile karşılaştırıldığında; hipospematogenezis ve maturasyon arresti gruplarındaki FSH ve LH düzeyleri belirgin olarak düşük bulunmuştur (p<0.05). PRL düzeyi ise matürasyon arresti grubunda hipospematogenezis grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.05). Sol testis hacmi ve serbest testesteron düzeyleri gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Tablo-18. Sağ Testiste Hormon Parametrelerinin ve Testis Hacimlerinin, Maturasyon Arresti ve Tübüler Skleroz Grupları Arasında Karşılaştırılması [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Matürasyon arrest (n=24)	Tübüler skleroz (n=6)	p
FSH (mIU/ml)	13.02±14.56 (2.4-71.6)	46.38±33.44 (3.3-86.4)	0.065
LH (mIU/ml)	5.99±4.75 (2.0-24.0)	19.81±12.53** (5.3-35.6)	0.002
PRL (ng/ml)	12.84±11.10 (4.7-52.7)	9.06±2.72 (5.7-12.3)	0.980
Serbest testosteron (ng/ml)	12.3±8.54 (3.6-47.3)	17.68±12.27 (5.0-40.0)	0.251
Sağ testis hacmi(cm³)	12.66±6.39 (2.0-25.0)	6.58±5.66** (1.5-15.0)	0.038

**p<0.05: Matürasyon arresti ile karşılaştırıldığında

Sağ testiste 6 olguda izlenen tübüler skleroz ile maturasyon arresti patolojik gruplarının karşılaştırılmasında ise şu sonuçlara ulaşılmıştır. LH düzeyi tübüler skleroz grubunda anlamlı olarak yükseklik (p=0.002) göstermiş; testis hacimleri arasında ise tübüler skleroz grubunda belirgin olarak düşüklük (p=0.038) saptanmıştır. FSH düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın maturasyon arresti grubundan daha yüksek bulunmuştur (Tablo.18).

Tablo-19. Sol Testiste Hormon Parametrelerinin ve Testis hacimlerinin, Maturasyon Arresti ve Tübüler Skleroz Grupları Arasında Karşılaştırılması [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Matürasyon arrest (n=22)	Tübüler skleroz (n=4)	P
FSH (mIU/ml)	11.83±11.01 (0.2-46.0)	48.8±37.7 (3.3-86.4)	0.096
LH (mIU/ml)	7.02±6.39 (2.0-28.0)	22.52±12.91** (5.3-35.6)	0.013
PRL (ng/ml)	12.72±10.19 (5.3-52.7)	12.57±7.80 (5.9-23.8)	0.918
Serbest testosteron (ng/ml)	14.24±10.16 (3.7-47.3)	11.22±7.37 (5.0-21.4)	0.656
Sol testis hacmi(cm³)	12.11±5.57 (3.0-20.0)	5.75±8.18 (1.0-18.0)	0.069

**p<0.05: Matürasyon arresti ile karşılaştırıldığında

Sol testiste tübüler skleroz ile maturasyon arresti patolojik gruplarının karşılaştırılmasında ise şu sonuçlara ulaşılmıştır. LH düzeyi tubüler skleroz grubunda anlamlı olarak yüksek (p=0.013) saptanmış, ancak sol testis hacimleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamasına karşın tübüler skleroz grubunda testis hacimleri daha düşük olarak görülmüştür. FSH düzeyleri ise istatistiksel anlamlı olmamasına karşın maturasyon arresti grubundan daha yüksek bulunmuştur (Tablo.19).

Tablo-20. Tek Taraflı ve Çift Taraflı Yollanan Patolojilerin Oranları [n, (%)]

	Grup N
	(n=125)
Tek taraflı patoloji spesimeni	41 (32.8)
Çift taraflı patoloji spesimeni	84 (67.2)

Testis histopatolojik inceleme verileri Tablo-20’de verilmiştir. Olgular arasında 41 (%32.8) hastada patolojik incelemeler hastaların orşiektomize olmaları ya da TESE işlemi sırasında sperm bulunması sonucu tek testisten yapılmış, 84 (%67.2) hastada ise hacimce daha büyük olan testiste TESE işlemi sırasında sperm bulunamaması nedeniyle iki ayrı patoloji gönderilerek inceleme yapılmıştır.

Tablo-21. Testislerin Histopatolojik İnceleme Verileri [n, (%)]

	TESE Pozitif	TESE negatif	p
	(n=50)	(n=75)	
Tek taraflı patoloji spesimeni	38(76)	3 (4)	$X^2=70.557$
Çift taraflı patoloji spesimeni	12 (24)	72 (96)	
			<0.0001

TESE negatif olgularda çift taraflı patoloji spesimeni 72 (%96), TESE pozitif olgularda tek taraflı patoloji spesimeni 38 (%76) olarak en fazla dağılım göstermiştir. TESE negatif ve TESE pozitif olgularda histopatolojik inceleme verileri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur ($X^2=70.557$, $p<0.0001$), (Tablo-21). Tek taraflı patoloji yollanan 41 hasta birlikte değerlendirildiğinde ise TESE pozitifliği oranı %92.6; çift taraflı patoloji yollanan 84 hasta birlikte değerlendirildiğinde ise TESE pozitifliği oranı %14.2 olarak bulunmuştur.

Çift taraflı patoloji sonucuna sahip 82 olgunun 13’ünde (%15.8) sağ ve sol testis patolojileri birbirinden farklı olarak bulundu. Bu hastalara yapılan TESE işleminde 2 hastada(%15.4) sperm bulunmuştur. Her iki testisten yollanan patoloji spesimenlerinin sonuçları aynı olan 69 hastanın 7’sinde (%10.1) TESE pozitifliğine rastlanmıştır (Tablo-22).

Tablo-22. Sağ ve Sol Patoloji Aynı ve Farklı Olgular İçerisinde TESE Pozitif ve Negatif Olguların Karşılaştırılması [n, (%)]

	Sağ ve sol patoloji aynı (n=69)	Sağ ve sol patoloji farklı (n=13)	p
TESE pozitif	7(10.1)	2 (15.4)	$\chi^2=0.307$ p=0.629
TESE negatif	62 (89.9)	11 (84.6)	

Sağ ve sol testis patolojileri aynı ve farklı olan gruplar Tablo-22’de karşılaştırıldı. TESE pozitif ve negatif olgu oranları her iki grupta benzer bulundu.

Her iki testis patolojisi birbirinin aynı ve farklı olan grupların karyotip analizi, Y kromozom mikrolelesyonu, hormonal parametreleri, geçirilmiş cerrahi ya da ek hastalık yönünden birbirleri ile karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara rastlanılmamıştır.(Tabloda gösterilmedi).

Tablo-23. Karyotipik İnceleme Verileri [n, (%)]

	Grup N (n=118)
46XY	113 (95.8)
47XXY	2 (1.7)
46XY 22p+	1(0.8)
46XY 13 p-	1(0.8)
46 XY t(16;22) (13,3;q12)	1 (0.8)

Karyotipik inceleme verileri Tablo-23’de verilmiştir. Olgular 113 (%95.8) 46XY, 2 (%1.7) 47XXY, 1 (%0.8) 46XY 22p+, 1 (%0.8) 46XY 13 p-, 1 (%0.8) 46 XY t(16;22) (13,3;q12) olarak dağılım göstermiştir.

Tablo-24. Karyotipik İnceleme Verileri [n, (%)]

	TESE Pozitif (n=49)	TESE negatif (n=69)	p
46XY	49(100)	64 (92.8)	$X^2=3.708$
47XXY	.	2 (2.9)	
46XY 22p+	.	1(1.4)	0.447
46XY 13 p-	.	1(1.4)	
46 XY t(16;22) (13,3;q12)	.	1 (1.4)	

TESE negatif ve TESE pozitif olgularda karyotipik inceleme verileri benzer bulunmuştur ($X^2=3.708$, $p=0.447$), (Tablo-24).

Tablo-25. Karyotipik İnceleme Verileri [n, (%)]

	TESE Pozitif (n=49)	TESE negatif (n=69)	p
46XY	49(100)	64 (92.8)	$X^2=4.489$
Diğerleri	.	5 (7.2)	
			0.036

Karyotip anomalileri tek bir grupta incelendiğinde TESE negatif olgularda dağılım 46 XY 63 (%92.8), anomali grubunda 5 (%7.2), TESE pozitif olgularda ise 46 XY 49 (%100) olarak bulunmuştur. TESE negatif ve TESE pozitif olgularda sitogenetik inceleme verileri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur ($X^2=4.489$, $p=0.036$), (Tablo-25).

Tablo-26. Y Kromozom Mikrodelesyon Verileri [n, (%)]

	Grup N (n=118)
Normal	103 (87.3)
AZF a	1 (0.8)
AZFb	5(4.2)
AZFc	8(6.8)
AZFb+AZFc	1 (0.8)

Y kromozom mikrodelesyon verileri Tablo-26’da verilmiştir. Olgular 103 (%87.3) normal, 1 (%0.8) AZFa, 5 (%4.2) AZFb, 8 (%6.8) AZFc, 1 (%0.8) AZFb+AZFc olarak dağılım göstermiştir.

Tablo-27. Y kromozom Mikrodelesyon Verileri [n, (%)]

	TESE Pozitif (n=50)	TESE negatif (n=75)	p
Normal	46(93.9)	57 (82.6)	$X^2=3.691$ 0.449
AZF a	.	1 (1.4)	
AZFb	1(2)	4(5.8)	
AZFc	2(4.1)	6(8.7)	
AZFb+AZFc	.	1 (1.4)	

TESE negatif ve TESE pozitif olgularda y kromozom mikrodelesyon verileri benzer bulunmuştur ($X^2=3.691$, $p=0.449$), (Tablo-27).

TARTIŞMA

Tüm infertil erkeklerin %15’lik bir kısmını non-obstrüktif azoospermik(NOA) olgular oluşturmaktadır [14]. Bu literatür bilgisini destekleyecek şekilde G.Ü.T.F Üroloji Ana Bilim Dalı’nda erkek infertilitesi nedeniyle 2002-2007 yılları arasında değerlendirilen 829 hastanın 154’ünde tespit ettiğimiz azoospermi yüzdesi %18.5 olarak bulunmuş; obstrüktif tip olanlar ve dosya bilgilerindeki eksikliklerden dolayı NOA tanısı konamayan hastalar dışarıda bırakıldığında ise 125 hastada (%15.07) NOA tespit edilmiştir. NOA olgular gelişen infertilite teknikleri öncesinde geri dönüşümsüz steril kabul edilirken; günümüzde bu olguların da TESE işlemi ve sonrasında yapılan ICSI ile çocuk sahibi olma şansları bulunmaktadır. Yapılan değişik çalışmalarda, TESE ile sperm elde etme oranı ortalama %59 olarak verilmiştir [101]. TESE-ICSI maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle bu gruptaki hastalarda TESE ile sperm elde edilebilirliğini öngörebilecek çalışmaların önemi artmıştır. Bu çalışmalarda şu an için kesin bir kriter belirlenemekle birlikte, testiküler patoloji, FSH düzeyi, inhibin düzeyi, testis hacimleri, genetik incelemeler gibi birçok parametre üzerinde yapılmış çalışmalar bulunmakla birlikte, prognostik belirteçler içerisinde en iyi öngörüğü sağlayan parametre diagnostik testis biyopsisi(DTB) olmuştur. Alınan biyopsi spesimenlerinde matür spermatid varlığı ise matür sperm varlığı için en iyi belirteç olarak tanımlanmıştır [102,115].

DTB dışında en çok üzerinde durulan parametrelerden ikisi FSH ve testis hacimleri olmuştur. Artmış FSH düzeyleri ve küçük testis hacimleri maturasyon arresti ve testiküler yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir. FSH düzeylerinin ise spermatogonyum sayısı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir [116,117]. Her ne kadar bu ters orantılı ilişki iyi bilinen bir durum olsa da; ne FSH ne de son zamanlarda üzerinde durulan inhibinin spermatogenez ile olan ilişkisi kesin bir ters orantı göstermemekte; sperm elde edilebilirliğine yönelik yeteri kadar güçlü bir belirteç olmamaktadırlar [115]. Spermatogenez defekti olan hastaların yaklaşık üçte birinde FSH düzeyleri normal bulunmuştur. Normal FSH düzeylerinde defektif spermatogenez izlenebildiği gibi, çok yüksek FSH düzeylerinde de canlı sperm eldesinin sağlanabildiği bilinmektedir [118]. Bizim çalışmamızda da FSH düzeyleri 41.6 ve 60 mIU/ml olan iki hastada TESE ile sperm eldesi sağlanmıştır. Schwarzer ve arkadaşlarının 2003 yılında 414 NOA hasta içerisinde yaptığı bir çalışmada FSH düzeyleri 0-10, 10-20, 21-30, 31-40 ve 40 mIU/ml olarak gruplanmış ve gruplar arasında TESE pozitifliği yöünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır

[119]. Bizim çalışmamızda ise hastaların FSH düzeyleri 0-10, 11-20, 21-30 ve 30 mIU/ml üstü değerler olarak gruplandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. 0-10 mIU/ml grubunda en yüksek sperm eldesi yüzdesine rastlanmasına karşın 30 mIU/ml'nin üzerindeki gruptaki sperm eldesinin 20-30 mIU/ml grubundan fazla olması FSH değerlerinin çok kesin bir belirteç olmadığı bilgisini doğrulamaktadır. Bunun yanında FSH düzeylerine bakılarak hastalara bu konuda başarılı sperm elde etme şansları hakkında bilgi verilebilir. FSH düzeyleri 20-30 mIU/ml olan hastalarda görülen %94.4 olan TESE negatifliği bu grup hastalarda kriyoprezervasyon uygulanmasını gündeme getirebilir. Çalışmamızda FSH'nın kesin bir belirteç olamamasının nedeni 30 mIU/ml'nin üstünde başarılı sperm eldesi sağlanmasıdır.

NOA grubundaki hastalarda LH düzeyleri değişken olabilmektedir. İzole spermatojenik yetmezlikte LH düzeyleri değişmezken; testiküler yetmezlik durumlarında FSH birlikte yükselişler izlenebilmektedir [51]. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre NOA tanısı konulan 125 hastadaki ortalama LH düzeyleri normal sınırlarda olmasına karşın, LH düzeyleri ile FSH arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. LH düzeylerinin yüksekliğinin izole spermatojenik yetmezlik dışındaki olgularda izlendiği bilgisine dayanarak hastalar testis kanlanması etkileyebilecek ek hastalıklar ve cerrahi operasyonların olup olmamasına göre değerlendirildiğinde de grupların tümünde FSH-LH pozitif korelasyonu izlenmiştir. Ayrıca hastalar TESE pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldığında TESE negatif gruptaki LH düzeyleri pozitif gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastalar sağ ve sol testislerden elde edilen patoloji sonuçlarına göre değerlendirildiğinde ise yine LH düzeyleri açısından gruplar arasında farklılıklar izlenmiştir. SCOS grubunun LH düzeyleri hipospermatogenezis ve maturasyon arresti gruplarına göre belirgin yüksek bulunmuştur. LH düzeylerinin en yüksek olduğu grup ise tübüler skleroz grubu olarak bulunmuştur. Aynı şekilde, maturasyon arresti ve hipospermatogenezis gruplarındaki LH düzeyleri normal sınırlar içerisinde olmasına karşın SCOS grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur. LH düzeyleri NOA hastalar içerisinde değerlendirildiğinde TESE negatif olgularda üst sınırdan ya da normalin üstünde değerlerde iken TESE pozitif olgularda ise normal sınırlar arasında izlenmiştir. Bu veriler ışığında, bugüne kadarki bilgilerimize göre sperm elde edilebilirliğine yönelik kanıtı olmayan LH düzeylerinin, NOA hasta grubu içinde, histopatoloji alt gruplarına göre ya da hipofizer bozukluklar hariç gelişen testiküler yetmezlik olup olmamasına göre değerlendirildiğinde anlamlı değişiklikler gösterdiğini işaret etmektedir.

Azalmış testis hacimleri tek ya da iki taraflı olsun bozulmuş spermatogenez ile ilişkilidir [120]. Bunun yanında NOA olgularında testis hacimleri genellikle 15 ml'nin altında değerlerdedir ve 5 ml'nin altındaki testis hacimlerinde başta Klinefelter Sendromu olmak üzere karyotipik bozukluklar ve azoospermik faktör varlığını inceleme gerekliliği savunulmaktadır [119]. Çalışmamızda bu verilerle uyumlu olacak şekilde sağ testis ortalama hacmi 12.25 ± 8.16 ml (0-25 ml) ve sol testis hacmi 10.2 ± 4.89 (0-20 ml) ml olarak normal değerlerin altında bulunmuştur. Ancak bizim verilerimize göre tüm testis hacimlerinde karyotipik ve Y kromozomal anomaliler görülebilmektedir. Bu da genetik inceleme endikasyonlarının testis hacminden bağımsız bir antite olarak tüm NOA hastalarda yapılması gerektiğini göstermektedir. Olgular TESE sonuçlarına göre değerlendirildiğinde ise testis hacimleri arasında anlamlı fark bulunamaması, bize çok küçük testis hacimlerinde bile TESE işleminin yapılabilirliğini göstermektedir. Nitekim çalışmamızda sağ ve sol testis hacimleri 5 ml'nin altında olan 17 hastanın 8'inde TESE pozitifliği görülmüştür.

NOA hasta grupları içerisinde yapılan patolojik incelemeler tanı ve tedavi açısından değerli bilgiler taşımaktadır. NOA hasta grupları içerisinde tüm yapılan TESE girişimlerinde yaklaşık %57 oranında başarısızlık görülmektedir [102,115,121-126]. Gerçekte bu oranlar tüm NOA hastalar için elde edilmiş ortalama değerlerdir. Patolojik alt gruplara göre TESE başarısı değişkenlik göstermektedir. Bu yönden en iyi sonuçlar hipospermatogenezis grubundadır. Tournaye ve arkadaşları [12] hipospermatogenezis grubundaki hastalarda %100 oranında sperm eldesi sağlamışlar, Su ve arkadaşları [102] ise %79 oranında sperm eldesi sağlamışlardır. Daha sonra ise sırasıyla maturasyon arresti ve SCOS paterni izlenmiştir. Bizim çalışmamızda sperm eldesi bakımından histopatolojik sıralama bu yazınlarla aynı olmakla birlikte toplam TESE başarısı %40 olarak bulunmuştur. Sağ testis ve sol testis histopatolojilerinin ayrı ayrı değerlendirmesinde sonuçlar açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sağ testis incelemesinde SCOS 51 (%46.4), hipospermatogenezis 27 (%24.5), maturasyon arresti 24 (%21.8), tübüler skleroz 6 (%5.5), normal spermatogenez 2 (%1.8) hasta olarak dağılım göstermiştir. Çalışmanın başlangıcında NOA olgusu olarak değerlendirilen 2 olguda patoloji sonucunun normal spermatogenez olarak gelmesi NOA tanısındaki hata payını ortaya koymakla birlikte, obstrüktif tip azoospermi ile ayırım yapılmasının güç olduğu bir rete testis obstrüksiyonunu düşündürebilir. Sağ testiste TESE sonuçları patoloji gruplarına göre ayrıldığında pozitif grupta en sık görülen patoloji hipospermatogenez; negatif grupta ise en sık SCOS izlenmiştir. SCOS grubunda toplamda TESE pozitifliği %15.6,

hipospermatogenezis grubunda ise %62.9 olarak bulunmuş ve bu yüzdeler yazınlarda bildirilen oranlardan daha düşük olarak bulunmuştur. Ancak histopatoloji alt tipleri arasında TESE pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Sonuç olarak en yüksek başarılı sonuçlara hipospermatogenezis grubunda rastlanılmıştır. Serimizde hipospermatogenezis grubundaki başarı oranının bildirilenlere oranla düşük olmasının en olası nedeni, işlemde mikrodiseksiyon TESE yönteminin kullanılmamış olması olabilir.

TESE işlemi sırasında sperm bulunan olgulardan histopatolojik inceleme için tek taraftan örnek yollanırken; spermin bulunamadığı hastalarda kontrlatel testise geçildiğinden tek taraflı patoloji spesimeni yollanan hastalarda TESE pozitifliği izleme oranı %92.6 çift taraflı patoloji spesimeni yollanan hastalarda ise bu oran sadece %14.2 olarak bulunmuştur. Ayrıca her iki testisin patoloji sonucunun SCOS olması halinde bu oran %10.1'e düşmektedir. Mevcut bilgilerimize göre bu zamana kadar tek taraflı ve çift taraflı yapılan incelemelerde bu farklılık ortaya konmamıştır. Ancak bu önemli farklılık NOA hasta grupları içerisinde daha önceki işlemi tek taraflı olarak yapılan hastalarda, genel kabul gören açık testis biyopsisi prosedürlerinin uygulandığı düşünüldüğünde, tekrarlayan sikluslar öncesinde sperm pozitifliği bulunma şansının daha fazla olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde daha önceki işlemi çift taraflı olarak yapılmış hastalar ise sperm elde etme olasılığının düşük olduğu şeklinde bilgilendirilebilir. Daha önceki biyopsileri çift taraflı olarak gönderilmiş hastalarda, özellikle sağ ve sol testis patolojilerinin birbirinin aynı olduğu ve genellikle histopatolojileri SCOS olanlarda TESE başarısının ciddi şekilde düşük olduğunun görülmesi, bu hasta grubunda her iki testisi de etkileyen ciddi bir etiyolojiyi düşündürmeye yönlendirebilir. Bu şekilde NOA olguların kendi aralarında etyopatogenez açısından daha ayrıntılı değerlendirilmesine ek katkı sağlanabilir. Tüm bunların yanında, başarı şansı düşük olarak izlenen bu hastalardan elde edilen örnekler kryoprezervasyonla saklanarak gereksiz ovaryen stimölasyon işlemlerinden kaçınılmasını olanaklı hale getirilerek maliyetler düşürülebilir.

Patoloji grupları ayrı ayrı incelendiğinde hastaların hormon düzeylerinde ve testis hacimlerinde bazı farklılıklar olduğu izlenmiştir. Patoloji grupları arasında FSH düzeyleri ile ilgili farklılıkların yanı sıra LH düzeylerinde de anlamlı bazı farklılıklar izlenmiştir.

SCOS grubu ile hipospermatogenez grubu ve maturasyon arresti gruplarının karşılaştırılmasında FSH düzeyleri son iki grupta SCOS grubuna göre anlamlı derecede daha düşük izlenmiş, hipospermatogenezis grubunda ise FSH düzeyi normal sınırlar içerisinde izlenmiştir. Aynı bulgular, yazınlarda daha önce gruplar arasında farklılık

saptanmamış olan LH düzeyleri için de izlenmiştir [127-131]. Bizim çalışmamızda LH düzeyleri hem TESE negatif ve pozitif hastalar arasında farklılık göstermekte hem de patolojik alt gruplar içerisinde anlamlı farklılıklar göstermiş olarak bulundu. Bu bulgular, LH düzeylerinin NOA hasta gruplarının kendi içinde değerlendirmesinde patolojik alt gruplara göre farklılıklar sergilediğinin aydınlatılmasına yönelik yeni çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Buna ek olarak tubuler skleroz grubu ile maturasyon arresti grubu karşılaştırıldığında FSH ve LH düzeylerinin yanı sıra testis hacimlerinde de tubuler skleroz grubunda belirgin olarak daha düşük olacak şekilde farklılıklar saptanmıştır. Tubuler sklerozlu hasta grubunda FSH ve LH'nın çok yüksek ve testis hacimlerinin düşük izlenmesinin nedeni bu patolojik bulguyla karakterize son dönem testis gelişimidir. Bu hasta grubumuzdaki 6 olgunun 2 tanesinde mozaik olmayan Klinefelter Sendromu tespit edilmiş ve bu hastaların TESE sonuçları negatif gelmiştir.

Tübüler skleroz grubunda diğer gruplara oranla daha belirgin olarak gözlenen LH yükselmesi ve testis hacmi düşüklüğü, klinik göstergelerin de bulunduğu bir hastada böyle bir patoloji sonucunu öngörebilse de; yazınlarda belirtilen TESE pozitifliği nedeniyle bunun pratikte bir yararının olmadığı görülmektedir.

Hastaların demografik verilerinin değerlendirilmesinde hastaların yaş, korunmasız cinsel ilişki süresi ve puberteye giriş yaşlarının TESE negatif ve pozitif gruplar arasında istatistiksel olarak benzer olduğu izlenmesine rağmen hasta yaşı ve korunmasız cinsel ilişki süresi fazla olan hastalarda daha az oranlarda başarılı sonuçlar elde edilmesi dikkat çekmiştir. Bu nedenle ilerleyen yaşla birlikte testiküler kanlanmayı etkileyebilecek ek hastalıkların ortaya çıkışı ve testiste yaşla birlikte germ hücre kaybı artacağından infertil çiftlerin uygun zamanda tedavilerinin başlatılması akılcı olacaktır.

Hastalar infertilite durumunu etkileyebilecek varikozel, kabakulak orşiti, travma ya da torsiyon öyküsü gibi ek hastalıklar yönünden incelendiğinde ise ek hastalığı olmayan grupta izlenen FSH-testis hacmi ters korelasyonuna ek hastalığı olan grupta rastlanmamıştır. Bu farklılık, testisi etkileyen ek hastalığı olanların mevcut skrotum içeriğinin farklılığından ve ölçümde kullanılan orkidometre yönteminin bu hasta grubundaki yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir. Testiküler hacim hesaplanmasında orkidometre yerine ultrasonografinin kullanılması bu hasta grubunda daha doğru sonuçlar alınmasını sağlayabilir. NOA hastalarının tümünde ultrasonografi ile testis hacminin hesaplanması ve bu işlem sırasında bir renkli doppler ultrasonografi yardımı ile yapılabilecek bir sonografik haritalama daha iyi kanlanan bölgeler tespit edilebilir. Bu

yöntemin TESE sonuçlarını iyileştirdiği, daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [105].

Ek hastalık olup olmasına göre ayrıldığında her iki hasta grubu karşılaştırıldığında TESE sonuçları ya da histopatolojik açıdan farklılığa rastlanmamıştır. Bu veriler Ezech ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı bir çalışmadaki verilere benzerdir [131]. Aynı bulgulara ürogenital sistem cerrahisi geçiren grupta da rastlanılmıştır. Yine bu hastalarda yapılan FSH-LH korelasyonu incelemesinde hem gruplar arasında hem de histopatoloji alt grupları arasında fark görülmemesi, laboratuvar testlerinin izole spermatojenik yetmezlikle testiküler yetmezlik ayırımında kullanılabilirliğini tartışmaya açık kılmaktadır [51].

İnfertilite nedeni ile kliniğimize başvuran ve NOA tanısı konulan 125 hastanın 118'inde karyotip analizi ve Y kromozom mikrolelesyonları çalışılmıştır. Yapılan karyotip incelemesinde 2 hastada non-mozaik Klinefelter Sendromu tespit edildi. NOA hastaları arasında %1.6 oranında bulduğumuz bu bozukluk, literatürde bildirilen %11 bulgusu ile çelişmektedir. Geniş serilerde bu hasta grupları içerisindeki sperm elde etme oranları %40-48 olarak bildirilmektedir [132-134]. Yapılan çalışmalarda bu hastalardaki klinik parametrelerin TESE sonuçlarına etki etmediği görülmüştür. Okada ve arkadaşlarının [135] yaptığı geniş serili bir çalışmada ise TESE sonuçlarına etki eden tek parametrenin yaş olduğu gösterilmiştir. Başarısız TESE girişimlerdeki yaş ortalaması 38(28-43), başarılı girişimlerde ise 31(25-40) olarak bulunmuştur. Nitekim bizim takibimizdeki 2 hastadan bir tanesi 38, diğeri ise 42 yaşında idi. Bu veriler eşliğinde Klinefelter Sendromunda Germ hücre eksilmesinin yaşla beraber hızlı şekilde devam ettiği bilgisi doğrulanmaktadır [51,136]. Klinefelter Sendromu gibi seks kromozomal bozukluklar dışında 3 hastada otozomal translokasyonlara rastlanmıştır. Karyotipik bozuklukları olan hastalar, başvuran NOA olgularının %4.2'sini oluşturdu. Karyotip bozukluğu olan hiçbir hastamızda başarılı sperm eldesi sağlanamamıştır. Bu noktada, çalışmamızda karyotipik bozukluğu olan hastaların TESE başarısı konusunda normal gruba oranla istatistiksel anlamlı farklılık doğmuş olmasına rağmen, hasta sayısının az olması nedeniyle kesin bir yargıya varılamamıştır. Zira Klinefelter Sendromunda başarılı sperm elde etme oranları yukarıda belirtildiği üzere günümüz yazınlarında %40-48 arasında değişmektedir.

Y kromozomu mikrolelesyonları açısından olgular değerlendirildiğinde hastaların %12.7'sinde bu delesyonlar izlenmiştir. Yazınlarda bu oranlar %8-18 arasında değişmektedir [137-141]. Normal Y kromozomu yapısı dışında en sık olarak 8 olguda (%6.7) AZFc gen delesyonu izlenmiştir. 5 olguda AZFb, 1 olguda AZFa ve 1 olguda ise

AZFb+AZFc gen delesyonları tespit edilmiştir. Y kromozomunun uzun kolu olan Yq kolunda gerçekleşen bu delesyonların bulunması ile infertilitenin ilişkilendirilmesi ilk defa Tiepolo ve Zuffardi tarafından 1976 yılında rapor edilmiştir [142]. TESE sonuçları açısından en iyi grubun AZFc grubu olduğu bilinmektedir [143]. Bu bilgilerle uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da AZFc delesyonu olan 6 hastanın 2'sinde(%33.3) TESE ile sperm eldesi sağlanmıştır. AZFa ve AZFb bölgelerinin tam delesyonlarında sperm eldesinin çok düşük olduğu bilinmektedir. Foresta ve arkadaşlarının incelediği 10 yıllık seride AZFc delesyonlarına %66 oranında rastlanmıştır [144]. Bizim çalışmamızda 15 hastanın 8'inde(%53.3) AZFc delesyonu bulunmuş; AZFa ve AZFb+AZFc gen delesyonları olan hastalarda sperm eldesi sağlanamamıştır. Literatürde henüz tam AZFb delesyonu olan olgularda başarılı sperm eldesi bildirilmemiştir. Ancak parsiyel AZFb delesyonlarında sperm elde edildiğine dair veriler bulunmakla birlikte infertilite nedeniyle başvuran hastaların ejakülatlarında da sperme rastlanabilmektedir. Ayrıca AZFb gen delesyonu olan bir babadan spontan gebelikle doğan 3 erkek çocukta da bu delesyona rastlanmıştır; çocuklardan bir tanesinde delesyon tam, diğerlerinde ise parsiyel olarak izlenmiştir [143-145]. Bizim çalışmamızda da AZFb gen delesyonu olan 5 hastanın 1'inde AZFb(RBM1) parsiyel delesyonuna rastlanılmıştır. Tüm bulgular eşliğinde AZFb delesyonu olan hastalarda bunun parsiyel ya da tam olması prognostik açıdan farklılık taşımaktadır. Zira tam delesyonu olan olgular için bugüne kadar başarılı sperm eldesi sağlanamamıştır. Yine parsiyel delesyonlarda da bu oran oldukça düşük olabilir. Bu nedenle AZFb gen delesyonunun tam olması durumunda Brandell ve arkadaşlarının AZFb gen delesyonunu prediktif bulmaları bilgisi desteklenebilir [146]. Tüm bunların yanında Y kromozom mikrolelesyonu olan hastalar klinik ve fenotipik yönden incelenmiş, hastaların serum FSH düzeyleri ve testis hacimleri incelenmiş, patoloji sonuçları değerlendirilmiştir. Yq delesyonu olan ve olmayan hastalar arasında FSH, LH, testosteron ve testis hacmi yönünden fark bulunmamıştır [144]. Ancak alt gruplar arasında AZFb gen delesyonunda diğer gruplara oranla anlamlı derecede daha düşük olarak bildirdikleri FSH düzeyleri bizim çalışmamızdaki verilerle uyumlu değildir. Ancak her iki testis biyopsisi tübüler skleroz olarak yorumlanan AZFb grubundaki bir hastamızda FSH ve LH düzeylerinin sırasıyla 3.3 ve 5.3 mIU/ml olarak, diğer tübüler skleroz sonuçlu hastalara göre oldukça düşük bulunmasını da ileri araştırma gereken bir konu olarak düşünülebilir. Bu hastalarda testis hacimlerinin 5cc'den 20 cc'ye kadar farklılıklar göstermesi ve sonuçların testis hacimleri ve FSH'dan bağımsız olması da NOA'nin ileri incelemelerinde genetiğin atlanmaması gereken bir parça olduğunu göstermektedir.

Bunlara ek olarak, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde hızlı nüfus artışının yanında böylesi bir infertilite sorunu bizleri maliyet-fayda yönünden daha çok düşündürmelidir. NOA olgularında %8-18 oranında bildirilen, hatta bazı çalışmalarda %35'e kadar varabilen bir oranda görülen Yq mikrolelesyonlarının %50-66 oranlarında izlenen AZFc kısmı dışarıda bırakıldığında kalan yaklaşık yarısı kadar olguda sperm elde etme başarısı yok denecek kadar azdır [147]. Tüm bunlara ek olarak, çiftlere TESE-ICSI başarısının oldukça düşük olduğu ve bu bozukluğun doğacak erkek çocuklarda da görüleceği doğru şekilde anlatıldığında yabancı literatürlere göre işleminden vaz geçme oranı %20'ye kadar varabilmektedir [148,149]. Bu veriler ışığında ülkemizde çiftlerin genetik danışmanlığı ve klinik özellikleri iyi değerlendirildiğinde maliyeti çok yüksek olan ve yayınlarda erkek faktör tanısında artış izlenmeksizin artmakta olan gereksiz TESE-ICSI işlemlerinden ya da başarısızlık halinde tekrarı düşünülen bu işlemlerden kaçınılabilir.

SONUÇLAR

NOA hastaların klinik, patolojik ve labratuvar özelliklerinin değerlendirilerek sperm elde edebilme başarısının incelendiği bu çalışmamızda hastaların klinik ve demografik özellikleri, FSH düzeyleri, patoloji sonuçları ve genetik incelemelerinden elde ettiğimiz sonuçlar, incelenen bu parametrelerin sperm elde etmede kesin belirteç olmasa da; önemli ip uçları verebileceğini ve tekrarlayan sikluslar öncesinde klinisyenlere maliyet-fayda yönünden hastaların aydınlatılmasına yönelik önemli veriler de kazandırabileceğini göstermiştir.

NOA olguların erkek infertilitesindeki oranı %15.07 olarak bulunmuştur. Hastaların demografik verileri incelendiğinde, hasta yaşı ve korunmasız cinsel ilişki sürelerinin, her ne kadar TESE pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmaya da; artmaları halinde TESE başarısının düşme eğilimine geçtiği görülmüştür.

Daha önceki TESE işlemi bilateral yapılan hastalarda TESE başarısı bahsettiğimiz üzere oldukça düşük olduğundan(%14.2), tekrar yapılacak olan TESE-ICSI işlemi öncesinde hastalara bu oranın verilmesi gereksiz maliyetlerin azaltılması ya da kryoprezervasyon yapılarak gereksiz ovariyen stimülasyondan kaçınılması konusunda yararlı bir bilgi olarak kullanılabilir. Şu ana kadar ki bilgilerimize göre yazınlarda böyle bir bilgiye rastlamadık.

Çalışmamızda FSH düzeyi 60 mIU/ml olan bir hastada başarılı sperm eldesi sağlanmıştır. Bu nedenle hastalar FSH düzeylerine bakılarak kesin bir yargıyla bilgilendirilmemelidir. Ancak çalışmamızda 20-30 mIU/ml oranında TESE başarıımız sadece %5.6 olarak bulunduğu, bu konuda tedavilerin genellikle maliyet açısından zor karşılandığı hesap edilerek oldukça aydınlatıcı bir bilgi verilmelidir.

NOA hasta grubu ile ilgili yapılan çalışmalarda bugüne kadar LH ile ilgili olarak genellikle istatistiksel olarak önemsiz veriler elde edilmiştir. Ancak bizim bulgularımıza göre LH, hem TESE pozitif ve negatif hastalar arasında farklılık göstermiş, hem de daha önemli olarak, histopatolojik alt gruplar arasında farklılık göstermiş şekilde bulunmuştur. Histopatolojik alt gruplar arasında izlenen bu farklılık sayesinde, klinisyenler TESE işlemi öncesinde varsa mevcut testis biyopsisi sonuçlarını daha iyi değerlendirip, örneğin LH düzeyinin farklılıklarına göre miks tip histopatoloji varlığından şüphelenilerek çoklu biyopsi ile testis haritalaması ya da dopler ultrasonografi ile testis haritalaması yöntemi kullanarak daha iyi sonuçlar elde edebilirler.

Fertiliteyi etkileyebilecek ek hastalık ve geçirilmiş cerrahi gibi durumlarda hastaların hormon profilleri, patoloji sonuçları ve testis hacimleri daha dikkatli değerlendirilmelidir. Zira çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında NOA hasta grubunun genel özelliklerinden kabul edilen FSH-testis hacmi ters orantısına bu hasta grubunda rastlanılmamıştır. Bu hastalarda orkidometre ile yapılan testis hacmi ölçümlerinden ziyade, daha objektif bir yöntem olan renkli Dopler USG'nin kullanılması ile hem daha doğru hacim ölçümü hem de daha iyi kanlanan bölgeleri seçebilme şansı sayesinde TESE başarısı artabilir. Bu veriler ışığında NOA hasta grubunun infertiliteye yaklaşım çerçevesi içerisinde homojen bir grup olmadığı sonucu da ortaya çıkmaktadır. Genetik anomaliler dışında bu olgulardaki yandaş hastalıklar ve olası etyopatogenetik farklılıklarının ortaya konması adına daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmadaki verilerden çıkarttığımız sonuçlara göre NOA hastaların tümünün başlangıç değerlendirmesinde karyotip ve Y kromozom mikrodelesyonu çalışılması gereklidir. Zira hemen hiç başarılı sperm eldesi sağlayamayan AZFa ve AZFb delesyonu olan hastalarda hormon profilleri, testis hacimleri ve daha önemlisi en doğru prognostik belirteç olarak kabul edilen testis histolojileri, diğer NOA hastalardan belirgin fark göstermemektedir. Bu grup hastalara TESE başarısının hemen hiç olmadığı ve çocuklara kalıtımla aktarılabilen bu bozukluk tüm ayrıntıları ile anlatılarak maliyeti yüksek işlemler ve tekrarlarından kaçınılabilir.

Sonuç olarak NOA hasta gruplarında incelenen parametrelerden hiçbirisi sperm elde etmede bir kesinlik sağlayamamıştır. Ancak önceki işlemin bilateral gerçekleşmiş olması, yüksek FSH düzeyleri, AZFa ve AZFb delesyonları gibi klinik durumlarda bu hastalara düşük başarı oranları ve kalıtım riski konusunda ayrıntılı bilgi verilmesi halinde, hastaların işlemde vaz geçmesi ya da gereksiz ovariyen hiperstimülasyonlardan kaçınılması yoluyla işlem ve kullanılan ilaçların maliyetlerinde azalma sağlanması mümkün olabilir. Prognozun zayıf olduğu alt grupların bilinmesi, sağlık politikasında infertilite ödeneklerinin yeniden düzenlenmesine yardımcı olabilir.

ÖZET

Çalışmamızın amacı, GÜTF Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Ünitesi'ne başvuran NOA olgularında klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerinin, TESE sonuçları ve testis patolojileri ile korelasyonunun, çiftlerin işlemin olası sonuçları konusunda önceden bilgilendirilebilmesinin; işlemler öncesinde maliyet-fayda durumunun araştırılmasıdır.

NOA 125 hastanın demografik verileri, testis hacimleri, hormonal parametreleri, histopatoloji sonuçları ve genetik analiz bulgularının TESE sonuçlarıyla korelasyonları araştırılmıştır.

NOA olguların tüm infertil erkekler içindeki oranı %15.07 bulunmuştur. Toplam TESE başarısı %40 bulunmuştur. Ortalama yaş, 33.16 ± 5.96 (23-47) yıl olarak bulunmuş; 30 yaş üstü grupta 30 yaş altına göre TESE başarısında azalma görülmüş, aynı verilere korunmasız cinsel ilişki süresi 10 yıldan fazla olan hastalarda da rastlanmıştır. Ek hastalık ve/veya cerrahi grubunda, FSH-testis hacmi ters korelasyonu izlenmemiştir. TESE pozitif ve negatif gruplar arasında FSH ve LH düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmuştur. ($p=0.006$, $p=0.001$ sırasıyla). FSH 20-30 mIU/ml arasında TESE başarısı %5.6 bulunmuştur. Histopatolojik alt gruplarda FSH, LH ve testis hacimleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bilateral TESE olgularında başarı %14.2 bulunmuştur. TESE negatif olguların %96'sında işlem bilateral yapılmıştır.

Sonuç olarak NOA hasta gruplarında incelenen parametrelerden hiçbirisi TESE sonucunu öngörememiştir. Ancak bilateral TESE, yüksek FSH düzeyleri, AZFa/AZFb delesyonları durumlarında bu hastaların düşük başarı ve kalıtım riski konusunda ayrıntılı bilgilendirilmesi, maliyetleri düşürülebilir. Zayıf prognozlu grupların bilinmesi, sağlık politikasında ödeneklerin yeniden düzenlenmesini sağlayabilir.

SUMMARY

The study aims to evaluate the correlation of TESE and histopathology with various features of NOA cases who consulted to our university-based infertility clinic, and the probability of prompting couples about TESE success and to investigate the cost reduction chance through cost-beneficial aspects. 125 patients were enrolled in this study.

The ratio of NOA was 15.07%. Sperm recovery rate was 40%. Sperm recovery in >30 year-old group decreased slightly. Cases with unprotected intercourse >10 years, resulted similarly. Well-known negative FSH-testis volumes correlation lacked when the patient had additional diseases and/or genitourinary surgery. FSH and LH levels were significantly different between TESE positive and negative groups ($p=0.006$, $p=0.001$ respectively). Sperm recovery rate was 5.6% when FSH levels were 20-30 mIU/ml. Success rate in bilateral TESE group was 14.2%; 96% of TESE negative patients had bilateral TESE. Histopathology subgroups differentiated significantly in the means of FSH, LH and testis volume values.

To conclude, no parameters here predicted successful TESE outcome. However, in prior bilateral TESE, increased FSH and deletion of AZFa/AZFb conditions; patients may learn about failure rates and possible disease inheritance. This may reduce procedure costs. Poor prognosis determination, may help the rearrangement of the appropriation of infertility in health policies.

KAYNAKLAR

1. Rowe PJ, Combraire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000.
2. Guidelines for the provision, 2004b. Guidelines for the provision of infertility services. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl 1):S24-S25.
3. Mosher and Pratt, 1991. Mosher WD, Pratt WF: Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trends [editorial; comment]. *Fertil Steril* 1991; 56:192-193.
4. Thonneau et al., 1991. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al: Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991; 6:811-816.
5. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2:366.
6. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17-8.
7. Intracytoplasmic sperm injection(ICSI): American Society for Reproductive Medicine Practice Committee report. Birmingham, AL: ASRM, 1994.
8. In vitro fertilization and assisted reproduction, 2nd edition: Brinsden R. International publishers in medicine, science at tech., 1999, New York, USA: 10965.
9. Brinsden R: A Textbook of in vitro fertilization and assisted Reproduction, 1999
10. Ruiz A, Remohi J, Minguez Y, Guanes PP, Simon C, Pellicer A. The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997;68:171-3
11. Bungum L, Bungum M, Humaidan P, Andersen CY. A strategy for treatment of couples with unexplained infertility who failed to conceive after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 2004;8:584-9.
12. Roest J, Van Heusden AM, Zeilmaker GH, Verhoeff A. Treatment policy after poor fertilization in the first IVF cycle. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:18-21.
13. Jain T, Gupta RS. Trends in the use of intracytoplasmic sperm injection in the United States. *N Eng J Med* 2007;357:251-7.

14. Dubin L, Amelar RD: Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971; 22:469-474.
15. Palermo GD, Schelegel PN, Hariprashad JJ et al. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Humn Reprod* 1999; 14: 741-748.
16. Turek PJ, Givens C, Schriock ED et al. Testis sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection guided by prior fine needle aspiration mapping in the nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 1999; 71: 522-525.
17. Hull et al., 1985. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al: Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985; 291:1693-1697.
18. Greenhall and Vessey, 1990. Greenhall E, Vessey M: The prevalence of subfertility: A review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril* 1990; 54:978-983.
19. Sharlip et al., 2002. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al: Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002; 77:873-882.
20. Cendron et al., 1989. Cendron M, Keating MA, Huff DS, et al: Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: A critical long-term retrospective analysis. *J Urol* 1989; 142:559-562.
21. Kulin, 1997. Kulin HE: Delayed puberty in boys. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6:346-349.
22. Carroll et al., 1987. Carroll PR, Whitmore Jr WF, Herr HW, et al: Endocrine and exocrine profiles of men with testicular tumors before orchiectomy. *J Urol* 1987; 137:420-423.
23. Limone et al., 1989. Limone P, Molinatti P, Merlini C, Molinatti GM: Gynaecomastia and azoospermia as sole presenting symptoms of feminizing adrenal tumor. *Panminerva Med* 1989; 31:83-87.
24. Erpenbach, 1991. Erpenbach KH: Systemic treatment with interferon-alpha 2B: An effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. *J Urol* 1991; 146:54-56.
25. Orecklin et al., 1973. Orecklin JR, Kaufman JJ, Thompson RW: Fertility in patients treated for malignant testicular tumors. *J Urol* 1973; 109:293-295.
26. Rustin et al., 1987. Rustin GJ, Pektasides D, Bagshawe KD, et al: Fertility after chemotherapy for male and female germ cell tumours. *Int J Androl* 1987; 10:389-392.

27. Costabile, 1993. Costabile RA: The effects of cancer and cancer therapy on male reproductive function. *J Urol* 1993; 149:1327-1330.
28. Buch and Havlovec, 1991. Buch JP, Havlovec SK: Variation in sperm penetration assay related to viral illness. *Fertil Steril* 1991; 55:844-846.
29. Wilton et al., 1986. Wilton LJ, Teichtahl H, Temple-Smith PD, De Kretser DM: Kartagener's syndrome with motile cilia and immotile spermatozoa: Axonemal ultrastructure and function. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1233-1236.
30. Kaplan et al., 1968. Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, et al: Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1968; 279:65-69.
31. Taussig et al., 1972. Taussig LM, Lobeck CC, di Sant'Agnese PA, et al: Fertility in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1972; 287:586-589.
32. Patrizio and Leonard, 2000. Patrizio P, Leonard DG: Mutations of the cystic fibrosis gene and congenital absence of the vas deferens. *Results Probl Cell Differ* 2000; 28:175-186.
33. Kolodny et al., 1974. Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G: Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. *N Engl J Med* 1974; 290:872-874.
34. Van Thiel et al., 1979. Van Thiel DH, Gavalier JS, Smith Jr WI, Paul G: Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men using cimetidine. *N Engl J Med* 1979; 300:1012-1015.
35. Abel et al., 1989. Abel EL, Moore C, Waselewsky D, et al: Effects of cocaine hydrochloride on reproductive function and sexual behavior of male rats and on the behavior of their offspring. *J Androl* 1989; 10:17-27.
36. Berul and Harclerode, 1989. Berul CI, Harclerode JE: Effects of cocaine hydrochloride on the male reproductive system. *Life Sci* 1989; 45:91-95.
37. Marshburn et al., 1989. Marshburn PB, Sloan CS, Hammond MG: Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption. *Fertil Steril* 1989; 52:162-165.
38. Burrows PJ, Schrepferman CG, Lipshultz LI. Comprehensive Office evaluation in the new millennium. *Urol Clin N Am* 29(2002):873-894.
39. Dubin L, Amelar RD,. Sexual causes of male infertility. *Fertil Steril* 1972;23:579-82.
40. Rantala M, Koskimies AI. Sexual behavior of infertile couples. *Int J Feril* 1988;33:26-30.

41. McLeod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. VI. Semen quality and certain other factors in relation to ease of conception. *Fertil Steril* 1953;4:10-4.
42. Simpson JL. Pregnancy and the timing of intercourse. *N Eng J Med* 1995;333(23):1563-5.
43. Kolettis PN, Sabenagh E. Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. *J Urol* 2001;166:178-80.
44. McAleer IM, Kaplan GW. Is routine karyotyping necessary in the evaluation of hypospadias and cryptorchidism? *J Urol* 2001;165:2031-2.
45. Chipkevitch E, Nishimura RT, Tu DG, et al. Clinical measurement of testicular volume in adolescents: comparison of the reliability of 5 methods. *J Urol* 1996;156:2050-3.
46. Patrizio P, Salameh WA,. Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mRNA in normal and pathological adult human epididymis. *J Reprod Fertil* 1998;53(Suppl):261-70.
47. Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update* 2001;7:473-81.
48. Sigman M, Jarow JP. Medical evaluation of infertile men. *Urology* 1997;50:659-64.
49. Veldhuis JD,. Male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In: Lipshultz LI, Howards SS, editors. *Infertility in the male*. 3rd edition. St. Louis: Mosby-Year Book; 1997. p.23-57.
50. Sigman and Jarow, 1997a. Sigman M, Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997; 50:659-664.
51. Sigman M and Jarow J.P: Male infertility. *Cambell's Urology* 8th ed, section 43, 1475-1531, 2003.
52. Schlegel PN. How to do a workup for male infertility. *Med Aspects Hum Sex* 1991;25:28.
53. Sokol RZ. Endocrinology and male infertility. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 1999;10:427-34.
54. Pavlovich C, King PA, Goldstein M, et al. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001;165:837-41.
55. Cunningham GR, Lipshultz LI. Diseases of the testes and male sex organs. In: Kohler P, editor. *Basic clinical endocrinology*. New York: John Wiley and Sons; 1986. p.263-78.

56. Foresta C, Moro E, Garolla A, et al. Y chromosome microdeletions in cryptorchidism and idiopathic infertility. *J Clin Endocrinol metab* 1999;84:3660-5.
57. Kandıralı E: Semen Analizi ve Sperm Morfolojisi. “Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi”(Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). Türk Androloji Derneği yayını, 2004: s.317-323.
58. Kim ED, Lipshultz LI. Advances in the evaluation and treatment of the infertile men. *World J Urol* 1997;15:378-93.
59. Fisch H, Ikeguchi EF, Goluboff ET. Worldwide variations in sperm counts. *Urology* 1996;48:909-11.
60. Thonneau et al., 1991. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al: Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991; 6:811-816.
61. Hendry et al., 1975. Hendry WF, Polani PE, Pugh RC, et al: 200 infertile males: Correlation of chromosome, histological, endocrine and clinical studies. *Br J Urol* 1975; 47:899-908.
62. Chandley, 1979. Chandley AC: The chromosomal basis of human infertility. *Br Med Bull* 1979; 35:181-186.
63. Retief et al., 1984. Retief AE, van Zyl JA, Menkveld R, et al: Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet* 1984; 66:162-164.
64. Bourrouillou et al., 1985. Bourrouillou G, Dastugue N, Colombies P: Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet* 1985; 71:366-367.
65. Bourrouillou et al., 1992. Bourrouillou G, Bujan L, Calvas P, et al: [Role and contribution of karyotyping in male infertility]. *Prog Urol* 1992; 2:189-195.
66. Matsuda et al., 1992a. Matsuda T, Horii Y, Ogura K, et al: [Chromosomal survey of 1001 subfertile males: Incidence and clinical features of males with chromosomal anomalies]. *Hinyokika Kiyo* 1992; 38:803-809.
67. Van Asche E, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996;11:1-24.
68. Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, et al. Births after intracytoplasmic sperm injection of sperm obtained by testicular extraction from men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *N Eng J Med* 1998;338:588-90.

69. Bhasin S, Ma K, Sinha I, et al. The genetic basis of male infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:783-805.
70. Mak V, Jarvi KA. The genetics of male infertility. *J Urol* 1996;156:1245-56.
71. Patrizio P, Broomfield D. The genetic basis of male infertility. In: Glover TD, Barrat CLR, editors. *Male fertility and infertility*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. p. 162-79.
72. Skakkebaek NE, Bryant JI, Philip J: Studies on meiotic chromosomes in infertile men and controls with normal karyotypes. *J Reprod Fertil*. 1973;35(1):23-36.
73. Peschka B, Leygraaf J, Van der Ven K, et al. Type and frequency of chromosome aberrations in 791 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1999;14:2257-63.
74. Vogt PH, Affara N, Davey P, Hammer M, Jobling MA, Lau YF, et al: Report of the Third International Workshop on Y chromosome Mapping 1997. Heidelberg, Germany, April 13-16,1997. *Cytogenetic Cell Genet* 1997;79:1-20.
75. Lahn BT, Page DC: Functional coherence of the human Y chromosome. *Science* 1997;278:675-80.
76. Sun C, Skaletsky H, Birren B, Devon K, Tang Z, Silber S, et al: An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet* 1999;23:429-32.
77. Rejio R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, et al: Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995;10:383-93.
78. Foresta C, Moro E, Ferlin A,: Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocrinol Rev* 2001;22:226-39.
79. Jarow et al., 1989. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI: Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989; 142:62-65.
80. Schlegel, 1999. Schlegel PN: Testicular sperm extraction: Microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14:131-135
81. Johnssen SG: Testicular biopsy score count-method for registration of spermatogenesis in human testes: Normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970;1:2-25.
82. Kim et al., 1996. Kim ED, Greer JA, Abrams J, Lipshultz LI: Testicular touch preparation cytology. *J Urol* 1996; 156:1412-1414.

83. Nistal M, Panigua R: Non-neoplastic diseases of the testis. In Bostwick DG, Eble JN(eds) Urologic Surgical Pathology. St.Louis, Baltimore, Mosby,1997,pp.457-566.
84. Nistal M, Panigua R: Testicular biopsy. Contemporary interpretation. In Urol Clin North Am 1999; 26:555-593.
85. Levin HS: Nonneoplastic diseases of the testis. In Sternberg SS(ed): Diagnostic Surgical Pathology, third ed., Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999,pp1943-1971.
86. Stanwell_Smith RE, Hendry WF. The prognosis of male subfertility:a survey of 1025 men referred to a fertility clinic. Br J Urol 1984; 56:422-428.
87. Jarow JP: Seminal vesicle aspiration in the management of patients with ejaculatory duct obstruction. J Urol 1994; 151:899-902.
88. Engin G, Kadioğlu A, Orhan I, Akdol S, Rozanes I: Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system: A comparative study. Acta Radiol 2000; 41:288-295.
89. Schlegel PN, Berkeley AS, Goldstein M, Cohen J, Alikani M, Adler a, Gilbert BR, Rosenwaks Z: Epididymal micropuncture with in vitro fertilization and oocyte micromanuplation for the treatment of unreconstructable obstructive azoospermia. Fertil Steril 1994; 61(5):895-901.
90. Kadioğlu A, Çayan S, Tefekli A et al: Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology? Fertil Steril 2001; 76:138-142.
91. Orhan I, Onur R, Çayan S, Koksall IT, Kadioğlu A. Seminal vesicle sperm aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. BJU Int 1999; 84:1050-1053.
92. Hopps CV, Goldstein M, Schlegel PN. The diagnosis and treatment of the azoospermic patient in the age of intracytoplasmic sperm injection. Urol Clin N Am 29(2002):895-911.
93. Jow WW, Steckel J, Schlegel PN, et al. Motile sperm in human testis biopsy specimens. J Androl 1993;14:194-8.
94. Kim Ed, Leibman BB, Grinblat DM, et al. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. J Urol 1999;162(3 Pt 1):737-40.
95. 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.

96. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, et al. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997;12(3):503-8.
97. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod* 1998;13(10):2812-5.
98. Jarow JP, Sharlip ID, Bekler AM, et al. Best practice policies for male infertility. *J Urol*. 2002 May;167(5):2138-44.
99. Pomeroy JM: Role of the urological surgeon in the age of intracytoplasmic sperm injection. *Curr Opin Urol* 1999;9(6):535-9.
100. Sigman M, Howards SS: Male infertility (43): In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ(eds): *Campbell's Urology*, WB Saunders Company. Philadelphia, seventh edition, vol 2,1997; 1297-1330.
101. 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(3): 539-555.
102. 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: 112-130.
103. Devroey P: ICSI with Testicular Sperm: Techniques for Retrieval in Obstructive and Non- Obstructive Azoospermia. In Filiroci M, Flamigni C(eds): *Treatment of infertility: The New Frontiers* (Boca Raton, Florida, 22-24 Jan), Communications Media for Education Inc. New Jersey, 1998.
104. Schlegel PN, Su L-M: Physiologic consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997;12: 1688-1692.
105. Tunc L, Alkibay T, Küpeli B, et al. Power Doppler Ultrasound mapping in nonobstructive azoospermic patients prior to testicular sperm extraction. *Archives of Andrology* 2005;51:277-283.
106. Nijs M, Ombelet W: Cryopreservation of human sperm. *Hum Fertil* 2001; 4(3):158-63.
107. Ron-El R, Friedler S, Komarovsky D, et al. The fertilizing capability of frozen-thawed motile and immotile testicular spermatozoa in non-obstructive azoospermic patients[abstract o-181]. *Hum Reprod* 1998;13(Abstract Book 1):91-5.

108. Shibahara H, Hamada Y, Hasegawa A, et al. Correlation between the motility of frozen-thawed epididymal spermatozoa and the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Ind J Androl* 1999;22(5):324-8.
109. Ben-Yosef D, Yogev L, Hauser R, et al. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999;14(7):1794-801.
110. Silber SJ: Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2000;15(11): 2278-2284.
111. Schlegel PN: Microsurgical techniques of epididymal and testicular sperm retrieval. *Atlas of The Urologic Clinics of North America* 1999; 7(1): 109-129.
112. Tournaye H, Liu J, Nagy PZ: Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod.* 1996;11: 127-130.
113. Gilbaugh JH: Intrauterine insemination. In Lipshultz LI and Howards SS(eds): *Infertility in the male.* Missouri, Mosby-Year Book, 1997, 3th ed.pp.439-449.
114. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Ünitesi Müdürü Prof. Dr. Onur Karabacak'la yapılan görüşmeden elde edilen veriler.
115. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, Van Steirteghem AC and Devroey P. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod.* 1997 Jan;12(1):80-6.
116. Ishikawa T, Fujioka H, Fujisawa M. Clinical and hormonal findings in testicular maturation arrest. *BJU Int* 2004;94:1314-6.
117. de Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:787-93.
118. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA. *WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male.* Cambridge, UK: Cambridge University Press;2000.
119. Schwarzer JU, Fiedler I.v, Hertwig G. Et al. Male factors determining the outcome of intracytoplasmic sperm injection with epididymal and testicular spermatozoa. *Andrologia* (2003) 35:220-226.
120. Lipshultz and Corriere, 1977. Lipshultz LI, Corriere Jr JN: Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol* 1977; 117:175-176.

121. Devroey P, Liu J, Nagy Z et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia.(1995) Hum Reprod(1995) 10: 1457-1460
122. Kahraman S, Ozgur S, Alatas C et al.(1996) Fertility with testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermic men. Hum Reprod., 11, 756-760.
123. Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M et al. (1997) Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermia. Urology, 49, 435-440.
124. Silber S, Nagy P, Devroey P, et al (1997). Distrubition of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. Hum Reprod., 12,45-77.
125. Ezeh U.I.O, Moore H.D.M and Cooke I.D. 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.
126. Ubaldi F, Nagy ZP, Rienzi L et al. Reproductive capacity of spermatozoa from men with testicular failure. Hum Reprod.,(1999)14,2796-2800.
127. 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 Nov;64(5):1043-5.
128. Merino G, Martínez-Chequer JC, Chan RG, Cuevas ML, Carranza-Lira S. Relationship between hormone levels and testicular biopsies of azoospermic men. Arch Androl. 1999 May-Jun;42(3):145-9.
129. Hauser R, Botchan A, Yogev L, Gamzu R. Probability of sperm detection in nonobstructive azoospermic men undergoing testicular sperm extraction procedures unrelated to clinical parameters. Arch Androl (2002)48:301-305.
130. Ezeh U.I.O, Taub NA, Moore H.D.M and Cooke I.D. Establishment of predictive variables with testicular sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod.(1999)14;4:1005-1012.
131. Ezeh U.I.O, Moore H.D and Cooke I.D., Correlation of testicular sperm extraction with morphological , biophysical and endocrine profiles in men with azoospermia due to primary gonadal failure.(1998) Hum Reprod. 13.,11:3066-3074.

132. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Bern O, Ron-El R 2001. Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's Syndrome. *Hum Reprod* 16:2616-2620.
133. Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, Raviv G, Barkai G, Dor J 2000 Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's Syndrome. *Fertil Steril* 74:925-929.
134. Vernaev V, Staessen C, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H 2004.. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's Syndrome patients? *Hum Reprod* 19:1135-1139.
135. Okada H, Goda K, Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I, Mio Y, Koshida M, Horie S. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*. 2005 Dec;84(6):1662-4.
136. Gorddon DL, Krmpotic E, Thomas W, Gandy HM, Paulsen CA. Pathologic testicular findings in Klinefelter's Syndrome. 47,XXY vs 46,XY-47,XXY. *Arch Intern Med* 1972;130:726-9.
137. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Kohn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C et al.(1996) Human Y chromosome azoospermia factors(AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum. Mol. Genet.*,5,933-943.
138. Reijo R, Alagappan R, Patrizio P and Page DC(1996) Severe oligospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet*,347, 1290-1293.
139. Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, Rozen S, Jaffe T, Straus D, Howatta O et al. (1995) Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nature Gen.*,10, 383-393.
140. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye Zi Veeck LL, Palermo GD and Schlegel PN(1998) AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod.*,13,2812-2815.
141. Martinez MC, Bernabe MJ, Gomez E, Ballesteros A, Landeras J, Glover G, Gil-Salom M, Remohi J and Pellicer A(2000) Screening for AZF deletion in a large series of severely impaired spermatogenesis patients. *J. Androl.*,21,651-655.

142. Tiepolo L, Zuffardi O (1976) Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum. Genet.*,34,119-124.
143. Choi JM, Chung P, Veeck L, Mielnik A, Palermo GD, Schlegel PN. AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2004 Feb;81(2):337-341.
144. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, Lenzi A, Foresta C. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):762-70. Epub 2007 Jan 9.
145. Samli H, Murat Samli M, Solak M. Natural transmission of AZFb Y-chromosomal microdeletion from father to his three sons. *Arch Androl.* 2006 Nov-Dec;52(6):423-6.
146. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye z, Veeck LL, Palermo GD et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic test. *Hum Reprod* 1998;13:2812-5.
147. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Prognostic value of Y deletion analysis. *Hum Reprod* 2001;16:1543-7.
148. Nap AW, Van Golde RJT, Tuerlings JHAM, De Sutter P, Pieters MHEC, Giltay JC, et al. Reproductive decisions of men with microdeletions of the Y chromosome: the role of genetic counselling. *Hum Reprod* 1999;14:2166-9.
149. Rucker GB, Mielnik A, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction. *J Urol* 1998;160:2068-71.