

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI



**VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN NON-OBSTRÜKTİF AZOSPERMİ NEDENİYLE  
MİKROSKOBİK TESTİKÜLER SPERM EKSTRAKSİYONU UYGULANAN  
HASTALARDA SPERM BULUNMASI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. SERKAN KARAMAZAK**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. M. BÜLENT SEMERCİ**

**İZMİR 2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yardımlarını benden esirgemeyen çok sevgili ve saygı değer hocalarım Prof. Dr. İbrahim Cüreklibatır'a, Prof. Dr. Oktay Nazlı'ya, Prof. Dr. M. Ceyhun Özyrut'a, Prof. Dr. Erdal Apaydın'a, Prof. Dr. Çağ Çal'a, Prof. Dr. A. Barış Altay'a, Doç. Dr. Burak Turna'ya, Doç. Dr. Adnan Şimşir'e ve tez hazırlığım süresince desteğini esirgemeyip bilgi ve deneyimlerini paylaşan danışman hocam ve ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. M. Bülent Semerci'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürem boyunca acı tatlı günlerimizin geçtiği uzmanlığını alan değerli arkadaş ve abilerime, şuan birlikte çalışmaktan zevk duyduğum çok sevgili asistan arkadaşlarıma ve özellikle tez hazırlığım süresince çok yardımını aldığım Dr.Tuncer Bahçeci'ye teşekkür ederim.

Tüm üroloji servisi, ameliyathane, taşkıma bölümü, poliklinik, sekreterlik ve hastane çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Zorlu eğitim süresince manevi olarak desteğini esirgemeyen, iyi günümde kötü günümde her zaman yanımda olan sevgili eşim Mübeccel Karamazak'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Serkan Karamazak

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.ÖZET .....                                                                            | v  |
| ABSTRACT .....                                                                          | vi |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                                                                  | 1  |
| 2.1 Genital Sistemin Gelişimi .....                                                     | 3  |
| 2.1.1 Erkek İç Genital Yapıların Gelişimi .....                                         | 3  |
| 2.1.2 Erkek Dış Genital Yapıların Gelişimi .....                                        | 4  |
| 2.2 Skrotal ve Testiküler Anatomi .....                                                 | 6  |
| 2.3 Erkek Üreme Sistemi Fizyolojisi .....                                               | 8  |
| 2.3.1 Hipotalamus-Hipofiz-Testis Aksı .....                                             | 8  |
| 2.3.2 Testis Fonksiyonları .....                                                        | 8  |
| 2.4 Spermatogenez .....                                                                 | 9  |
| 2.4.1 Spermatogenezin Endokrin Kontrolü .....                                           | 11 |
| 2.4.2 Spermatogenezde Genetik .....                                                     | 11 |
| 2.4.3 Spermatogenezde Çevresel ve Diğer Etkenler .....                                  | 12 |
| 2.5 İnfertilite Hastasında Genel Değerlendirme .....                                    | 12 |
| 2.5.1 Anamnez .....                                                                     | 12 |
| 2.5.2 Fizik Muayene .....                                                               | 15 |
| 2.5.3 Semen Analizi .....                                                               | 15 |
| 2.5.4 Hormonal Değerlendirme .....                                                      | 16 |
| 2.5.5 Genetik Araştırma .....                                                           | 18 |
| 2.6 Yardımcı Üreme Teknikleri .....                                                     | 19 |
| 2.6.1 Artifisyonel İntrauterin İnseminasyon (IUI) .....                                 | 19 |
| 2.6.2 İn Vitro Fertilizasyon (IVF) ve İntra-Sitoplazmik Sperm<br>İnjesiyonu(ICSI) ..... | 20 |
| 2.7 Mikro-TESE Teknik .....                                                             | 21 |
| 2.8 Testis Biyopsilerinin Değerlendirilmesi .....                                       | 21 |
| 2.8.1 Biyopsi Örneğinin Alınması ve Hazırlanışı .....                                   | 22 |
| 2.8.2 Histopatolojik Değerlendirme .....                                                | 22 |

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 3.GİRİŞ ve AMAÇ.....                                 | 24 |
| 4.GEREÇ VE YÖNTEM.....                               | 26 |
| 4.1 Mikro-TESE.....                                  | 27 |
| 4.2 Spermatozoanın elde edilmesi ve izolasyonu ..... | 27 |
| 4.3 Biyopsi materyalinin hazırlanması.....           | 27 |
| 4.4 İstatiksel Analiz.....                           | 28 |
| 5.BULGULAR .....                                     | 29 |
| 6.TARTIŞMA .....                                     | 38 |
| 7.SONUÇ .....                                        | 43 |
| 8.KAYNAKLAR .....                                    | 44 |

## 1.ÖZET

Çalışmamızdaki amaç non-obstrüktif azospermi nedeniyle mikro-TESE uygulanan hastalarda erkek vücut kitle indeksinin TESE’ de sperm bulma başarısına etkisinin olup olmadığını, ayrıca anamnez, fizik muayene,hormomonal değerlendirme ve patoloji sonuçlarından elde edilen bilgilerle preopreatif bulguların sperm bulma ile ilişkisini araştırmaktır.Bu nedenle 282 non-obstrüktif azospermisi(NOA) olan infertil hasta grubunun dosyaları retrospektif olarak incelendi.Çalışmaya normal karyotipte olan ve Y mikrolelesyonu olmayan hastalar dahil edildi.Vücut Kitle İndeksi hesaplanarak hastalar gruplara ayrıldı.Anamnez,fizik muayene,hormonal parametreleri ve patoloji sonuçları incelendi.Ki-kare ve logistik regresyon analizleri uygulanarak preoperatif bulguların sperm bulma ile ilişkisi araştırıldı.282 hastanın mikro-TESE sonrası sperm bulunma oranı %41.1 olarak saptandı.Çalışma sonunda normal(VKİ<25),fazla kilolu(VKİ:25-29.9) ve obez(VKİ≥30) hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında sperm bulma oranları arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır.Serum Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve Luteinize Edici Hormon(LH) düzeylerinin( $p<0.001$ ),testis hacminin( $p:0.002$ ) ve patolojinin( $p<0.001$ ) sperm bulma ile anlamlı ilişkisi olduğu saptandı.Anlamlı olduğu saptanan FSH, LH ve testis hacmi için optimum duyarlılık ve özgüllükte cut-off değerleri belirlendi.FSH için 8.65 mIU/ml,LH için 12.95 mIU/ml ve testis hacmi için 15.5 ml olarak saptandı.Bu üç parametre için yapılan logistik regresyon analizi sonrası ile FSH’nin cut-off değerinin altında üstündündekilere kıyasla TESE’de sperm bulma ihtimali 2.7 artarken LH için ihtimal 3 kat artmaktadır.Sonuç olarak,sperm bulma başarısına etkisini incelediğimiz vücut kitle indeksi(VKİ)’nin sperm bulma ile ilişkisi saptanamazken, FSH,LH,testis hacmi ve testis histopatolojisinin sperm bulma başarısı ile anlamlı ilişki içinde olduğu bulunmuştur.

## **ABSTRACT**

### **The effect of body mass index on sperm retrieval in microsurgical sperm extraction in the patients with non obstructive azoospermia**

In our study, our aim is to evaluate the effect of body mass index(BMI) on sperm retrieval rates in microsurgical sperm extraction(MicroTESE) in the patients with non obstructive azoospermia(NOA) and to compare them with the preoperative findings obtained from medical history, physical examination and hormonal evaluation. The data of 282 infertile patients with NOA were analysed retrospectively. The patients with normal karyotype and no Y microdeletions were enrolled. The patients were classified according to their BMI scores and the medical history, physical examination and hormonal parameters were evaluated. The overall data was processed statistically with chi square and logistic regression analysis and the relation of preoperative findings and sperm retrieval rates was investigated. The sperm retrieval rate of 282 patients after microTESE was found as 41.1 %. There was no statistically significant difference in sperm retrieval rates among the subgroups classified according to BMI (  $bmi < 25$ ,  $bmi : 25-29.9$  and  $bmi \geq 30$ ). FSH and LH levels and the mean testicular volume and pathologic findings were significantly correlated with sperm retrieval rates. The optimal sensitive and specific cut off values for FSH, LH and testicular volume were determined as 8.65 mIU/ml, 12.95 mIU/ml and 15.5 ml. After logistic regression analysis for these parameters, the sperm retrieval rate was increased by 2.7 fold for FSH and 3 fold for LH compared according to cutoff values. Finally significant relation was determined with sperm retrieval rates and FSH, LH and testicular volumes but no statistically significant difference was found in sperm retrieval rates among the BMI groups.

## 2.GENEL BİLGİLER

İnfertilite tanımı Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre“ Son 1 yıllık zaman dilimi içerisinde herhangi bir gebelikten korunma yöntemi kullanmaksızın cinsel birleşme olduğu halde spontan olarak gebelik olmaması durumu “ olarak tanımlanır (1).Normal bir çiftin bir ay içerisinde gebe kalma şansları yaklaşık olarak %25, altı ay içerisinde %75 ve bir yıl içerisinde ise %90’dır.Çiftlerin yaklaşık olarak %15 inde herhangi bir tıbbi desteğe gereksinim duymadan gebelik elde edebilmektedirler(2).Bu bilgiye dayanarak infertilite açısından değerlendirme için 12 aylık korunmasız cinsel ilişkinin beklenmesi en yaygın görüştür.

WHO’nun yaptığı bir çalışmada kadın ve erkeklerin yaklaşık eşit oranda (Kadın: %47, Erkek: %45) fonksiyonel üreme anormalliğine sahip olduğu kadınların % 16’sında over yetmezliği ve erkeklerin % 6’sında azoospermi gibi fertilitiyi ciddi şekilde etkileyen tanılarının bulunduğu saptanmıştır (3).Olguların % 20’sinde erkek tek başına sorumlu bulunurken,% 30-40’ında kadın,geri kalan kısımda hem erkek hem kadın faktörüne eşlik eden bir patoloji mevcuttur. Dolayısıyla,infertil çiftlerin yarısından fazlasında bir erkek faktörü söz konusudur(1).

İnfertiliteyle başvuran çiftlerin incelenmesinde başlangıç olarak erkek partner değerlendirilmelidir;erkeğin öncelikli olarak araştırılması kolay,ucuz ve çabuk sonuçlanabilir olduğundan avantajlıdır.İnfertilitede eğer erkeğe ait bir problem söz konusu ise, bu sıklıkla sperm parametrelerinde bir bozulma ile ortaya çıkar.Oysa sperm değerleri normal olsa da cinsel fonksiyon bozuklukları ya da penil deformiteler gibi sorunlar da infertilite nedeni olabilir.Ortadan kaldırılması ile sağlıklı gebeliklerin elde edilebileceği birçok çevresel faktör, değişik mekanizmalarla spermatozoanın kapasitasyonunu ve neticede oosit ile etkileşimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Olguların yaklaşık olarak %30-40 ında erkek infertilitesine sebep olabilecek herhangi bir etmen bulunmamaktadır ve buna idiopatik erkek infertilitesi denilmektedir.(4) Erkek infertilitesine sebep olabilecek faktörler Tablo 1’de verilmiştir.Tam değerlendirilmesi neticesinde, düzeltilemeyecek bir patolojiye sahip olduğunun anlaşılması,erkeğin gereksiz ve stres yaratacak uzun tedavi protokolleri içerisine girmesini önler.Böyle çiftler ejakülat spermi ya da epididim veya testislerden elde edilecek spermlerin, in vitro fertilizasyon (IVF) / intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI)’nda kullanılması ile çocuk sahibi olabilirler.Bütün

bunlara ek olarak,altta yatan nedenin genetik olduğunun bilinmesi,doğacak çocuğun maruz kalabileceği anomaliler hakkında ailenin önceden bilgilendirilmesi bakımından son derece önem taşır.Diğer yandan, sağlıklı bir gebeliğin başarılabilmesi için optimal değerlendirme protokolü içerisinde erkek faktörünün normal bulunmasının yanı sıra kadında ovulasyon durumu,tubaların açıklığı ve fonksiyonel durumu,uterus kavitesinin durumu ile servikal faktörlerin de ortaya konmuş olması gerekir(5,6)

Tablo 1: Erkek infertilitesi nedenleri ve ilişkili faktörler

| TANI                                    | ORAN    |
|-----------------------------------------|---------|
| Tümü                                    | % 100   |
| Bilinen infertilite sebepleri           | % 42,6  |
| <i>İnmemiş testis</i>                   | % 8,4   |
| <i>Varikozel</i>                        | % 14,8  |
| <i>Sperm otoantibodyler</i>             | % 3,9   |
| <i>Testis tümörü</i>                    | % 1,2   |
| <i>Diğer</i>                            | % 5     |
| İdiyopatik İnfertilite                  | % 30    |
| Hipogonadizm                            | % 10,1  |
| <i>Klinefelter Sendromu (47,XXY)</i>    | % 2,6   |
| <i>XX, erkek</i>                        | % 0,1   |
| <i>Primer hipogonadizm</i>              | % 2,3   |
| <i>Sekonder hipogonadizm</i>            | % 1,6   |
| <i>Kallmann Sendromu</i>                | % 0,3   |
| <i>İdyopatik hipogonadizm</i>           | % 0,4   |
| <i>Hipofiz cerrahisi sonrası rezidü</i> | < % 0,1 |
| <i>Geç başlangıçlı hipogonadizm</i>     | % 2,2   |
| <i>Gecikmiş doğal puberte</i>           | % 1,4   |
| <i>Diğer</i>                            | % 0,8   |
| Genel/Sistemik Hastalık                 | % 2,2   |
| Maligniteye bağlı kriyoprezervasyon     | % 7,8   |
| <i>Testis tümörü</i>                    | % 5     |
| <i>Lenfoma</i>                          | % 1,5   |
| <i>Lösemi</i>                           | % 0,7   |
| <i>Sarkom</i>                           | % 0,6   |
| Ejakülasyon ve ereksiyon bozukluğu      | % 2,4   |
| Obstrüksiyon                            | % 2,2   |
| <i>Vazektomi</i>                        | % 0,9   |
| <i>Kistik Fibrozis</i>                  | % 0,5   |
| <i>Diğer</i>                            | % 0,8   |



## 2.1 Genital Sistemin Gelişimi

Genital organların gelişimi genetik programlanma, hücre farklılaşması, hormonal uyarı, enzimatik aktivite ve dokunun yeniden yapılanmasını içeren karmaşık bir süreçtir. Embriyo'nun cinsiyeti fertilizasyon esnasında, ovumdan gelen X kromozomu, sperminden gelen X veya Y kromozomunun birleşmesi ile belirlenir. Genetik seks, gonadal seks belirler. Gonadal seks de daha sonra sırasıyla internal duktal sistem ve dış genitallerin uygun bir şekilde dönüşümünü sağlar. Ancak, genetik seks fertilizasyonda belirlenmesine rağmen, embriyonun erkek veya dişi morfolojik özellikleri yedinci haftaya kadar gelişmeye başlamaz (7).

Gonadlar (testisler ve overler) üç embriyoner kaynaktan köken alır; Mezotelyum (posterior abdominal duvarı döşeyen mezodermal epitel), mezenşim (mezotelyum altındaki embriyonik bağ dokusu), primordial germ hücreleri. Dördüncü haftanın başlarında, "yolc sac" in endodermal hücreleri arasında büyük ve sferik olarak primitif seks hücreleri (primordial germ hücreleri) görünür hale gelir. Beşinci haftada mezonefrozun ventromedial kesimindeki mezoderm kalınlaşmaya başlar. Altında kalan mezenşimin proliferasyonu bir şişkinlik – genital kabartı – oluşur. Bu esnada "yolc sac" in arka duvarındaki primordial germ hücreleri dorsal mezenter boyunca genital kabartının içine göç ederler. Embriyo katlanırken "yolc sac" in dorsal kısmı da embriyonun içine katılır. Altıncı haftada genital kabartıdan uzanan parmaklı epitelyal kordlar (primer seks kordları) alttaki mezenşim içine doğru büyüyerek primordial germ hücreleri ile birleşir. Bu safhaya kadar gonadlar morfolojik olarak indifferansiyedir ve dışta korteks, içte medulla kısmı vardır. Bu sırada hem erkek, hem de dişi embriyolarda mezonefrik kanalların lateralinde paramezonefrik (Müller) kanal adı verilen yeni bir çift kanal gelişmeye başlar. Kalınlaşmış kölomik epitelin invaginasyonundan oluşan bu kanalların kaudal uçları yapışarak ürogenital sinüsle birleşir. Kranial uçları ise çölomik boşluğa (gelecekteki periton) açılır (7).

### 2.1.1 Erkek İç Genital Yapıların Gelişimi

SRY ("Y" kromozomunun seks belirleyici bölgesi)'nin etkisiyle primitif seks kordlarının medüller bölgesindeki hücreler Sertoli hücrelerine farklılaşmaya başlarken kortikal bölgedeki hücreler dejenerer olurlar. Seks kord hücreleri sadece SRY proteini varlığında Sertoli hücrelerine farklılaşırlar; aksi takdirde seks kordları ovaryan foliküllere farklılaşırlar. Yedinci haftada, farklılaşan Sertoli hücreleri testis kordlarını oluşturmak üzere organize olurlar. Germ

hücreleri ile ilişki içindeki bu kordlar pubertede seminifer tübülleri oluşturacaklardır. Seminifer tübüllerin distalindeki testis kordları da bir lümen geliştirerek bir takım ince duvarlı kanallara dönüşerek rete testis'i oluştururlar. Gelişen gonadın medialinde, rete testisin tübülleri mezonefrik kanaldan gelişen 5-12 adet duktuli efferentes ile birleşirler. Vaz deferens de mezonefrik kanaldan gelişir. Bu esnada, testis yuvarlak hale gelmeye başlar ve etrafındaki mezonefroza ilişkisi azalır. Testis geliştikçe, dejenere olan kortikal seks kordları tunika albuginea adını alan ve giderek kalınlaşan bir bağ dokusu tabakası kölomik (periton) epitelyumdan ayrılır. Tunika albugineanın gelişmesi fetustaki testiküler gelişmenin karakteristik ve tanısal bir özelliğidir. Giderek büyüyen testis, mezorşium adı verilen kendi mezenterine asılı hale gelir. SRY nin etkisiyle farklılaşıp, gelişen Sertoli hücreleri MIF (Müllerian- Inhibiting Factor) adı verilen bir glikoprotein hormon salgılamaya başlar. MIF, 8 ila 10. haftalar arasında paramezonefrik (Müller) kanalların hızla gerilemesine yol açar. Erişkin erkekte Müller kanalı artıkları appendiks testis ve prostatik utrikul olarak görülebilir. Dişi embriyolarda MIF olmadığı için müler kanalları gerileme göstermez. Genital kabartının mezenşimal hücrelerinden 9. ve 10. haftalarda SRY proteinine yanıt olarak Leydig hücreleri gelişir. Bu endokrin hücreler testosteron üretirler. Gelişimin erken evrelerinde testosteron üretimi plasental koryonik gonadotropin tarafından kontrol edilirken, ilerleyen aşamada pitüiter gonadotropinler kontrolü ele alır. Leydig hücrelerinin testosteron salgılaması mezonefrik kanalların vaz deferense dönüşmesini uyarır. Duktuli efferenteslerin rete testisle birleşmesi 9. haftada başlayıp 3. aya kadar sürer. Seminal veziküller distal mezonefrik kanallardan gelişirken, prostat ve bulboüretral glandlar ürogenital sinüsten gelişir. Veziküla seminalisler 10. haftada filizlenme gösterirler. Prostat da aynı esnada pelvik üretradan endodermal tomurcuklanmalar şeklinde gelişmeye başlar. Prostatın gelişimi testosteronun 5 $\alpha$ - redüktaz tarafından dihidrotestosterona dönüştürülmesine bağlı olarak etrafındaki mezenşim tarafından uyarılır. Prostatik tomurcuklanmalar başlangıçta 5 bağımsız solid prostatik kordlar şeklindedir. Bu kordlarda 11. haftada lümen ve glandüler asini gelişir; 13. haftada ise testosteron seviyesinin artması ile birlikte sekretuar aktivitesi başlar. Prostatın gelişimi, androjenlerin etkisi altında, mezenşim-epitel etkileşimine bağlıdır (7,8).

### **2.1.2 Erkek Dış Genital Yapıların Gelişimi**

Dış genitallerin gelişimi 7. haftaya kadar her iki cinsten de benzerdir. Ayırıcı cinsel özellikler 9. haftada görülmeye başlar, ancak dış genitaller 12. haftaya kadar tam olarak

farklılaşmazlar.Dördüncü haftadan 7.haftanın başına kadar dış genitaller indifferansiyedir. Dördüncü haftanın başında,her iki cinste de kloakal membranın kranial ucunda proliferen olan mezenşim,bir genital tüberkül oluşturur.Hemen akabinde,kloakal membranın her iki yanında labioskrotal kabartılar ve ürogenital katlantılar gelişir.Genital tüberkül uzayarak bir fallus oluşturur.Glans klitoris ve glans penisin primordiumu bir koroner sulkus ile fallusun gövdesinden ayırt edilebilir.Erkek ve dişi embriyolarda dış genitallerin görünümü 12.haftaya kadar birbirine benzerdir.İndifferansiye dış genitallerin erkekleşmesi fötal testislerin ürettiği testosteron tarafından indüklenir.Fallus penisi oluşturmak üzere büyüyüp uzarken, ürogenital katlantılar penisin ventral yüzünde üretral oluğun lateral duvarlarını oluşturur.Bu oluk,ürogenital sinüsün fallik kısmından uzanan endodermal hücrelerin proliferasyonu ile (üretral plate) kaplanmıştır.Ürogenital katlantılar spongios üretrayı oluşturmak üzere penisin ventral yüzeyi boyunca birbirleriyle birleşirler.Yüzey ektodermi penisin orta hattında birleşerek penil rafe'yi oluşturur ve spongios üretrayı penisin içine alır.Endodermal kökenli üretral katlantıların birbirleriyle orta hatta olan birleşmeleri glans düzeyine ulaşmadan önce durursa ventralde yüzey ektodermi de bu yapıların üzerini örtecek şekilde gelişemez,yani ventral yüzde prepişyum ve frenulum gelişmez.Spongios uretra ve frenulumun gelişimi tamamlandığında glans penisin ucundan başlayıp içeri doğru ilerleyen ektodermal hücreler spongios uretra ile birleştiğinde,distal uretra ve eksternal üretral meatusun da gelişimi tamamlanmış olur.Onikinci haftada glans penisin çevresindeki ektoderimde içeri doğru dairesel bir ilerleme başlar ve durduğunda prepişyumu oluşturur.Korpus kavernozum ve korpus spongiosumlar fallus içindeki mezenşimden gelişirler.Labioskrotal kabartılar skrotumu oluşturmak için birbirlerine doğru büyüyerek birleşirler.Bu katlantıların birleşme hattı skrotal raphe olarak görülür.Fötal gelişim esnasında testisler 10.toraksik seviyedeki pozisyonlarından aşağı doğru inerler.Gonadların başlangıçtaki inişleri gubernakulumla bağlıdır.Testisler üçüncü aydan sonra internal inguinal halka seviyesine iner ve 7 ile 9.aylar arasında skrotuma inişlerini tamamlarlar.Testiküler iniş;testislerin büyümesi ve mezonefrik böbreklerin atrofisinin karın arka duvarı boyunca testislerin hareketine olanak sağlaması, MIF etkisiyle paramezonefrik kanalların atrofisi ve bunun testislerin transabdominal olarak internal inguinal halkaya hareketini sağlaması,prosesus vaginalisin büyüyerek inguinal kanal içinden skrotuma doğru testise kılavuzluk etmesi ile ilişkilidir.Testisler 26.hafada retroperitoneal olarak karın arka duvarından internal inguinal halka seviyesine inmiştir.Bu iniş ve pozisyon değişikliği relatif bir iniştir ve daha ziyade abdomenin kranial kısmının kaudal kısmından daha

fazla büyümesine bağlıdır. Testislerin inguinal kanalların içinden geçerek skrotuma inişleri fetal testislerin ürettiği androjenlerin kontrolü altında gerçekleşmektedir. Testisin inguinal kanaldan geçişi esnasında gubernakulumun kılavuzluğu yanında, karın içi basıncındaki artışlarında katkısı olmaktadır. Testislerin inguinal kanallardan skrotuma inişleri 26. haftada başlamakta, 2 veya 3 gün sürmektedir. Testis skrotuma indikten sonra inguinal kanal spermatik kordun etrafında kontrakte olmaktadır. Doğumdan sonraki ilk üç ay içinde inmemiş testislerin çoğu skrotuma inebilmektedir. Bir yaşından sonra spontan iniş olmamaktadır (7,8).

## **2.2 Skrotal ve Testiküler Anatomi**

Skrotum cildi pigmente, kıllı, yağdan yoksun, zengin yağ ve ter bezleri içeren bir dokudur. Dartosa bağlı olarak transvers seyir gösteren rugaları bulunan bir dokudur. Orta hatta raphe hattı olarak adlandırılan ve dış meatustan başlayarak anüse kadar devamlılık gösteren genital tüberkülün birleşme hattını belirten koyu renkli pigmente bir çizgi bulunmaktadır. Raphe hattının altında skrotum ortada bir septum ile ikiye ayrılmaktadır. Skrotum derisi altında dartos kası bulunur. Bunun da altında karın duvarından, testislerin inmesi sırasında birlikte gelen 3 adet fasya tabakası yer alır. Bunların da altında tunika vajinalis'in parietal yaprağı vardır. Skrotum, konnektif dokudan oluşan bir septum ile iki kompartımana ayrılmıştır. Skrotum sadece testisleri içerisinde taşımakla kalmaz, kasılıp-gevşemesiyle testislerin belirli bir ısıda kalmasını da sağlarlar. Normalde testisler vücut ısısından 2-3 °C daha soğuk ortamda bulunurlar. Skrotumun arterleri ise femoral, internal pudental ve inferior epigastrik arterlerden kaynaklanır. Venleri ise arterlere eşlik eder. Lenf damarları ise yüzeysel inguinal ve subinguinal lenf nodlarına drene olur.

Testisler, 15-25 ml volümde, 4.5-5.1 cm uzunluğunda bir çift oval organ olup, skrotum içerisinde yerleşmişlerdir. Parankimi dıştan tunika albuginea adı verilen bir kapsül ile çevrelenmiştir. Bunun altında testis dokusuna ait subkapsüler damar ağı tunika vaskulosa bulunur. En dışını ise tunika vajinalis'in viseral yaprağı sarar. Tunika albuginea esasen kollagen liflerden oluşmuştur, aralarında düz kas lifleri bulunur. Elastisitesi yoktur. Yapısında bulunan düz kas liflerinin kasılması ve gevşemesi testisin kan dolaşımını etkiler, çünkü testisin arterleri kapsülü oblik olarak geçerler. Testislerin kan dolaşımı böbreklerin kan dolaşımı ile yakın ilişki içindedir, çünkü her iki organın embriyolojik orijinleri aynıdır. Testislerin arterleri olan internal spermatik arter aortadan renal arterlerinin çıktığı yerin hemen altından kaynaklanır.

Spermatik kordonun içinde ilerleyerek testise ulaşır.Bu arada internal iliak arterlerden gelen vaz deferens'in arterleri ile de anastomoz yapar.Testis ve epididimin arter beslenmesi 3 kaynaktan gelir;internal spermatik arter,deferensiyal arter ve eksternal spermatik (kremasterik) arter.Spermatik kordon içerisinde olguların %50'sinde bir, %30'unda 2 ve %20'sinde ise 3 adet arter bulunur.Testisleri drene eden venler,skrotum içinde plexus pampiniformisi oluşturur.Spermatik kordon içerisinde yukarı çıkarak,inguinal kanalın iç halkası hizasında spermatik ven adını alarak sağda renal venin hemen altında vena kavaya, sol da ise renal vene açılırlar.Bu plexus içerisinde arter ve venlerin birbirleriyle çok yakın ilişki içerisinde bulunmaları,aralarında hem ısı hem de küçük moleküllerin karşılıklı değişimine olanak verir.Çünkü zaman zaman arter ve venleri birbirlerinden sadece ince damar duvarları ayırır.Örneğin burada testosteron venden artere, pasif diffüzyon ile geçmektedir.Benzer şekilde, arter ve ven arasında ısı aktarımının olması testise gelen kanın,normal vücut ısısından 2-4°C daha düşük olmasını sağlar.Eğer bu ısı farkı kaybolursa,örneğin inmemiş testis ve varikoselde olduğu gibi,testis fonksiyonları da bozulabilir.Testisin lenfatikleri lomber lenf nodlarına ve buradan da mediastinal lenf nodlarına drene olur.Testis parankimi, mediastinumdan kapsüle doğru uzanan septalarla 200-250 adet lobüle ayrılmıştır.Her bir lobül içerisinde ise 1-3 adet seminifer tubül bulunur.Seminifer tubüller,içerisinde sperm hücrelerinin geliştiği ortalama her biri 60 cm uzunluğunda borucuklardır.Toplam 600-1200 tubülün tamamının uzunluğu yaklaşık 250 m'dir.Seminifer tubüllerin konnektif ve elastik dokudan oluşan bir bazal membranı bulunur.Bunun üzerine Sertoli hücreleri ve spermatojenik hücreler otururlar.Seminifer tubüller arasındaki stroma konnektif dokudan oluşmuştur ve içinde interstisiyel Leydig hücreleri yer alır.Duvarında gelişen germ hücreleri olgunlaşıp, spermatozoa haline geldiklerinde,bu borucukların lümenine dökülürler.Spermatozoa daha sonra lümen içerisinde ilerleyerek, yoluna devam eder.Seminifer tubüller mediastinumda birleşerek rete testisi oluştururlar.Burada birleşen seminifer tubüller 15-20 adet efferent duktus halinde testisi terk ederek epididime gelirler(4).

## 2.3 Erkek Üreme Sistemi Fizyolojisi

### 2.3.1 *Hipotalamus-Hipofiz-Testis Aksı*

Erkek üreme fonksiyonu,hipotalamus,hipofiz ve testisler tarafından kontrol edilmektedir. Kısaca değeriendirilecek olursak,hipotalamo-hipofizer şant ile hipofiz kan damarlarının yaptığı portal sistem içine hipotalamustan Gonadotropin Uyarıcı Hormon (GnRH) salınır.Ön hipofiz bezi gonadotropin salınımı için özelleşmiş olan ve GnRH tarafından uyarılan gonadotroplar içermektedir.Bu hücreler tarafından salınan Luteinize Edici Hormon (LH) ve Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) kan dolaşımı ile testise iletilir.GnRH' a ilave olarak,aktivinin hipofizdeki lokal üretimi ile de FSH sekresyonu stimüle edilir.FSH Sertoli hücrelerini uyararak seminifer tübül epitelinde spermatogenezi başlatırken,LH intertisyumdaki Leydig hücrelerini uyararak testosteron üretimini sağlar.Testosteron sekresyonu ve sperm üretim hızı testis ile üst reproduktif aks arasında negatif feed-back ilişkiiyi sağlayan bir ağ tarafından çok iyi bir şekilde düzenlenmiştir.Testosteron ve metaboliti olan östradiol GnRH ve Gonadotropin salınımını baskılayıcı rol oynarlar.Ayrıca esas olarak Sertoli hücrelerinden sekrete edilen inhibin de gonadotroplarda FSH salınımını baskılar.Primer olarak Sertoli hücrelerinden salınan bir glikoprotein olan inhibin formu,inhibin B olarak adlandırılır.Inhibin, FSH' ın  $\beta$  subünitini kodlayan genlerin transkripsiyonunu inhibe ederek, gonadotroplarda FSH sekresyonunu engeller(9,10,11).

### 2.3.2 *Testis Fonksiyonları*

Testisler erkek üreme fizyolojisinde ekzokrin ve endokrin fonksiyonları ile etkin olan bir çift organdır. Hipotalamo – hipofizer aks yolu ile fonksiyonları regüle edilen testislerde ekzokrin fonksiyon ile spermatogenez,endokrin fonksiyon ile testosteron sentezi yapılır.

Testisin ekzokrin fonksiyonu; seminifer tübüllerde sperm hücresinin oluşmasıdır.FSH'nın kontrolü altında olan bu fonksiyonda etkin olan hücreler sertoli hücreleri ve germ hücreleridir.Sertoli hücreleri seminifer tübül bazal membranı üzerine oturmuş ve lümene doğru uzanan kompleks sitoplazmalı hücrelerdir.Vücudun en kuvvetli hücreler arası bariyeri ile kendi aralarında bağlantılı olan Sertoli hücreleri seminifer tübülü, bazal ve luminal olarak iki kısma ayırmaktadır.Bu anatomik özellik spermatogenezisin kan dolaşımından ayrılmasını sağlayan kan-testis bariyerini oluşturmaktadır.FSH'a afinitesi fazla olan Sertoli hücreleri,FSH

etkisi ile androjen bağlayıcı protein (ABP) sentez ederek,seminifer tübül lümenine bu proteini salgılar.ABP,seminifer tübülde testosteronu bağlayarak,kan testosteronundan 20-50 kat daha fazla intratestiküler testoteron seviyesi sağlamaktadır.Ayrıca FSH etkisiyle Sertoli hücreleri,transferin,serüloplazmin,laktat ve bir dizi büyüme hormonu ile spermatogenezde rol oynamaktadır.Spermatidlerden spermatozoa oluşumu sırasında ise golgi aparatusundan akrozom,sentriollerden flagellum oluşumu gibi bazı süreçler meydana gelmektedir.

Testisin endokrin fonksiyonu; LH etkisiyle Leydig hücrelerinde, pregnanolondan testosteron sentez edilmesidir.Günde yaklaşık olarak 5 gram sentez edilen testosteron pulsatil olarak salgılanmaktadır.Ancak bu pulsatil salınım yavaş metabolik klirens ve sekresyon amplütütündeki değişkenlik nedeniyle sadece gonadal venlerde belirlenebilmektedir.Sentez edilen testosteronun %98'i seks-hormone-binding globulin (SHBG) ve albümine bağlı geriye kalan %2'lik kısmı serbest olarak bulunur.Biyolojik aktif testosteronun serbest testosteron olduğunun bilinmesine rağmen,son zamanlarda bağlı testosteronun da dokulara penetre olma özelliğinin olduğu ve biyolojik etkinlik gösterebildiği bildirilmektedir.Leydig hücrelerinde sentez edilen testosteron, 5-alfa redüktaz enzimi ile DHT ve aromataz enzimi ile östradiole dönüşmektedir.Bu iki aktif metabolitten DHT,testosteronun periferik doku etkisini göstermesinde etkin olmaktadır.Ancak testis ve iskelet kasında testosteronun etkili olması için DHT'na dönüşümü gerekli değildir.Testisin endokrin fonksiyon olarak kabul edilecek diğer iki salgısı inhibin ve aktivindir.Sertoli hücrelerinde sentezlenen inhibin negatif feed-back yoluyla FSH salınımını baskılamaktadır.Aktivin, FSH salınımını aktive etmektedir.Testis dışında başka dokularda da salgılandığı belirlenmiş olan aktivinin vücuttaki pek çok büyüme olayında regülatör olduğu bildirilmektedir (12).

## **2.4 Spermatogenez**

İnsan vücudundaki en karışık hücresel farklılaşma olaylardan birisi olan spermatogenez, spermatogoniumdan olgun spermiumun geliştiği bir süreçtir.İnsanlarda tüm spermatojenik süreç yaklaşık olarak 64 gün sürer.Olgun spermatozoanın ejakülatta görülmesi ise 74 gün alır. Spematogenez,testiste seminifer tübüllerde meydana gelir.Bu bölgede,Sertoli hücreleri ve spermatogoniumlar olmak üzere iki tip hücre vardır.Vitellus kesesinin duvarında gelişen endodermal kökenli germ hücreleri,embriyonik hayatta testise göç ederek seminifer tübüllere yerleşir ve spermatogonium adını alırlar.Puberte öncesinde seminifer epitelin çok

büyük bir kısmını Sertoli hücresi oluşturur. Spermatogoniumların gelişimi, hipofizden salgılanan gonadotropinlerin etkisiyle puberteden hemen önce başlar, yaşam boyu devam eder ve seminifer epitelyumdaki çoğunluğu ele geçirir. Yetişkinde spermatogoniumların Sertoli hücrelerine oranı yaklaşık 13:1 dir. Spermatogoniumlar, sertoli hücreleri tarafından oluşturulan bazal kompartmanda yer alırken, primer ve sekonder spermatositler, spermatidler ve spermiumlar ise adluminal kompartmanda yer alır. Spermatogenez; spermatogonial, spermatosit ve spermatid olmak üzere 3 ayrı fazda incelenir (13,14,15).

- Spermatogonial Faz (Spermatositogenez)

Seminifer tübül bazal membranı üzerinde oturan spermatogoniumlar, küçük diploid germ hücreleridir, puberteye kadar bölünmezler. Pubertede spermatositogenez başlar, spermatogoniumlar mitoz bölünmeyle çoğalarak, yerlerine yeni gelecek spermatogoniumları ve en nihayetinde primer spermatositleri oluşturur. Spermatogoniumlar ışık mikroskopik incelemede nükleuslarının belirgin koyu görünümüleriyle ayırt edilir. Sitoplazmada nükleus çevresinde yerleşen ve  $6\mu$  çapında olan Lubarsch kristaloidleri bulunur (15,16,17,18).

- Spermatosit Fazı (Mayoz Bölünme)

Primer spermatositler oluşuktan kısa bir süre sonra (preleptoten aşamada) bazal kompartmandan adlüminal kompartmana göç ederler. Bu hücreler mayoz başlamadan önce DNA'larını replike ederler. Böylece her bir primer spermatosit diploid kromozoma ve  $2n$  miktarda DNA'ya sahip olur. Ardı ardına gelen iki mayoz bölünme, hem kromozom sayısında, hem de DNA miktarında azalma ile sonuçlanır. İkinci mayoz bölünme ile her bir sekonder spermatositten,  $n$  (haploid) miktarda DNA'ya ve aynı miktarda kromozoma sahip iki adet spermatid meydana gelir (14,15,16,17,18).

- Spermatid Fazı (Spermiogenez)

Spermatidler  $8\mu$  çapında, küçük yuvarlak haploid hücrelerdir. Tek bir açık Tip A spermatogoniumdan meydana gelen bütün spermatidler, hücreler arası köprülerle birbirlerine bağlıdır. Bir spermatid oluşuktan sonra, bir daha bölünme olmaz. Haploid spermatidler, olgun spermiumu meydana getirecek olan ve spermiogenez olarak adlandırılan bir farklılaşma sürecine girerler. Transformasyonun gerçekleştiği bu süreçte, nükleus



karakteristik şeklini alır,artık sitoplazma elimine edilir,akrozom ve kuyruk gelişir.İnsanlarda bu aşama yaklaşık 16-22 gün sürer.Yoğun bir yeniden yapılanma süreci olan spermiogenez, dört dönemden oluşur.Bu aşamalar, spermatidler sertoli hücresinin plazma membranına özelleşmiş bağlantılarla bağliyklen gerçekleşir(14,15,16,17,18).

#### **2.4.1 *Spermatogenezin Endokrin Kontrolü***

Hipofizden salgılanan gonadotropinler olan FSH ve LH spermatogenezin esas düzenleyicileridir.LH, Leydig hücrelerini testosteron sentezlemesi için uyarır.Testosteronun testiste dolaşımdakinin en az 200 katı kadar bulunması,spermatogenik hücrelerin çoğalması ve farklılaşması için gereklidir.FSH ve testosteron normal spermatogenez için yaşamsal önem taşır.Germ hücreleri FSH ve testosteron reseptörleri içermediklerinden,bunların esas etki alanı Sertoli hücreleridir.FSH'un spermatogonial proliferasyonu uyarıcı etkisi sayesinde, Sertoli hücreleri spermatogenezde primer düzenleyici olarak rol oynarlar.Testosteron, sertoli hücrelerinin spermatidlere yapışmasını,dolayısıyla spermiogenezi indükler,ayrıca peritübüler hücreleri de etkiler.Hem FSH hem de testosteronun,germ hücre apoptozisini Sertoli hücreleri aracılığıyla indirekt olarak baskıladığı gösterilmiştir.Seminifer epitelin hormonal uyarıya yanıtı, lokal faktörlerin etkisiyle düzenlenir.Primer spermatositler ve spermatidler, hem  $\alpha$  hem de  $\beta$  östrojen reseptörü içermektedirler.Östrojen reseptör fonksiyonu, normal spermatogenezin gerçekleşmesi için gereklidir.Tiroid hormonlarının da Sertoli hücreleri aracılığıyla indirekt olarak spermatogenezi etkilediği bilinmektedir.Sertoli hücreleri tarafından salgılanan inhibin B ve testiküler volüm arasında bulunan korelasyon,inhibin B'nin spermatogenez için iyi bir endokrin belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (16,17,19,20).

#### **2.4.2 *Spermatogenezde Genetik***

Fötal dönemde gonadal dokuların farklılaşması ve çoğalmaları tamamen Y kromozomu tarafından organize edilir.Y kromozomunda SRY geni bulunur.Bu gen TDF (testis determining factor) olarak adlandırılan özel bir plazma proteini sentezine sebep olur.Testislerin morfogenezi TDF tarafından sağlanır.TDF proteininde oluşacak genetik defektler fenotipte ve fertilizasyonda değişik tablolarla kendini belli eder.Y kromozomunun uzun kolu (Yq) üzerinde spermatogenezden sorumlu 3 adet bölge vardır;Azoospermia Factor (AZF) olarak adlandırılan bölge AZFa, AZFb ve AZFc (DAZ) alt bölgeleri olarak ayrılmıştır.Bu bölgelerde spermatogenezi sağlayan çok sayıda gen yer alır.AZFa bölgesindeki genlerin kaybının Sertoli

Cell Only Sendromu'ndan, AZFb delesyonu matürasyon arrestinden, AZFc ise hipospermatogenez ile değişik derecede oligo-azoospermiden sorumludur. Tam AZFa ve AZFb delesyonlarında testiste sperm saptanmazken, parsiyel delesyonlarda saptanabilmektedir(4).

#### **2.4.3 Spermatogenezde Çevresel ve Diğer Etkenler**

Endokrin kontrolün yanı sıra, birçok parakrin sinyalin germ hücresinin kaderinin belirlenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. Spermatogenezin kontrolünde, hücreler arası ilişkiler (Sertoli hücresi, Leydig hücresi, germ hücresi, peritübüler miyoid hücreler), sitokinler, büyüme faktörleri, enzimler, transport proteinleri ve adezyon molekülleri etkilidir. Kalsiyum, magnezyum, bakır ve çinkonun spermatogenez için önemli olduğu bilinmektedir. Çinko, spermium nükleusunun kromatin yoğunlaşmasında işlev görür. Testiküler makrofajlar, direkt ve indirekt yoldan Sertoli hücresi aktivasyonunu ve germ hücrelerinin yaşamını etkiler. Spermatogenezin hasarlandığı olgularda, testisteki makrofaj sayısının arttığı bildirilmiştir. Artan yaşla birlikte spermatogenezde bazı değişiklikler meydana gelir. Koyu ve açık TipA spermatogoniumların sayısında azalma, genetik bozukluklar ve spermatidlerde görülen malformasyonların yanı sıra, yaşla birlikte Sertoli hücrelerinin sayısında da azalma görülür. Spermatositler, spermatidler ve spermiumlar spesifik antijenler salarlar, fakat sperm hücresi yapımı pubertede başladığı için, bu antijenler, puberteye kadar oluşmazlar. Bu nedenle immun tolerans gelişmez. Daha sonra otoantikörlerin gelişimini ise kan-testis bariyeri engeller. Spermatogenik hücreler, özellikle spermatositler toksik ajanlara karşı çok duyarlıdır. Beslenme bozuklukları, sistemik hastalıklar, yaygın yada lokal infeksiyonlar, genetik bozukluklar, testiküler ısının yükselmesi, steroid hormonlar ve onlara benzer ilaçlar, kemoterapötik ilaçlar, antimetabolitler, kadmium tuzları, kurşun ve pestisitler gibi toksik ajanlar, mutajenler ve radyasyon spermatogenezini etkileyen faktörler arasında sayılabilir. Bu ajanlar, sperm üretimini azaltırlar, kromozomal ve morfolojik anomalilere yol açarlar(18,21,22).

### **2.5 İnfertilite Hastasında Genel Değerlendirme**

#### **2.5.1 Anamnez**

İnfertilite yakınması olan çiftlerde erkeğin değerlendirilmesi, fertilite ile ilgili olabilecek bütün yönleri araştıran detaylı bir medikal ve reproduktif hikayeyi içermelidir. Erkek infertilitesi için

prognostik faktörler; infertilite süresi, primer veya sekonder infertilite olması, semen analizi sonuçları, bayanın yaş ve fertilite durumudur(23). Yardımcı üreme teknikleri kullanımının başarısı için en önemli değişken çiftlerden bayanın yaşıdır. 25 yaşındaki bir bayana göre karşılaştırmalı olarak bakarsak 35 yaşındaki bir bayanın doğurganlık oranı %50 lere, 38 yaşında ise yaklaşık olarak %25 ler civarına kadar inmektedir(24). Hastanın anamnezi alınırken fiziksel gelişimsel anamnezi de alınmalıdır. Daha önceden geçirmiş olduğu ameliyatların da hikayesi alınmalıdır. Geçirmiş olduğu üriner sistem enfeksiyonları, sistemik ve kronik rahatsızlıkları sorgulanmalıdır. Hastanın kimyasallara ve toksik maddelere maruziyeti, bağımlılık yapıcı madde kullanımı araştırılmalıdır. İnmemiş testis hikayesi sorgulanmalıdır.

Geçirilmiş skrotal, inguinal veya retroperitoneal cerrahiler spermlerin vaz deferenste toplanıp biriktirilmesini bozabilir veya cerrahi sonrası ereksiyon veya ejakülasyon fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Inguinal fıtığı operasyonları esnasında vas deferensler yanlışlıkla yaralanabilir ya da vasküler yaralanma oluşarak beslenmesi bozulabilmektedir. Herni operasyonları esnasında polyprolen yama kullanılması ile birlikte fibroblastik reaksiyon oluşmasına bağlı olarak vas deferenslerde tıkanıklığa yol açabilmektedir(25). Testis travmaları ya da testis torsiyonu sonucunda testiste atrofi meydana gelebilir. Böyle hastalarda antisperm antikor gelişimi görülebilir(26). Spinal kord yaralanmaları, diabetes mellitus ve multiple sklerozis gibi sistemik hastalıklar hem ejakülasyon hem de ereksiyon fizyolojisinde bozulmaya yol açarak infertiliteye sebep olabilirler(27). Hipertiroidi ve hipotiroidi ise steroid hormon metabolizmasında bozulmalara neden olarak seks hormon yapımının etkilenmesine sebep olarak fertilitede azalmaya sebep olmaktadır(28). Maligniteler endokrin bozukluklara, malnutrisyona, ateş yüksekliğine bağlı olarak hipermetabolizmaya ve immünolojik faktörlerde yükselmeye sebep olarak spermatogenezde bozulmaya yol açmaktadırlar(29). Testis kanseri ve lenfomalı hastaların yaklaşık olarak % 60 ında ya da daha fazlasında tanı konulduğu zamanda oligozoospermi olduğu saptanmıştır(30). Testis tümörü etraftaki dokunun yapısını bozarak, lokal olarak salgıladığı human corionic gonadotrophin (HCG) ve parakrin hormonlar etkisi ile, skrotum içerisinde ısı artışına ve lokal kan akımının artmasına sebep olarak spermatogenez bozmaktadır. Kabakulak enfeksiyonu çocukta puberte öncesinde görüldüğünde testisi etkilemez, ama puberte sonrasında ortaya çıkarsa kabakulak ve diğer orşit şekilleri gelişebilmektedir. 12 yaşından sonra bu hastalığa yakalanan

çocukların %30 unda tek taraflı %10 unda ise çift taraflı olarak testis tutulumu olabilmekte ve buna bağlı olarak testis dokusunda fibrozis gelişerek infertiliteye sebep olabilmektedir(31).

Hastanın devamlı kullanmış olduğu bazı ilaçlar da direkt olarak gonadotoksik etkili, hipotalamo-hipofiz-gonadal aks üzerinde bozucu etkili, ereksiyon ve boşalma problemi yaratabilir veya libidoda azalma yaratabilirler. Medikal sebeplerle veya anabolizan etki yaratmak amaçlı kullanılan androjenik ajanlar hipogonadotropik hipogonadizme sebep olarak en az altı ay sürebilecek belki de geri dönüşü olmayan azospermiye yol açmaktadırlar (32). Kokain kullanımı sperm morfolojisinde bozulma, sperm hareketlerinde azalma ve sperm sayısında azalmaya sebep olmaktadır(33). Sigaranın spermatogenez üzerine etkisi çok net olmamakla birlikte yapılmış 21 adet çalışmanın meta analiz sonuçlarına göre sigaranın sperm dansitesini %13 ile %17 arasında azalttığı ve yardımcı üreme tekniklerinin başarısını da azalttığı gösterilmiştir(34).

Erkek infertilitesi ve tekrarlayan üst solunum yolları enfeksiyonu ile birlikte seyreden üç hastalık bulunmaktadır. Bunlar Kallmann's sendromu, Kartagener sendromu ve Kistik fibrozis hastalıklarıdır. Bu yüzden hastanın anamnezini alırken sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün olup olmadığının irdelenmesi genetik geçişli bazı hastalıkların saptanması açısından faydalı olacaktır. Kartagener sendromunda hareketsiz sperm, sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve situs inversus totalis birlikte bulunmaktadır (35). Anosmi, orta hat defektleri ve hipogonadotropik hipogonadizmin eşlik ettiği hastalarda akla Kallmann's sendromu getirilmelidir. Bir başka sık üst solunum yolları enfeksiyonu ve infertilite ile giden hastalık olan kistik fibroziste fizik muayenede konjenital bilateral vas deferens agenezisi saptanmaktadır. İlerleyen yardımcı üreme teknikleri yöntemleri ile kistik fibrozisli olguların Avrupada % 2-4 arasında, Amerikada ise yaklaşık olarak %1 i çocuk sahibi olabilmektedirler(36).

Saymış olduğumuz faktörlerin erkek infertilitesinin sebeplerinin araştırılması ve tedavi edilmesinin kolaylaştırılması açısından hastanın anamnezinin alınmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Tabi ki detaylı bir anamnez detaylı bir fizik muayeneyi birlikte getirmelidir.

### 2.5.2 **Fizik Muayene**

Hastanın başvuru esnasında boyu,kilosu,yüz ve vücuttaki kıllanma miktarı ve vücut yapısı değerlendirilmelidir.Hastanın önikoid yapıda olması ve sekonder seks karakterlerindeki anormallikler Kleinfelter Sendromu gibi genetik geçişli hastalıkların tanısının konulmasını sağlamaktadır.Genital muayenede ise dikkatli bir fallus muayenesi yapılarak başlanmalıdır. Dikkatli bir skrotal muayene genital muayenenin en önemli parçasıdır.Kremastarik kasın gevşemesi için sıcak bir odada ve hasta ayakta iken yapılması uygundur.Testis kıvamını veya intratestiküler bir kitle varlığını ortaya koymak için testisler dikkatle palpe edilmelidir.Testis boyutları bir orkidometre veya ultrasonografi yardımı ile mutlaka ölçülmelidir.Normal bir yetişkinin testis boyutları 4x3 cm in üzerinde veya en az 20 ml ve üzerinde olması gerekmektedir (37).Epididimler endüasyon veya genişlemeyi tespit etmek için dikkatli muayene edilmeli;genişleme obstruktif patolojiyi,endüasyon epididim enflamasyonunu akla getirmelidir.Spermatik kordun supin ve bilhassa ayakta muayenesi varikozel varlığını değerlendirmek için yapılmalıdır.Varikozel normal popülasyonda %15 oranında görülürken primer infertil erkeklerde bu oran %19-%40 arasında değişmektedir,fakat sekonder infertilite ile başvuran hastalarda bu oran %81'e kadar çıkmaktadır (38).Spermatik kord muayenesinin diğer önemli unsuru vaz deferensdir.Vaz deferensin unilateral veya bilateral yokluğu aynı tarafta renal ageneziyi veya kistik fibroz gibi genetik bozukluğu akla getirmelidir.Vas deferensin kalınlaşması ise daha önceden geçirilmiş inguinal cerrahilere bağlı olabileceği gibi ejakülatuar kanal obstrüksiyonuna da bağlı olabilir(4).Son olarak parmakla rektal muayene yapılarak ejakülatuar kanal obstrüksiyonuna sebep olan prostat orta hat kistleri, prostatite işaret eden ödem veya hassasiyet değerlendirilmelidir.Genel ve genital muayene sonrası gerekli olgularda laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme yapılmalıdır.

### 2.5.3 **Semen Analizi**

Detaylı bir anamnez ve fizik muayene sonrasında erkeğe ait laboratuvar testleri yaptırılmalıdır. Her hastanın en az iki ya da üç semen analizi mutlaka bulunmalıdır.Hastaya infertilite tanısı konulmasında semen analizi altın standart olarak rol oynamaktadır.Semen analizinin doğruluğu ve etkinliği için örnek toplamadan önce iki ile yedi gün arasında cinsel perhiz yapılması gerekmektedir(39).Semen toplama işlemi evde de yapılabilir ancak toplanan örneğin ilk 1-2 saatin içerisinde incelenmesi gerekmektedir ve toplanan kap vücut sıcaklığının

korunabildiği bir giysinin cebinde taşınmalıdır. Likefikasyon işleminin gerçekleşmesi için toplanan spermin 37° de yaklaşık olarak 30 dakika boyunca karıştırılması, sonrasında semen örneğinin ilk bir saat içerisinde değerlendirilmesi gerekmektedir. İki saat içerisinde değerlendirilmeyen semen örneklerinde spermelerin hareketliliğinde ciddi bir düşüş meydana gelmektedir. Normal bir semende sperm konsantrasyonu mililitrede en az 15 milyon ve üzerinde olması gerekmektedir. Onbeş milyon altındaki sperm sayısı oligozoospermi olarak tanımlanmaktadır. Azospermi ise semende sperm bulunmaması durumudur ve spermatogenezde bozukluk, ejakülasyon disfonksiyonu veya obstrüksiyona işaret etmektedir.

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ne göre semen analizi değerleri

| Parametre                                | Alt referans limitler (aralık) |
|------------------------------------------|--------------------------------|
| Semen volümü (ml)                        | 1.5 (1.4-1.7)                  |
| Toplam sperm sayısı ( $10^6$ /ejakülat)  | 39 (33-46)                     |
| Sperm konsantrasyonu ( $10^6$ /ml)       | 15 (12-16)                     |
| Total motilite (İH + YH)                 | 40 (38-42)                     |
| İleri hareketli (İH, %)                  | 32 (31-34)                     |
| Canlılık (canlı spermatozoa, %)          | 58 (55-63)                     |
| Sperm morfolojisi (normal, %)            | 4 (3.0-4.0)                    |
| <b><i>Diğer eşik değerler</i></b>        |                                |
| Ph                                       | > 7.2                          |
| Peroksidaz-pozitif lökosit ( $10^6$ /ml) | < 1.0                          |
| <b><i>Opsiyonel tetkikler</i></b>        |                                |
| MAR test (%)                             | < 50                           |
| İmmunobead testi (%)                     | < 50                           |
| Seminal çinko ( $\mu$ mol/ejakülat)      | $\geq$ 2.4                     |
| Seminal früktoz ( $\mu$ mol/ejakülat)    | $\geq$ 13                      |
| Seminal nötral glikozid (mU/ejakülat)    | $\leq$ 20                      |

İH: İleri hareketli, YH: Yerde hareketli, MAR: Mixed antiglobulin reaction

#### 2.5.4 Hormonal Değerlendirme

İnfertil bir erkek hastanın hormonal değerlendirilmesinde amaç erkekte üremeyi olumsuz yönde etkileyebilecek endokrinolojik bozuklukların ortaya çıkarılması ve prognoz hakkında

bilgi sahibi olmaktır.Bazı otörler çocuk sahibi olma arzusu nedeniyle polikliniğe başvuran bütün hastalara endokrinolojik değerlendirme yapılmasını önermekteyse de genel kabul edilen 10 milyon/ml nin altında sperm konsantrasyonu olması,cinsel istekte azalma,testis boyutunda azalma ve jinekomasti saptanması durumudur (40).Endokrinolojik değerlendirme aşamasında hastalara ilk yapılması gereken laboratuvar testi sabah erken saatinde bakılan serum folikül stimulan hormon (FSH) ve serum testosteron düzeyleridir.Spermatogenezin bozulduğu hastalarda daima olmasa da sıklıkla FSH yükselmiştir.Obstrüktif azospermisi olan hastalarda genellikle normal sınırlarda FSH ve testosteron düzeyleri bulunmaktadır. Laboratuvar sonuçlarında eğer bir bozukluk saptanırsa ileri laboratuvar testlerinden olan serbest testosteron, lüteinizan hormon (LH) ve prolaktin düzeylerine de bakılmalıdır.

Tablo 3:Çeşitli durumlarda endokrinolojik değerler

| TANI                          | FSH (mIU/mL) | LH (mIU/mL)   | TESTOSTERONE (ng/dL) |
|-------------------------------|--------------|---------------|----------------------|
| Normal                        | Normal       | Normal        | Normal               |
| Obstrüksiyon                  | Normal       | Normal        | Normal               |
| <b>Histoloji</b>              |              |               |                      |
| Hipospermatogenez             | Yüksek       | Normal/yüksek | Normal/düşük         |
| Germ hücre aplazisi           | Çok yüksek   | Yüksek        | Düşük                |
| Maturasyon arresti            | Normal       | Normal        | Normal               |
| Klinefelter Sendromu          | Çok yüksek   | Yüksek        | Düşük                |
| Hipogonadotropik hipogonadizm | Düşük        | Düşük         | Düşük                |

Östrojen yüksekliği klinikte genellikle karşımıza jinekomasti,libido düşüklüğü, erektil disfonksiyon ve düşük serum testosteron seviyeleri ile çıkar.Yükselmiş östradiol seviyeleri genellikle dışarıdan ilaç alımları ile veya obeziteye bağlı olarak periferik yağ dokusunda testosteronun östrojene aromatisasyonu ile gerçekleşmektedir.Östradiol ise karaciğerde seks hormon bağlayıcı proteinin (SHBG) miktarını arttırarak kandaki biyolojik olarak etkin testosteronun seviyesini azaltmaktadır.Subklinik hipotiroidi semen parametreleri etkilememesine rağmen tiroidin hiperfonksiyon ve hipofonksiyonu infertilitenin erkek

faktöründe ile ilişkili olabilir.Tiroid disfonksiyonun klinik belirtileri olmadığı sürece genellikle tiroid tarama testlerinin yapılması önerilmemektedir(41).

### 2.5.5 **Genetik Araştırma**

Azoospermik erkeklerin %10-15'inde,oligozoospermik erkeklerin %5'inde,normal erkeklerin ise % 1'inden azında karyotip anomalisi bulunur.İnfertilite nedeni ile tetkik edilen erkekler arasında en sık rastlanılan karyotip anomalisi Klinefelter Sendromu(KS)dur.Non-obstruktif azospermik erkeklerin %10'nun da görülür.KS hastalarının büyük kısmında saf 47,XXY karyotip; %10 unda ise embriyogenezin mitotik hücre bölünmesi sırasında kromozomların ayrışmaması ile mozaik form (46,XY/47,XXY) ortaya çıkar.Tüm hastalarda testis boyutlarının küçük oluşu (<8 ml), serum gonadotropin seviyelerinin yüksek oluşu ve azospermi görülür. Mozaik tipte KS hastalarında semende bazen az sayıda da olsa sperme rastlanabilir. Ağırıklı olarak testis içerisindeki patolojik bozukluk germinal aplazi ile birlikte tübüler sklerozis olmakla birlikte testis içerisinde sperm üretebilen bölgeler var olabilir.Testisten sperm elde etme tekniklerinin mikrocerrahi yöntemlerle gelişmesinden sonra bu erkeklerde sperm bulma oranları %69'a kadar ulaşmıştır (42).46,XX erkek sendromu ise 1:20000 erkek bebekte bir sıklıkla görülen bir genetik durumdur (43).Bu erkeklerin %90'ında testis belirleyici (SRY) gen içeren Y kromozomunun kısa kolu (Yp) X kromozomlarından birinin üzerine yer değiştirmiştir (44).KS hastalarından farklı olarak bu erkeklerde AZFa, AZFb ve AZFc bölgeleri bulunmadığından spermatogenez tamamıyla yoktur.Bugüne kadar sperm bulma başarısı görülmediğinden testisten sperm elde etme veya testis biopsisi önerilmemektedir.47,XXY Sendromu normal erkek fenotipi ve hormon profili ile karakterize ve erkek doğumlarının yaklaşık %0,1 inde görülen bir genetik durumdur(45).Bu erkeklerde azospermi'den oligozoospermia'ye kadar çok çeşitli düzeylerde sperm yapım bozukluğu görülebilir.Noonan sendromu ise 'Erkek Turner sendromu' olarak bilinir ve bu sendromda Turner sendromuna benzer bir çok klinik karakteristikler vardır.Fertilite normal olabilir fakat olguların %77 sinde kriptorşidizm, sperm üretim bozukluğu ve gonadotropinlerde yükseklik görülür(46).

Y-kromozom mikrolelesyonuna azospermik veya şiddetli oligozoospermik erkeklerin %10-15'inde rastlanır.TESE yapılacak olgularda daha önceden Y kromozomundaki delesyona uğramış bölgenin tespit edilmesinin,TESE sırasında hücre bulma şansını tahmin etmede prognostik öneme sahip olduğu ortaya konmuştur.Y kromozomu üzerindeki



mikrodelesyonların AZFa, AZFb, ve AZFc şeklinde 3 bölgede olduğu ortaya çıkarılmıştır. En sık karşımıza çıkan AZFc bölgesindeki mikrodelesyonlardır, azoospermik erkeklerin %13'ünde ve şiddetli oligospermik erkeklerin %6'sında görülür. AZFc bölgesi 'azoospermi'de silinmiş'(DAZ) geninin bulunduğu yerdir. İzole AZFc mikrodelesyonları azoospermik erkeklerin %50'sinin üzerinde testisten sperm elde edilmesi nedeniyle daha iyi prognoza sahiptir(47). AZFa mikrodelesyonlarında testis histolojisinde germ hücre aplazisi olduğu görüldüğünden ve şu ana kadar var olan literatür bilgisine göre sperm bulma şansının çok düşük olmasından dolayı testisten sperm elde etme operasyonları önerilmemektedir (48). AZFa bölgesinde olduğu gibi AZFb bölgesindeki mikrodelesyonlar sık görülmez ve diğer lokuslardaki delesyonlarla birlikte görüldüğünde testisten sperm elde etme başarısını azaltıcı etkisi bulunur (49). AZFc bölgesini de içine alan kombine delesyonlarda (AZFb+c, AZFa+b+c) testiküler spermatozoaların total yokluğu söz konusudur. Y mikrodelesyonlarının infertilite alanı dışında direkt sağlık problemlerine neden olmamasına karşın çiftlerin sperm elde edilme işlemi ve ICSI tedavisi öncesi genetik konsültasyon almaları önerilir.

Erkek infertilitesi, etyolojisinde genetik faktörlerin de yer aldığı kompleks bir hastalıktır. Erkek infertilitesi olgularının büyük oranda idiopatik olarak adlandırılması, spermatogenez ve sperm fonksiyonlarının temel mekanizmalarının tam olarak anlaşılamaması ve etyolojinin bu nedenle karanlık kalması sebebiyledir. Erkek infertilitesindeki son yıllardaki tanıya yönelik ilerlemelere karşın hala erkeklerin %30'undan fazlasında tanı konulamamaktadır (50).

## **2.6 Yardımcı Üreme Teknikleri**

Yardımcı üreme teknikleri idiopatik erkek infertilitesi, açıklanamayan infertilite ve tedavisi olmayan durumlarda artan bir yaygınlıkta kullanılmaya başlanmıştır. Ovaryumun kontrollü olarak klomifen sitrat veya gonadotropinler ile uyarılması sonucu elde edilen oositlerin bu tekniklerin kullanımıyla spermle buluşturulması güncel fertilite tedavisinde sıkça kullanılan yöntemler haline almıştır.

### **2.6.1 *Artifisyonel İntrauterin İnseminasyon (IUI)***

Bu teknikte seçilmiş çiftlerde normal yolla fertilizasyon şansını arttırmak amacıyla gametlerin sayısı ve kalitesinin artırılması sağlanır. Direkt olarak serviksten kanül yoluyla yıkanmış yüksek konsantrasyondaki spermilerin uterusu bırakılması yoluyla vaginal yola göre daha yüksek

düzeylerde gebelik sağlanır.Bu yolla idiyopatik infertlité,servikal uterusu ait problemlerde, orta düzeyde sperm bozukluklarında gebelik başarısı yüksektir(51).Diğer yardımcı üreme tekniklerine oranla daha ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir(52).IUI için genellikle yüzdürme, basit sperm yıkama, gradientli santrifüj ve cam yün filtrasyon teknikleri ile uygun spermlerin seçilmesi sağlanır.Günümüzde sıklıkla çift dansiteli gradient santrifüj ve cam yün filtre teknikleri kullanılır.Bu tekniklerle morfolojik olarak normal yapıda,ileri hızlı motilitesi olan ve normal kromatin yapısına sahip fazla sayıda sperm elde edilmeye çalışılır(53).

#### **2.6.2 *In Vitro Fertilizasyon (IVF) ve İntra-Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu(ICSİ)***

IVF için kadınlarda kontrollü over stimölasyonu ile bir siklusta birden çok oosit elde edilmesi için gonadotropin tedavisi verilir ve oositlerin ultrason kılavuzluğunda iğne aspirasyonu ile toplanır.Yıkama işleminden geçirilmiş spermlerle 2 ila 3 gün inkübe edilerek oositlerin döllenmesi ve embriyo gelişimi sağlandıktan sonra seçilen iyi kalite embriyolar uterusu transfer edilir.Bu yolla embriyo transferi yapılanların ortalama %20-30 oranında gebelik elde edilir.Fertilizasyonun olmadığı doğal olarak embriyo gelişiminin gerçekleşmediği olgular için ICSİ kullanılmaktadır.Bu yöntemde motilite ve morfolojisine bakılarak seçilen sperm, oosit içerisine enjekte edilerek fertilizasyon oluşturulmaya çalışılır.Bu yöntem ilk uygulandığı yıllarda IVF ile fertilizasyon başarısızlığı olan vakalarda veya sperm sayısının az olduğu vakalarda kullanılmaya başlanmıştır.Ancak ICSİ yöntemi ile ilerleyen yıllarda epididim ve testisten cerrahi yolla elde edilen immatür spermler de kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde hem erkek hem de kadın faktörüne bağlı infertilité olgularında %70-80'e varan fertilizasyon ve genel olarak %45 kadar klinik gebelik başarısı sağlamaktadır.Bu nedenle ICSİ, popüleritesi IVF'e göre gittikçe artarak ve erkek infertilitésinin her formunda kullanılmaya devam etmektedir(54).

Testiküler yetmezliği de olan düzeltilemeyen obstrüktif azospermisi olan veya obstrüktif olmayan azospermisi olan hastalarda sperm eldesi ile ICSİ ile IVF yöntemi gebelik elde etmek için kullanılan kolay bir tedavi seçeneği olmuştur.Perkütan ya da açık cerrahi yaklaşımla testis,epididim ya da seminal veziküllerden sperm eldesindeki yeni teknik ve gelişmeler cerrahların seçeneklerini arttırmıştır.Ayrıca cerrahi esnasında spermlerin bulunduğu seminifer tübüllerin bulunmasında kullanılan cerrahi mikroskobunun da devreye girmesiyle testiküler sperm eldesinin başarısı arttırılmış olup(55),morbidite önemli oranda azalmıştır (56).

## 2.7 Mikro-TESE Teknik

Genel ya da rejyonel anestezi altında median raphe ya da çift taraflı transvers skrotal kesi ile testisler explore edilir. Testisler kesi yapılan hattan dışarıya doğru doğurtulur. Tunica vaginalis açılır ve ameliyat mikroskobu ameliyat sahasına getirilir. Tunica albuginea'nın ön yüzünde 10x büyütme eşliğinde avasküler bir alan bulunmaya çalışılır ve tunica albuginea 15'lik bistüri ile kan damarlarının arasında bulunan avasküler alandan transvers olarak kesilir. Kesi yapıldığı esnada kesi yerini çarpazlayan küçük damarlar kesilmeden önce bipolar koter yardımı ile koagüle edilebilir. Böylece çalışma alanında kansız bir alan sağlanmış olunmaktadır. Seminifer tübüller incelenir. Sertoli Cell Only içeren tübüller mikroskop altında ince, beyaz saç teli gibi ince görünürlerken, spermatogenezin olduğu tübüller daha geniş kalın ve sarı renkli olarak görünmektedirler. Portegü veya bir penset yardımı ile seminifer tübüller arasında daha kalın tübüllerin ortaya çıkartılması için disseksiyon işlemi yapılır. Görünüm olarak kalın tübüllerin olduğu bir bölge saptanırsa bir penset yardımı ile bu tübüller testis dokusundan eksizye edilerek ameliyathane içerisinde bulunan bir androloji teknisyeni tarafından disseksiyonu yapılır. Bu işlem sperm bulunana kadar devam edilmelidir, sperm bulunduktan sonra ise bipolar koter ile hemostaz yapılır ve tunica albuginea kesisi 6/0 naylon sütür ile kapatılır. Testis tekrar skrotum içerisine konularak tunika vaginalis 5/0 vikril ile kontinue olarak kapatılır. Eğer bir taraf testisten sperm bulunamazsa gerekirse karşı taraftaki testise de yeni işlemler uygulanarak sperm aranmalıdır.

## 2.8 Testis Biyopsilerinin Değerlendirilmesi

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde spermatogenezisin durumunu bilmek önemli bir aşamadır. Ancak genel olarak bakıldığında bu amaçla yapılan testis biyopsi oranları düşüktür. Bunun nedeni, histolojik tanılarıdaki subjektivitedir ve bu durumu aşmak için biyopsi yerine bazı klinik ve labratuvar verileri ortaya koyma eğiliminde olunmaktadır. Bu incelemeler her zaman biyopsi ile korelasyon göstermemektedir(57,58). Testis biyopsisinden beklenen sonucu alabilmek için alınan biyopsi örneğinin testisin genelini yansıtacak yeterlilikte olması, uygun koşullarda fiksasyonu, gönderilmesi, patolojik takibi ve tanıların standardizasyonu gereklidir.

### **2.8.1 Biyopsi Örneğinin Alınması ve Hazırlanışı**

Açık testis biyopsisinde alınan örneğin boyutunun 3 mm olması gerektiği belirtilmektedir. Alınan biyopsi örneği ezilmeden ve zedelenmeden hemen tespit solüsyonu(fiksatif) içersine konulmalıdır. Fiksatif olarak Bouin solüsyonu tercih edilmelidir. Bouin fiksatif solüsyonu %40'lık formaldehit(75 cm<sup>3</sup>), pikrik asit(75 cm<sup>3</sup>) ve glacial asetik asit(5cm<sup>3</sup>) karışımından oluşmaktadır. Alınan örnek bekletilmeden solüsyon içine konulmalıdır. Patoloji labratuvarında rutin doku takibi yapıldıktan sonra 4-5 mikronluk kesitler Hematoksilen Eozin ve Periodic acid Schiff(PAS) boyaları ile boyanarak incelemeye hazır hale getirilir.

### **2.8.2 Histopatolojik Değerlendirme**

Biyopsilerin değerlendirilmesinde subjektivite söz konusu olup üzerinde tam olarak anlaşılan tanı kriterleri yoktur. Tanıları homojenize edebilmek için değişik kantitaif/semi-kantitatif sınıflamalar geliştirilmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılmış olanı Johnsen sınıflamasıdır(59). Johnsen skorum sistemi semi-kantitatif bir yöntem olup değerlendirmede her bir seminifer tubülusa ait 1-10 arası belirtilen özelliklere göre bir değer verilmekte ve sonunda bunların ortalaması alınmaktadır. Normal testiste tubulusların en az %60'ında 10 skorunun bulunması gerekmektedir. Normal testisin ortalama değeri  $9.39 \pm 0.24$  olarak bulunmuştur. Oligozoospermide ortalama değer  $5.32 \pm 2.1$  ve Sertoli cell-only sendromunda ise  $2 \pm 0.03$  bulunmuştur(60).

Rutin uygulamada rakamlara dayalı skor vermekten çok, lezyonların tanımlanması ve görülen en ileri hücrelerin belirtilmesi önemlidir. Biyopsilerde karşılaşılabilecek histopatolojik tanılar aşağıda belirtilmiştir.

#### **1-Normal Spermatogenez**

Spermatogonyumlar, primer ve sekonder spermatositler ile spermatidler normal dizilim ve sayıda bulunurlar. Bir seminifer tubulusta en az 20 spermatozoanın görülüyor olması gerekir.

#### **2-Germ Hücre Aplazisi(Sertoli Cell Only sendromu-SCO)**

Seminifer tubuluslarda yalnızca Sertoli hücreleri bulunmaktadır.

### *3-Germ Hücre Aplazisi ve Fokal spermatogenez*

Küçük çaplı seminifer tubuluslar genellikle germ hücresi içermeyip peritübüler doku kalınlaşması ve hyalinizasyon gösterirken daha büyük çaplı tubuluslar ise germ hücreleri içermekte ve genellikle sayıca az olan germ hücreleri hipospermatogeneze uymaktadır.

### *4-Maturasyon Duraklaması*

Arrest (durakalama) olarak tanımlanan patolojide germ hücreleri belirli bir düzeye kadar matürasyon göstermesi ve daha ileri germ hücrelerinin bulunmaması anlaşılmaktadır. Matürasyonun kesildiği hücreler bol olarak saptanırken daha ileri germ hücreleri ya hiç görülmez ya da az sayıda olmak üzere bulunabilir.

### *5-Hipospermatogenez*

Seminifer tubuluslardaki germ hücre tabakalanması incelmıştır. Tüm germ hücreleri sayıca azalmıştır. Lümeninde immatür germ hücre deskumasyonu görülebilir. Seminifer tubulus çapları genellikle normal sınırlardadır, Sertoli hücreleri ve Leyding hücrelerinde morfolojik farklılık saptanmaz.

### *6-Yaygın Tubuler Hyalinizasyon*

Küçük çaplı tubulusların diffüz hyalinizasyon göstermesine ilave olarak arada az sayıda yalnızca Sertoli hücrelerinin bulunabildiği de görülmektedir.

Görülebilecek diğer patolojiler arasında; germ hücre deskumasyonu, intersisyel değişiklikler, intratübüler germ hücre neoplazisi (ITGHN) yer almaktadır.

### 3.GİRİŞ ve AMAÇ

Azospermi, semen örneğinin uygun olarak santrifüj edilip ve mikroskop altında incelendikten sonra hiç spermatozoa saptanmaması olarak tanımlanabilir.Azospremi tüm erkeklerin %1'inde bulunurken infertil erkekler arasında bu oran %15'e kadar çıkmaktadır(61). Semen analizinde azospermi belirlenen hastalarda obstrüktif ve non-obstrüktif ayırımının yapılması gerekmektedir.Azospermi nedenleri pretestiküler,testiküler ve posttestiküler olmak üzere üçe ayırabiliriz.Pretestiküler nedenlerde sorun hipotalamik-hipofizer-gonadal akstadır.Bunlar arasında hipotalamohipofizer hastalıklar(Cerrahi, infarkt, tümör, radyasyon, infeksiyon, izole hipogonadotropik hipogonadizm (Kallmann send.)),hipogonadizm ile beraber olabilen diğer sendromlar (Prader-Willi send., Moon-Bardet-Biedl send.vs),izole LH veya FSH yetmezliği,androjen,östrojen ve prolaktin artışı gibi durumlar yer alır.Tetsiküler nedenlerde testislerde intrensek olarak spermatogenezde problem vardır.Genetik anomaliler(Klinefelter sendromu,Y-mikrodelesyonları,47XYY sendromu,46XX Erkek sendromu(Y kromozomunun X üzerine translokasyonu), Noonan sendromu), kriptoorşidizm, kemoterapi, radyoterapi, sigara, gonadotoksik ajan mahrumiyeti, Sertoli Cell Only sendromu, postpubertal kabakulak sekonder orşit gibi testiküler nedenler sayılabilir.Posttestiküler nedenler ise obstrüktif azospermi nedenleri arasındadır. Ejekülatuvar disfonksiyon veya rete testis ile ejakülatuvar kanal arasındaki herhangi bir seviyedeki obstrüksiyona bağlı sperm transportunda bozulma vardır. Azospermik hastaların %40'ını oluşturmaktadır(62).

Azospermi saptanan hastalar non-obstrüktif ve obstrüktif olmak üzere ayırmak için öncelikle ayrıntılı anamnez, fizik muayene (özellikle vas deferenslerin durumu ve testis boyutları) ve hormon profili ile değerlendirilmelidir, çünkü bu iki patolojinin tedavi protokolleri farklıdır.Konjenital bilateral vaz deferens agenezisi (KBVDA) obstrüktif azosperminin yaygın nedenidir.KBVDA fizik muayeneye dayanan bir klinik olup, fizik muayenede vas deferensler bilateral olarak palpe edilemezler.Testis volumleri küçük hastalarda primer ya da sekonder testiküler yetmezlik vardır.Bu tanıyı koymak için testosteron, LH, FSH ve prolaktin içeren serum hormon testleri yapılabilir.Küçük testis ve normalin iki yada üç katı serum FSH konsantrasyonu bulunan hastalarda, şiddetli germ hücre yetmezliği olabilmektedir.Testiküler yetmezliğe bağlı azospermi bulunan hastalarda, Klinefelter sendromu gibi kromozom anomalilerini ve Y kromozom üzerindeki

mikrodelesyonları ekarte etmek için genetik testler yapılmalıdır.Sekonder testiküler yetmezlikli hastalar hormon ile tedavi edilebilirken,primer testiküler yetmezlik genellikle düzelmez.

Bulgular doğrultusunda non-obstrüktif azospermi olduğu düşünülen ve çocuk sahibi olmak isteyen saptanan hastalar için tedavi seçeneği testiküler sperm ekstraksiyonu(TESE) veya mikroskobik TESE(mikro-TESE) operasyonudur.Obstrüktif tipte olan hastalar içinde bir seçenektir.(55)Ancak her hastada TESE sonrası sperm bulunamamaktadır.Sperm bulmayı etkileyebilecek birçok faktör üzerinde çalışılmıştır.Yaş,vücut kitle indeksi(VKİ),hastalık öyküsü,toksik madde maruziyeti,geçirilmiş operasyonlar,sigara,varikosel varlığı,kriptoorsidizm öyküsü,testis hacmi,genetik anomali varlığı,hormonal parametre düzeyleri,histopatolojik değerlendirme gibi sperm bulma başarısını etkileyebilecek prediktif faktörler araştırılmıştır(63,64,65,66,67,68).

Son dönemde yapılan çalışmalarda Vücut Kitle İndeksi(VKİ)  $25-29.9 \text{ kg/m}^2$  (fazla kilolu) olan erkeklerin normal VKİ'ne sahip olan erkekler kıyasla oligozoospermi riski 1.1 ve azospermi riski 1.4 kat artmaktadır.VKİ>30  $\text{kg/m}^2$  olanlarda oligozoospermi riski 1.4 ve azospermi riski1.8'e çıkmaktadır(69).Erkek obezitesinin ayrıca hormon seviyelerini sperm moleküler kompozisyonunu ve sperm fonksiyonlarını değiştirmek yoluyla fertilitiyi olumsuz etkilediği yönünde güçlü kanıtlar vardır(70).Artan VKİ'nin ve obezitenin semen kalitesini etkileyip etkilemediğini araştıran birçok yayın yapılmıştır.Sperm morfoloji ve motilitesini etkilediği yönünde bulgular yanında obezitenin etkisinin olmadığı yönünde bulgular da mevcuttur(71,72,73,74,75).

Çalışmamızdaki amaç non-obstrüktif azospermi nedeniyle mikro-TESE uygulanan hastalarda erkek vücut kitle indeksinin TESE' de sperm bulma başarısına etkisinin olup olmadığını,ayrıca anamnez, fizik muayene,hormonomonal değerlendirme ve patoloji sonuçlarından elde edilen bilgilerle preopreatif bulguların sperm bulma başarısı ile ilişkisini araştırmaktır.

#### 4.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2009 ve Aralık 2013 tarihleri arasında infertilite nedeniyle androloji polikliniğimizde değerlendirilen ve azospermi saptanması üzerine TESE yapılan hastaların dosyaları incelendi. İncelenen dosyalardan edinilen bilgilerle çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 282 hasta çalışmamıza alındı.Çalışmaya semen analizleri Dünya Sağlık Örgütü(WHO)'nün belirlediği şekilde yapıp semen analizi sonucu azospermi çıkan ve anamnez, fizik muayene, labratuvar bulgusu ile non-obstrüktif azospermi(NOA) olduğu belirlenen, kromozomal analiz sonrası normal karyotip (46 XY) saptanan, genetik inceleme sonrası Y-mikrodelesyonu olmayan ve mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE) uygulanmış hastalar dahil edildi.

İnfertilite dosyalarından hastanın yaşı, mesleği, eş yaşı, infertilite süresi, geçirmiş olduğu operasyonlar, travma öyküsü, hastalık öyküsü,sigara ve alkol kullanım öyküsü, toksik maddelere maruziyet öyküsü,ailede infertil olguların varlığının sorgulanması,genetik geçişli bir hastalığı bulunup bulunmadığı ve infertilite nedeni daha önce herhangi bir operasyon veya tedavi alıp almadığı incelendi.Yine dosyalarda kaydedilmiş boy ve kilo verileri ile vücut kitle indeksi(VKİ) hesaplandı.VKİ değeri kilonun(kg),boy uzunluğu(m)'nun metrekaresine bölünerek(kg/m<sup>2</sup>) elde edildi.VKİ<25 kg/m<sup>2</sup> olanlar normal, 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> olanlar fazla kilolu, ≥30 kg/m<sup>2</sup> olanlar obez olarak gruplandırıldı.Fizik muayene sonrası elde edilen testislerin hacim ve kıvamı, epididim, vas deferens muayenesi, varikosel ve hidrosel varlığı ile ilgili bilgilere ulaşıldı.Testis hacimleri Prader orşidometrisi baz alınarak hesaplanmıştı.Semen analizleri incelenerek ejakülat volümleri kaydedildi.Labrotuvar sonuçlarından FSH,LH ve testesteron seviyeleri ile ilgili bilgilere ulaşıldı.

Mikro-TESE sonrası sperm bulunma durumu ve bulunan testis tarafı çiftlere ait olan infertilite dosyaları incelenerek kaydedildi.Patoloji bulgularına patoloji labratuvarının belirtmiş olduğu sonuçlara bakılarak ulaşıldı.

Aşağıda yaptığımız mikro-TESE cerrahisi,sperm elde edilmesi ve izolasyonu,biyopsi materyalinin hazırlanması ve belirtilmesi ile ilgili bilgiler verilmiştir.



#### **4.1 Mikro-TESE**

Anestezi tarafından belirlenen uygun anestezi yöntemi uygulandıktan sonra uygun saha arıtımı ve örtümü yapıldı. Sterilizasyon koşulları uygun olarak sağlandıktan sonra bistüri ile skrotumda raphe hattından yaklaşık 3-4 cm lik insizyon hattı açıldı. Künt ve keskin disseksiyonla katlar açılarak testise ulaşıldı. Testis yapılan insizyondan doğurtularak bistüri ile ekvatoryal olarak açıldı ve mikroskop ile 40x büyük büyütme altında dilate tübüller araştırılarak parçalar alındı ve incelenmek üzere embriyoloğa verildi. Patoloji içinde parça alındı ve Bouin solüsyonu içine konularak labrotuvara gönderildi. Tunica albuginea 3/0 rapid ile kapatıldı. Ardından aynı işlem diğer testis için de uygulandı. Skrotum katları anatomisine uygun olarak 3/0 rapid ile kapatılarak işleme son verildi.

#### **4.2 Spermatozoanın elde edilmesi ve izolasyonu**

Mikro-TESE işlemi sonucu alınan dokular embriyolog tarafından iki iğne yardımıyla disseke edildi. Disseke edilen dokular; 200 veya 400 kat büyütme altında mikromanipulatorde incelendi. Sperm görülen dokular iyice disseke edildikten sonra bir pipet yardımıyla tupe alındı. Tüp daha sonra 3-5 dakika vortekslendi. Vortekslenen tüp mediumlar ısınana kadar inkubatore kaldırıldı. 15 ml'lik konik falkon tüpü içerisine aşağıdan yukarıya doğru her birinden 1 ml olacak şekilde %90 ve %45'lik gradient solusyonları üst üste konularak iki tabaka halinde iki tüp hazırlandı. Isınan konik tüpün üzerine önceden inkubatore kaldırılmış tüp içindeki TESE dokusu tabakaları sarsmayacak şekilde pipet yardımıyla eklendi. Konik tüpler 2000 devirde 20 dakika santrifuj edildi. Tüplerin dibinde 0,5 ml kalana kadar üstteki supernatan kısmı bir pipet yardımıyla dışarı atıldı. Dibinde kalan 0,5 ml kısım 2-3 ml yıkama medimu ile karıştırıldı.

1800 devirde 10 dakika daha santrifuj edildi. Tüpün dibinde 0,4 ml kalana kadar üstteki supernatant kısmı pipet yardımıyla atıldı. Kalan kısım ICSI işlemine kadar inkubatore kaldırıldı.

#### **4.3 Biyopsi materyalinin hazırlanması:**

TESE sırasında testislerden alınan doku örnekleri Bouin tespit solusyonu içerisine konuldu ve incelenmek üzere patolojiye gönderildi. Doku takibi sonrasında rutin parafin blok kesitleri hazırlandı ve hematoksilin eosin ile boyamalar yapıldı. Seri kesitler ile incelenen örneklerde

seminifer tübüllerin bazal membranları, lümeninde bulunan germ hücrelerinin popülasyonu ve matur spermatozoa varlığı ile interstisyel alanların özellikleri değerlendirildi.

Gonderilen testis biyopsileri patologlar tarafından incelenip 8 farklı kategoride sınıflandırılarak; Sertoli cell only-SCO(yalnızca sertoli hücre sendromu), maturasyon duraklaması, yaygın/fokal tübüler skleroz,germ hücre hiperplazisi,Leyding hücre hiperplazisi,fokal spermatogenez,hipospermatogenez,normal spermatogenez olarak belirtildi.

#### **4.4 İstatiksel Analiz**

Tüm analizler SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.Sınıflayıcı değişkenler için frekans ve yüzde,sürekli değişkenler için ortalama,standart sapma,medyan ve minimum-maksimum değerleri betimleyici istatistikler olarak hesaplandı.Gruplar arasında sürekli değişkenlerin ortalamaları açısından farklılık olup olmadığı Bağımsız  rnekler t Testi ile sınıandı.İki gruplayıcı değişken arasındaki i şkinin analizi için Ki-kare Testi kullanıldı.Tanı testlerinin mikro-TESE  ncesi sperm varlığını kestirmedeki yeterlikleri için İşlem Karakteristik Eğrisi (ROC) analizi yapıldı ve eğri altında kalan alanlar hesaplandı.Youden İndeksi metodu ile kestirim gücü olan değişkenler için eşik değerler (cut-off) bulundu.Son olarak çok değişkenli analiz (logistic regression) ile değişkenlerin mikro-TESE  ncesi sperm varlığını açıklamadaki etkisi incelendi.Analizler %95 güven düzeyinde yapıldı.( $p<0.05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.)

## 5.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 282 hastanın değişken olarak belirlenen yaş, vücut kitle indeksi(VKİ),orşiopeksi hikayesi,muayenesinde varikozel bulgusu,sigara öyküsü,mikro-TESE sonrası sperm bulunma durumu,FSH,LH,total testesteron,büyük olan testisin ml olarak hacmi,ejekülat volümü ile ilgili veriler tablo 4 ve tablo5 de verilmiştir.

Serum FSH düzeyi bakılmamış 1 hasta,LH düzeyi bakılmamış 5 hasta ve total testesteron düzeyi bakılmamış 24 hasta hormonal parametreler incelenirken değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Tablo 4:Değişken özellikleri (N:282,%)

| <b>VKİ(kg/m<sup>2</sup>)(n; %)</b> |     |      |
|------------------------------------|-----|------|
| <25                                | 101 | 35.8 |
| 25-29.9                            | 141 | 50.0 |
| ≥30                                | 40  | 14.2 |
| <b>ORŞİOPEKSİ (n; %)</b>           |     |      |
| VAR                                | 18  | 6.4  |
| YOK                                | 264 | 93.6 |
| <b>VARİKOSEL (n; %)</b>            |     |      |
| VAR                                | 14  | 5.0  |
| YOK                                | 268 | 95.0 |
| <b>SİGARA (n; %)</b>               |     |      |
| VAR                                | 145 | 51.4 |
| YOK                                | 137 | 48.6 |
| <b>POSTTESE SPERM (n; %)</b>       |     |      |
| VAR                                | 116 | 41.1 |
| YOK                                | 166 | 58.9 |

Tablo 5:Değişken özellikleri

|                                        |      |        |
|----------------------------------------|------|--------|
| <b>YAŞ(yıl)</b>                        |      |        |
| Ortalama; SD                           | 33.5 | 6.0    |
| Medyan; Min-Maks                       | 33.0 | 22-60  |
| <b>FSH(mIU/ml)</b>                     |      |        |
| Ortalama; SD                           | 20.8 | 17.4   |
| Medyan; Min-Maks                       | 18.3 | 0-118  |
| <b>LH(mIU/ml)</b>                      |      |        |
| Ortalama; SD                           | 9.5  | 6.9    |
| Medyan; Min-Maks                       | 8.0  | 0.1-45 |
| <b>Total Testesteron (tTST)(ng/ml)</b> |      |        |
| Ortalama; SD                           | 3.7  | 2.7    |
| Medyan; Min-Maks                       | 3.2  | 0.1-36 |
| <b>TESTİS HACMİ(ml)</b>                |      |        |
| Ortalama; SD                           | 13.3 | 5.1    |
| Medyan; Min-Maks                       | 15.0 | 2-25   |
| <b>EJEK.HACMİ(ml)</b>                  |      |        |
| Ortalama; SD                           | 2.8  | 1.5    |
| Medyan; Min-Maks                       | 2.5  | 0.1-13 |

Çalışmamızda 282 hastanın mikro-TESE sonrası 116(%41.1)'sında sperm bulunduğu,164(%58.9)sperm bulunmadığı saptanmıştır.VKİ'ne göre ayrılan gruplardaki değişken özellikleri tablo 6'da verilmiştir.Gruplar arasındaki özellikler benzer olup homojen bir dağılım göstermektedir.Gruplar arasında sperm bulma oranları incelendiğinde;VKİ<25 kg/m<sup>2</sup>olan grupta 42/101(%41.6)'sinde,VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>olan grupta 54/141(%38.3)'ünde,VKİ ≥30 kg/m<sup>2</sup>olan grupta 20/40(%50)'sinde sperm saptanmış ve gruplar arasında sperm bulma oranları açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır(p:0.412).Tablo7'de VKİ'ne göre ayrılan gruplardaki sperm bulunan ve bulunmayan hasta oranları belirtilmiştir.

Tablo 6:VKİ'ne göre ayrılan gruplara ait özellikler

|                                        | VKİ                   |           |                           |           |                       |           | p     |
|----------------------------------------|-----------------------|-----------|---------------------------|-----------|-----------------------|-----------|-------|
|                                        | <25 kg/m <sup>2</sup> |           | 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> |           | ≥30 kg/m <sup>2</sup> |           |       |
| YAŞ (n, Ortalama±SS)                   | 101                   | 32.9±6.3  | 141                       | 33.3±5.5  | 40                    | 35.7±6.6  | 0.036 |
| FSH(mIU/ml) (n, Ortalama±SS)           | 101                   | 20.9±15.7 | 140                       | 21.4±19.3 | 40                    | 18.4±13.8 | 0.631 |
| LH(mIU/ml )(n, Ortalama±SS)            | 99                    | 9.3±6.1   | 139                       | 9.9±7.8   | 40                    | 8.1±5.9   | 0.349 |
| tTST(ng/ml) (n, Ortalama±SS)           | 92                    | 4.0±2.0   | 129                       | 3.6±3.2   | 37                    | 2.8±1.6   | 0.061 |
| TESTİS HACMİ(ml) (n, Ortalama±SS)      | 101                   | 13.3±5.4  | 141                       | 13.3±4.9  | 40                    | 13.6±5.4  | 0.922 |
| EJEKÜLASYON HACMİ(ml) (n, Ortalama±SS) | 101                   | 2.7±1.3   | 141                       | 2.8±1.5   | 39                    | 2.9±2.1   | 0.690 |
| ORŞİOPEKSİ (n, %)                      |                       |           |                           |           |                       |           |       |
| VAR                                    | 3                     | 16.7      | 13                        | 72.2      | 2                     | 11.1      | 0.136 |
| YOK                                    | 98                    | 37.1      | 128                       | 48.5      | 38                    | 14.4      |       |
| VARİKOSEL (n, %)                       |                       |           |                           |           |                       |           |       |
| VAR                                    | 7                     | 50.0      | 6                         | 42.9      | 1                     | 7.1       | 0.474 |
| YOK                                    | 94                    | 35.1      | 135                       | 50.4      | 39                    | 14.6      |       |
| SİGARA (n, %)                          |                       |           |                           |           |                       |           |       |
| VAR                                    | 50                    | 34.5      | 69                        | 47.6      | 26                    | 17.9      | 0.178 |
| YOK                                    | 51                    | 37.2      | 72                        | 52.6      | 14                    | 10.2      |       |

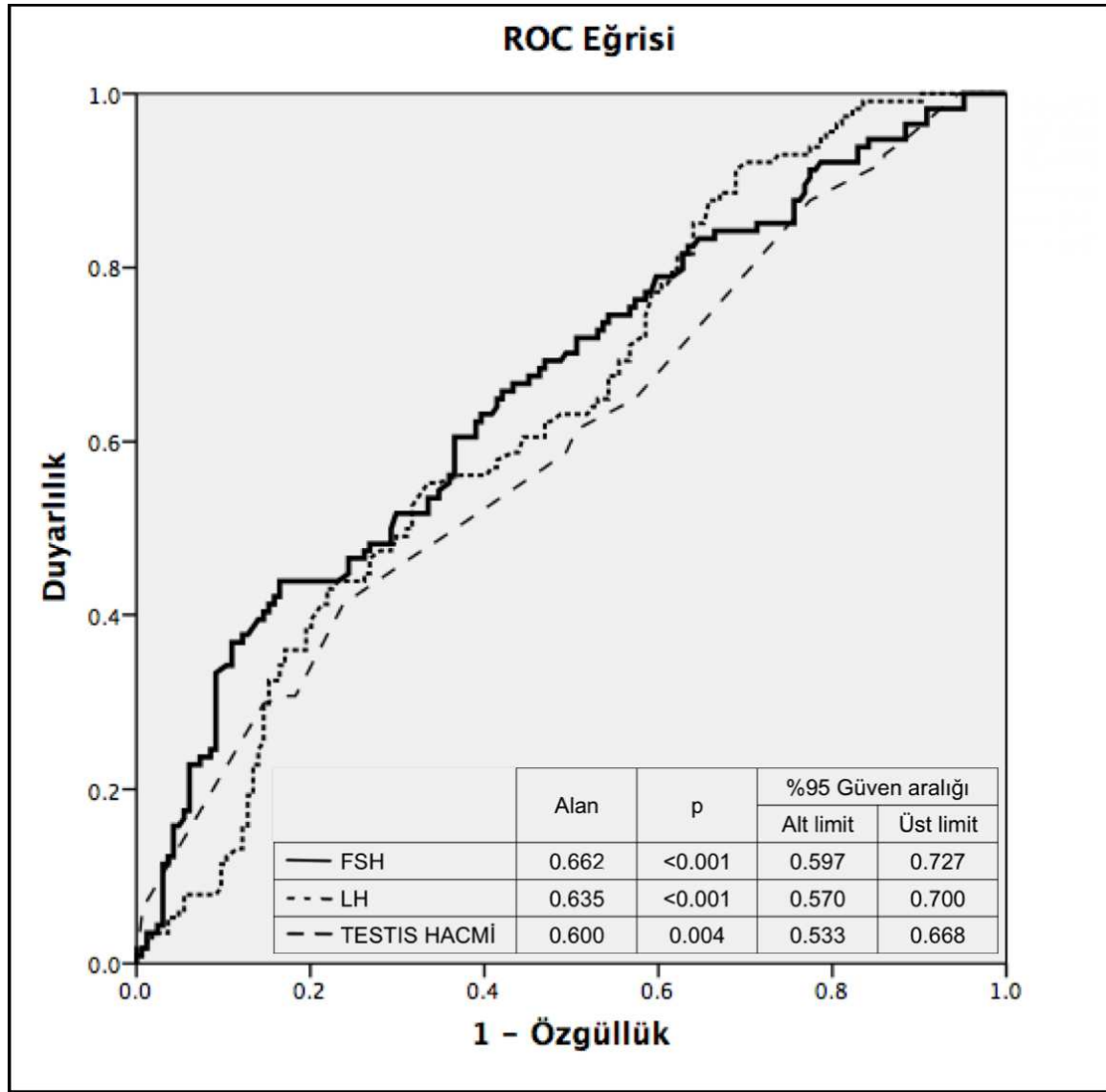
TESE operasyonu sonucunda sperm bulunmasına etki eden faktörler incelendiğinde;FSH'nin sperm bulunan grupta ort.15.4+13.1 mIU/ml,sperm bulunmayan grupta 24.6±18.9 mIU/ml olduğu saptanmıştır.LH'in sperm bulunan grupta ort. 7.3±4.3 mIU/ml,sperm bulunmayan grupta 11.0±8.0 mIU/ml olduğu saptanmıştır.Testis hacminin sperm bulunan grupta 14.5±5.2 ml,sperm bulunmayan grupta 12.5±4.9 ml olarak saptanmıştır.FSH (p<0.001) ve LH (p<0.001) değişkenlerine ait ortalamaların işlem sonrası sperm bulunan grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu, testis hacminin ortalamasının ise işlem sonucunda sperm bulunan grupta anlamlı olarak daha büyük olduğu bulunmuştur(p=0.002).İncelen diğer değişkenler açısından

işlem sonrası sperm olan ve olmayan hasta grupları arasından anlamlı farklılık bulunamamıştır.(bakınız tablo7)

Tablo7: TESE Sonrası Sperm bulunan ve bulunmayan gruplara ait özellikler

|                                        | POSTTESE SPERM |           |     |           | p      |
|----------------------------------------|----------------|-----------|-----|-----------|--------|
|                                        |                | VAR       |     | YOK       |        |
| YAS (n, Ortalama±SS)                   | 116            | 33.5±6.1  | 166 | 33.6±6.0  | 0.878  |
| VKi (kg/m <sup>2</sup> ) (n, %)        |                |           |     |           |        |
| <25                                    | 42             | 41.6      | 59  | 58.4      | 0.412  |
| 25-29.9                                | 54             | 38.3      | 87  | 61.7      |        |
| ≥30                                    | 20             | 50.0      | 20  | 50.0      |        |
| FSH( mIU/ml )(n, Ortalama±SS)          | 116            | 15.4±13.1 | 165 | 24.6±18.9 | <0.001 |
| LH(mIU/ml )(n, Ortalama±SS)            | 114            | 7.3±4.3   | 164 | 11.0±8.0  | <0.001 |
| tTST(ng/ml) (n, Ortalama±SS)           | 108            | 4.0±3.6   | 150 | 3.4±1.7   | 0.089  |
| TESTİS HACMİ(ml) (n, Ortalama±SS)      | 116            | 14.5±5.2  | 166 | 12.5±4.9  | 0.002  |
| EJEKÜLASYON HACMİ(ml) (n, Ortalama±SS) | 116            | 2.6±1.8   | 165 | 2.9±1.3   | 0.253  |
| ORSİOPEKSI (n, %)                      |                |           |     |           |        |
| VAR                                    | 8              | 44.4      | 10  | 55.6      | 0.768  |
| YOK                                    | 108            | 40.9      | 156 | 59.1      |        |
| VARIKOSEL (n, %)                       |                |           |     |           |        |
| VAR                                    | 4              | 28.6      | 10  | 71.4      | 0.327  |
| YOK                                    | 112            | 41.8      | 156 | 58.2      |        |
| SIGARA (n, %)                          |                |           |     |           |        |
| VAR                                    | 53             | 36.6      | 92  | 63.4      | 0.108  |
| YOK                                    | 63             | 46.0      | 74  | 54.0      |        |

Tek değişkenli analizde TESE sonrası sperm bulunması ile ilişkilendirilen FSH, LH ve Testis Hacimlerine ait ROC eğrileri çizildiğinde eğri altında kalan alanların üç değişken içinde anlamlı olduğu bulunmuştur. FSH'ın eğri altında kalan alanı en büyük değere sahiptir. (AUC=0.662, p<0.001) İncelenen değişkenlere ait ROC eğrisi Şekil1'de verilmiştir.



Şekil1. İşem karakteristik Eğrisi (ROC Analizi)

ROC analizi sonucunda anlamlı bulunan değişkenlere ait cut-off değerlerini hesaplayabilmek için Youden İndeksi metodundan yararlanılmıştır. Bu yöntemle göre amaçlanan optimal duyarlılık ve özgüllük değerine ait noktayı bulabilmektedir. Analiz sonucunda FSH için 8.65 mIU/ml, LH için 12.95 mIU/ml ve testis hacmi için 15.5 ml değerleri cut-off değerleri olarak hesaplanmıştır. Bu değerlere ait sensitivite, spesivite ve doğruluk değerleri Tablo 8’de belirtilmiştir. FSH <8.65 mIU/ml olan 78 hastanın %65.4’ünde TESE sonrası sperme rastlanırken, FSH ≥8.65 mIU/ml olan 203 hastanın %32’sinde işlem sonrası sperm tespit edilmiştir. FSH için 8.65 mIU/ml değerinin TESE sonrası sperm varlığını kestirmede duyarlılığı %44, özgüllüğü ise %83.6’dır. LH <12.95 mIU/ml olan 217 hastanın %47.9’ünde TESE sonrası sperme rastlanırken, LH ≥12.95 mIU/ml olan 61 hastanın %16.4’ünde işlem sonrası sperm tespit edilmiştir. LH için 12.95 mIU/ml değerinin TESE sonrası sperm varlığını kestirmede duyarlılığı %91.2, özgüllüğü ise %31.1’dir. Testis hacmi <15.5 ml olan 196 hastanın %35.2’sinde sperme saptanırken, testis hacmi ≥15.5 olan 86 hastanın %54.7’sinde sperme rastlanmıştır. Testis hacmi için 15.5ml değeri TESE sonrası sperm varlığını kestirmedeki duyarlılığı % 40.5 özgüllüğü %76.5’dir. (bakınız tablo 8)

Tablo 8: İncelen değişkenler için eşik değeri analizi (cut-off value)

|              | TESE SONRASI SPERM |      |     |      |        |        | Duyarlılık | Özgüllük | Doğruluk |
|--------------|--------------------|------|-----|------|--------|--------|------------|----------|----------|
|              | VAR                |      | YOK |      | Toplam | p      |            |          |          |
|              | n                  | %    | n   | %    | n      |        |            |          |          |
| FSH          |                    |      |     |      |        |        |            |          |          |
| <8.65        | 51                 | 65.4 | 27  | 34.6 | 78     |        |            |          |          |
| ≥8.65        | 65                 | 32.0 | 138 | 68.0 | 203    | <0.001 | 44.0       | 83.6     | 72.4     |
| Toplam       | 116                | 41.3 | 165 | 58.7 | 281    |        |            |          |          |
| LH           |                    |      |     |      |        |        |            |          |          |
| <12.95       | 104                | 47.9 | 113 | 52.1 | 217    |        |            |          |          |
| ≥12.95       | 10                 | 16.4 | 51  | 83.6 | 61     | <0.001 | 91.2       | 31.1     | 55.8     |
| Toplam       | 114                | 41.0 | 164 | 59.0 | 278    |        |            |          |          |
| TESTİS HACMİ |                    |      |     |      |        |        |            |          |          |
| <15.5        | 69                 | 35.2 | 127 | 64.8 | 196    |        |            |          |          |
| ≥15.5        | 47                 | 54.7 | 39  | 45.3 | 86     | 0.002  | 40.5       | 76.5     | 61.7     |
| Toplam       | 116                | 41.1 | 166 | 58.9 | 282    |        |            |          |          |



Tablo9: Çok değişkenli analiz

|                      | B     | p     | OR    | %95 Güven Aralığı |           |
|----------------------|-------|-------|-------|-------------------|-----------|
|                      |       |       |       | Alt limit         | Üst limit |
| FSH (<8.65)          | 0.991 | 0.002 | 2.694 | 1.457             | 4.981     |
| LH (<12.95)          | 1.13  | 0.004 | 3.096 | 1.444             | 6.639     |
| TESTİS HACMİ (≥15.5) | 0.251 | 0.402 | 1.285 | 0.715             | 2.31      |

Sperm bulma oranlarında anlamlı değişiklik yaptığı saptanan üç değişkenin birlikte değerlendirildiği lojistik regresyon analizi sonucunda FSH (p=0.002) ve LH (p=0.004) anlamlı çıkarken, testis hacmi (p=0.402) istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. FSH<8.65 olan olgularda FSH≥8.65 olan olgulara kıyasla TESE sonrası sperm bulunma ihtimali yaklaşık 2.7 kat daha fazla bulunurken, bu oran LH<12.95 olan olgularda yaklaşık 3 kattır.

Tablo 10: Ek analiz

|                             | TESE SONRASI SPERM |      |     |      |        | p      |
|-----------------------------|--------------------|------|-----|------|--------|--------|
|                             | VAR                |      | YOK |      | TOPLAM |        |
|                             | n                  | %    | n   | %    | n      |        |
| FSH≥8.65; LH≥12.95; TH<15.5 | 9                  | 16.4 | 46  | 83.6 | 55     | <0.001 |
| FSH≥8.65; LH≥12.95; TH≥15.5 | 1                  | 16.7 | 5   | 83.3 | 6      |        |
| FSH≥8.65; LH<12.95; TH<15.5 | 41                 | 38.3 | 66  | 61.7 | 107    |        |
| FSH≥8.65; LH<12.95; TH≥15.5 | 13                 | 39.4 | 20  | 60.6 | 33     |        |
| FSH<8.65; LH<12.95; TH<15.5 | 17                 | 56.7 | 13  | 43.3 | 30     |        |
| FSH<8.65; LH<12.95; TH≥15.5 | 33                 | 70.2 | 14  | 29.8 | 47     |        |
| TOPLAM                      | 114                | 41   | 164 | 59   | 278    |        |

FSH, LH ve TESTİS HACMİ(TH) için hesaplanan cut-off değerleri ile yapılan sınıflandırma üstteki Tablo10'da verilmiştir. Altı grupta her üç değişkene ait değerlere göre sınıflandırma yapıldığında; işlem sonrası en fazla başarı beklenildiği gibi FSH<8.65 mIU/ml; LH<12.95 mIU/ml; TH≥15.5 ml grubunda çıkmaktadır. Bu grupta yer alan 47 olgunun işlem sonrası %70.2'sinde sperm bulunmuştur. Detaylı analiz yapıldığında gruplar arasındaki istatistiksel anlamlı farklılığın FSH≥8.65 mIU/ml; LH≥12.95 mIU/ml; TH<15.5 ml ve FSH<8.65 mIU/ml; LH<12.95 mIU/ml; TH≥15.5 ml gruplarından kaynaklandığı bulunmuştur. Son iki grup arasında

istatistiksel farklılık bulunamamıştır.Sonuç olarak, incelenen değişkenler arasında sonuca etki eden primer faktör FSH ve LH olarak görünmektedir.Bu değişkenlerin cut-off değerinin altında olması durumunda testis hacmi başarı oranını artırmaktadır ancak bu artış istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.Bu değişkenlerin cut-off değerinin üstünde olması durumunda ise başarı oranı testis hacminden bağımsız olarak azalmaktadır.

Hastaların patoloji sonuçlarına göre sperm saptanma oranları incelendiğinde çalışmamıza dahil edilen mikro-TESE uygulanmış 282 hastanın 11'den tek taraflı testis olması nedeniyle tek adet patoloji alınmıştır.3 hastanın alınan biyopsi materyalinin patoloji için yeterli olmaması nedeniyle patolojik değerlendirme yapılamamıştır.268 hastadan mikro-TESE işlemi sırasında çift taraflı biyopsi alınarak patolojik değerlendirme yapılmıştır.Toplam 547 tane daha önce belirtilen histopatolojik sınıflamaya göre katagorize edilerek çalışmaya dahil edilmiştir.

Histopatolojik incelemelede en fazla Sertoli Cell Only(%37.2) patolojisi saptanmıştır.Sonra sırasıyla matürasyon duraklaması(%27.4),hipospermatogenez(%17.9),tübüler skleroz+leyding hücre hiperplazisi+germ hücre hiperplazsinin çeşitli oranlarda görüldüğü grup(%7.4), normal spermatogenez(%6.5), germ hücre aplazisi+fokal spermatogenez(%2.7),atrofik testis(%0.5) patolojisi saptanmıştır. Atrofik testislerde sperm saptanmazken Sertoli Cell Only patolojisi olanların %14.2'sinde sperm saptanmıştır.Matürasyon duraklamasında bu oran %19.3,germ hücre aplazisi ile fokal spermatogenez saptananlarda %80,hipospermatogenezde %77.6,normal spermatogenez saptananlarda %100 oranında sperm bulunmuştur.Patoloji sonuçları ile mik –TESE sonrası sperm bulma arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmıştır( $p<0.001$ ). Patolojik incelemeye göre sperm bulma oranları tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11:TESE Sonrası Sperm bulunan ve bulunmayan gruplara ait patolojik özellikler

|                                                                   | POSTTESE SPERM |       |     |       | TOPLAM | p      |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|-------|-----|-------|--------|--------|
|                                                                   | VAR            |       | YOK |       |        |        |
|                                                                   | n              | %     | n   | %     |        |        |
| SERTOLİ CELL ONLY-SCO                                             | 29             | 14.2  | 175 | 85.8  | 204    | <0.001 |
| MATÜRASYON DURAKLAMASI                                            | 29             | 19.3  | 121 | 80.7  | 150    |        |
| GERM HÜCRE APLAZİSİ+FOKAL SPERMATOGENEZ                           | 12             | 80.0  | 3   | 20.0  | 15     |        |
| HİPOSPERMATOGENEZ                                                 | 76             | 77.6  | 22  | 22.4  | 98     |        |
| NORMAL SPERMATOGENEZ                                              | 36             | 100.0 | 0   | 0.0   | 36     |        |
| TÜBÜLER SKLEROZ+LEYDİĞ HÜCRE HİPERPLAZİSİ+GERM HÜCRE HİPERPLAZİSİ | 8              | 19.5  | 33  | 80.5  | 41     |        |
| ATROFİK TESTİS                                                    | 0              | 0.0   | 3   | 100.0 | 3      |        |

## 6.TARTIŞMA

İnfertilite nedeniyle başvuran azospermik hastalar için mikroskobik testiküler sperm ekstraksiyonu (mik-TESE) uygun bir tedavi yaklaşımıdır. Azospermi saptanan hastalarda ise azospermiye sebep olabilecek sebepler, azosperminin herhangi bir obstrüksiyona bağlı olup olmadığı, fiziksel veya genetik bir anormallik sonucunda oluşup oluşmadığı araştırılmalı, spermatogenez için gerekli olan hormon değerlerinin normal seviyelerde olup olmadıkları değerlendirilmelidir. Mikro-TESE operasyonu ile sperm bulunabilmesini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır ve çoğu hastada da bu faktörler bir arada bulunabilmektedir. Ancak bu risk faktörleri her hastada sperm bulunabilirliğini aynı oranda etkilememektedir. Operasyon öncesi bütün hastalar sperm bulunabilme umudu ile mikro-TESE operasyonuna alınmaktalar ancak hastaların hepsinden ne yazık ki sperm bulunamamaktadır. Sperm bulma oranları %20 ile %50 arasında değişebilmektedir(76,77).

Artan VKİ'nin spermi ve embriyoyu etkilediği mekanizmalar net değildir. Obez erkek partneri olan çiftlerde gebe kalma sürecinin uzadığı görülmüştür(78). Normal erkeklerde artan VKİ, azalmış serum seks hormonları, sex hormon binding globülin(SHGB), testosteron, inhibin B ve FSH düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur(71). Bir meta-analizde VKİ ile serum testosteron ve SHBG arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir(79). Bizim çalışmamızda VKİ'ne göre ayırdığımız gruplar arasında ortalama FSH, LH ve total testesteron seviyeleri arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. LIFE (Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment) çalışmasında artan fazla kilolu ve obez erkeklerde düşük ejakülat hacmi, düşük sperm konsantrasyonu ve düşük toplam sperm sayısı insidansı daha yüksek bulunmuştur(80). Ancak yapılan bazı çalışmalarda erkek obezitesi ile sperm konsantrasyonu arasında ilişki saptanamamıştır(76,81). Bizim çalışmamızda normal, fazla kilolu ve obez erkeklerin ort. semen hacimleri arasında bir fark saptanmamıştır.

Ramasamy ve arkadaşlarının 2013 yılında 970 kişilik hasta grubunda yaptığı bir çalışmada non-obstrüktif azospermi nedeniyle mikro-TESE uygulanan ve ICSI uygulanan hastalar VKİ'ne göre gruplara ayrılarak karşılaştırılmıştır. Genel olarak sperm bulma oranı %55 olarak saptanmıştır. VKİ<25, 25-30 ve >30 olan hastalar karşılaştırıldığında sperm bulma oranları sırasıyla %59, %57 ve %54 olarak benzer saptanmıştır. Gruplar arasında ort. FSH düzeyi, testis hacmi, varikosel varlığı, kriptorşidizm hikayesi, Kleinfelter Sendromu tanısı sıklığı açısından

farklılık saptanmamıştır(67).Bizim çalışmamızda sperm bulma oranı %41 olarak saptanmıştır.Benzer şekilde VKİ'ne göre ayrılan gruplar arasında sperm bulma oranları açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.(%41.6,%38.3,%50).Yine gruplar arasında benzer şekilde ort.FSH,LH,total testesteron düzeyleri,testis hacmi,varikosel varlığı açısından fark saptanmamıştır.Ramasamy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fazla kilolu erkeklerde mikro –TESE sonrası uygulanan ICSI ile klinik olarak gebelik oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir(67).

Sigara içiminin semen parametreleri üzerine olan etkileri çelişkilidir.Yapılan bir çalışmada sigara içiciliğinin semen parametrelerinden semen volümü, hareketliliği ve morfolojisi üzerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı ve içilen sigara miktarının bu parametrelerin değişimi ile ilişkili olmadığını saptamışlardır (65).Başka çalışmada ise sigaranın serbest oksijen radikallerin miktarında artışa sebep olarak OGG1 isimli gende defekte yol açtığı ve bu genin erkek infertilitesi ile ilgili direkt olarak bağlantılı olduğu ve sigara içiciliğinin erkek infertilitesinde anlamlı olarak fark yarattığını saptamışlardır (82).Diğer bir çalışmada ise sigara içimi ile sperm motilitesi ve spermden morfolojik anomali oluşturma arasında anlamlı olarak bir fark bulunmuş olup sperm konsantrasyonu ve sayısı ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(83). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise azospermik olduğu bilinen ve sigara içen hastalarda mikro-TESE operasyonunda sperm saptanabilmesi arasındaki ilişki bakılmış olup, sigara içiminin sperm saptanması arasında anlamlı olarak bir ilişki saptanmamıştır.

Ju Tae Seo ve arkadaşları tarafından 178 non-obstrüktif hasta grubunun değerlendirildiği mikro-TESE öncesi prediktif faktörleri araştırmaya yönelik çalışma yapılmıştır.Çalışmada testis hacmi,FSH düzeyi ve testis histopatolojisi değerlendirmeye alınmıştır.Histopatolojik tanılara göre sperm bulunabilme oranları kendi içerisinde birbirleri ile kıyaslanmıştır.Sperm bulunabilme oranlarının testis boyutu ve FSH değerleri ile bir ilişkisinin olmadığını,histopatoloji ile korele olduğu belirtilmiştir(64).Yapılan çalışmada sperm saptama oranı %52.8'dir.Çalışmada sperm bulmanın histopatoloji ile korele olduğu vurgulanırken Sertoli Only Cell patolojisinde saptananların %16.3(13/80)'ünde,maturasyon duraklaması saptananların %62.5(15/24)'inde ve hipospermatogenez saptananların %89.2(66/74)'sinde sperm bulunmuştur.Raheem ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada artan testis hacmi ile sperm bulma oranları arasında pozitif bir ilişki olduğu,serum FSH düzeyleri arasında negatif

bir korelasyon olduğu belirtilmiştir.Sperm bulma oranları testis patolojisine göre normal spermatogenezden Sertoli Only cell patolojisine doğru giderek azalmakta olduğu ve aralarında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur.Ayrıca belirtilen ort.Johnsen skoru ve en yüksek Johnsen skorunun sperm bulmada prediktif faktör olduğu çalışmada sunulmuştur.Testiküler hacmin ve FSH değerinin sperm bulmayı öngörmeye iyi birer klinik parametre olduğu ancak histopatolojinin daha doğru değer verdiği belirtilmiştir(68).Bizim çalışmamızda Sertoli Only Cell patolojilerinin %14.2'sinde,maturasyon duraklamasında %19.3'ünde,hipospermatogenez saptananların %77.6 sında sperm saptanmıştır ve patoloji sonucunun sperm bulma oranları ile istatistiksel olarak ilişkisi olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda FSH,LH değerlerinin ve testis hacminin sperm bulma ile ilişkisi saptanırken Ju Tae Seo ve arkadaşlarının çalışmasında FSH ve testis hacmi ilişkili bulunmamıştır(64).

Ziaee ve arkadaşları 2006 yılında sperm bulma sonuçlarının TESE öncesi çeşitli parametrelerle ilişkisini araştırmıştır.Çalışmaya non-obstrüktif azospermi tanısı almış 85 hasta dahil edilmiştir.Sperm bulma ile ilişkili faktörler olarak yaş,infertilite süresi,cerrahi öyküsü,testis hacmi,testis kıvamı skoru,FSH,LH serum total testesteron araştırmaya alınmıştır.Sperm bulunma oranı %21.2 olarak saptanmıştır.Sperm bulunan hastalarda daha büyük testis hacmi,daha yüksek serum inhibin B düzeyi ve daha düşük FSH düzeyleri saptanmıştır(77).Bizim çalışmamızda sperm bulma oranı daha yüksek saptanırken aynı şekilde sperm bulunan ve bulunmayanlar karşılaştırıldığında,sperm bulunanlarda ort.testis hacmi daha büyük ve ort.serum FSH düzeyi istatistiksel olarak daha düşük bulunmuş ve sperm bulma oranları ile ilişkilendirilmiştir.Ziaee ve arkadaşlarının çalışmasında testis hacmi için cut-off değer 9.5 ml,FSH için 9.9 IU/L serum inhibin B düzeyi için 39.8 pg/ml olarak saptanmıştır.Testis hacmi için sensitivite %88.9 spesifite %94,FSH düzeyi için sensitivite % 97 spesifite %83.3,serum inhibin B için sensitivite %72.2 spesifite %95.5 olarak yüksek oranlarda bildirilmiştir.FSH ve serum inhibin B birlikte kombine edildiğinde pozitif prediktif değerinin %100 olduğu belirtilmiştir(77).Bizim çalışmamızda testis hacmi için cut off değeri 15.5 ml,FSH için 8.65 mIU/ml,Ziaee ve ark.çalışmasında ilişkilendirilmeyen ancak bizim çalışmamızda ilişkilendirilen serum LH düzeyi için 12.95 mIU/ml olarak saptanmıştır.Serum inhibin B düzeyi değerlendirilmediği için araştırmaya dahil edilmemiştir.Sensitivite ve spesifitesi testis hacmi için %40.5 ve %76.5,FSH için %44 ve %83.6 ve LH için %91.2 ve % 31 olarak saptanmıştır.

Tsujimura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sperm bulma oranı %42.9 saptanırken sperm bulma ile ilişkili preoperatif faktörler olarak serum FSH düzeyi ,total testesteron düzeyi ve inhibin B düzeyi olarak belirtilmiştir(76).Ramasamy ve arkadaşları tarafından yapılmış başka bir çalışmada TESE öncesi testesteron replasmanın etkisini araştırmışlardır.1054 hasta üzerinde yapılan çalışmada sonuç düşük testesteron (<300 ng/dl) ile normal testesteronlu olgular arasında TESE başarısında anlamlı fark bulunmamıştır(84).Bizim çalışmamızda total testesteron düzeyi ile sperm bulma başarısı arasında ilişki saptayamadık.

Ramasamy ve arkadaşlarının yapmış olduğu non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda karşılaştırmalı mikro-TESE öngörü modelinde erkek yaşı, serum FSH düzeyi, testis volümü, varikozel varlığı, kriptoorşidizm varlığı ve genetik araştırmalar sonucu Klinefelter Sendromu varlığı kriterler olarak kullanılmıştır.Bu çalışmada 1026 azospermik hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bu hastaların verilerine göre nomogram değerlendirilmesi yapılmıştır.Çok değişkenli logistik regresyon değerlendirilmesi sonucunda hasta yaşı, Klinefelter sendromu varlığının olması ve inmemiş testis hikayesinin bulunması sperm bulunabilmesi açısından anlamlı fark yarattığı saptanmıştır.Ancak FSH değerleri ile testis volümünde sperm bulunabilme açısından herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır(63).Bu açılardan yapmış olduğumuz çalışmamız ile karşılaştırıldığı zaman Ramasamy ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlı olarak saptanmayan testis boyutu ve FSH değerleri bizim çalışmamızda anlamlı olarak saptanırken yaş ve inmemiş testis hikayesi anlamlı olarak bulunmamıştır.Ayrıca normal karyotipli hastalar çalışmaya dahil edildiği için Klinefelter Sendromu 'nun ilişkisi araştırılmamıştır.

Yakın zamanlı Bonarriba ve ark.yaptığı çalışmada toplam 74 azospermik hasta mikro-TESE uygulamıştır.Bu 74 hastanın 61'i non-obstrüktif azospermisi(NOA) 13'ü obstrüktif azospermiktir(OA).NOA hastaların %36'sında sperm saptanmıştır.FSH,serum inhibin B ve testis histopatolojisi ile sperm bulma arasında anlamlı ilişki saptanırken testis hacmi ile zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak bu farklılık ortaya konulamamıştır.Çalışmada FSH cut-off değeri 12.2 IU/L olarak belirlenmiştir(sensitivite %71 ve spesifite %74).FSH<12.2 IU/L olanlarda sperm bulma oranı %71.4 iken FSH>12.2 IU/L olanlarda %25.64 bulunmuştur.NOA hastalarında hipospermatogenez patolojisinde %70,maturasyon duraklamasında %43.5 ve SCO'da %4.1 oranında sperm bulunmuştur ve histopatoloji ile sperm bulma arasında ilişki bulunmuştur(p<0.001)(66).Bizim çalışmamızda

FSH için cut-off değeri 8.65 saptanırken sperm bulma oranları altında ve üstündeki oranları sırasıyla %65.4 ve %32 olarak benzer bulunmuştur.Çalışmamızda anlamlı olarak saptanan FSH,LH ve testis hacminin birlikte değerlendirildiği logistik regresyon analizine göre FSH ve LH'nin cut-off değerlerinin altındaki seviyelerde sperm bulma ihtimali yaklaşık 3 kat artmaktadır.Testis hacmi bağımsız bir değişken olarak sperm bulma başarısı ile ilişkisi mevcutken aynı ihtimali testis hacmi için söylemek mümkün değildir.



## 7.SONUÇ

Testiküler sperm ekstraksiyonu uygulaması öncesi sperm bulma ile ilişkilendirilebilecek bir çok parametre araştırılmıştır.Yapılan çalışmalar bazı fiziki bulguları ve hormonal değerleri sperm bulma başarısı ile ilişkilendirilebilse de bazı çalışmalarla bu ilişki ortaya net konulamamıştır.Bunlardan artmış vücut kitle indeksinin ve obezitenin spermiogenezi etkilediği konusu tartışmalıdır.Bir çok çalışma artmış vücut kitle indeksinin fertilitayı etkilediği görüşündedir.Bu bağlamda VKİ ile sperm bulma başarısını araştırdık ve normal,fazla kilolu ve obez hastalar arasında sperm bulma oranları arasında fark saptayamadık.Preoperatif olarak değerlendirilen FSH,LH ve testis hacminin tek başına sperm bulma başarısı ile ilişkisi olduğu ve birlikte değerlendirildiğinde testis hacminin anlamlı olmadığını saptadık.Ayrıca patoloji sonuçlarının sperm bulma ile ilişkisi olduğu kararına vardık. Şu an için TESE’de sperm bulmayı tamamiyle predikte edebilecek mükemmel bir parametre yoktur.Bu değerlerin daha net ortaya konulması için daha geniş çapta ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 8.KAYNAKLAR

- 1- World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- 2- Spira A. Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod 1986;1(2):111–15.
- 3- Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. Fertil Steril 1990;54:978-83.
- 4- Campbell Walsh Urology, Tenth edition Volume 2, Chapter 21 2012;616-647
- 5- Aydos K. Subfertil erkeğin değerlendirilmesi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.161-74.
- 6- Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. Fertil Steril. 1991;56:192-3.
- 7- Sarıkaya Ş. Genital embriyoloji. TÜYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Ünal Ofset; 2007.s.42-4.
- 8- Park JM. Ürogenital Sistemin Normal ve Anormal Gelişimi. İç: Alan BR, E Darracott V, Alan JW, editörler. Campbell Üroloji. Güneş Kitabevi; 2005.s.1737-64.
- 9- de Krester DM, Meinhart A, Meehan T, Phillips DJ, O'Bryan MK, Loveland KA. Mol Cell Endocrinol. 2000;161:43-6.
- 10- Clarke IJ, Rao A, Fallest PC, Shupnik MA. Transcription rate of the follicle stimulating hormone (FSH) beta subunit gene is reduced by inhibin in sheep but this does not fully explain the decrease in mRNA. Mol Cell Endocrinol. 1993;91:211-6.
- 11- Kolb BA, Stanczyk FZ, Sokol RZ. Serum inhibin B levels in males with gonadal dysfunction. Fertil Steril. 2000;74:234-8.
- 12- Orhan İ. Erkek üreme fizyolojisi. TÜYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Kongre Basımevi; 2006.s.250-2.

- 13- Trainer TD. Testis and excretory duct system. In: Sternberg SS (ed): Histology for Pathologists, 2nd edn. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.p.1022-1024.
- 14- Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human. 6th edn, W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 1998.p.22-23.
- 15- Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology. Pennsylvania, W.B. Saunders Company, 1997.p.406-412.
- 16- Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, 4th edn, Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia; 2003.p.689-696.
- 17- Barrat CLR: Spermatogenesis. In: Grudzinkas JG, Yovich JL(eds): Gametes-The Spermatozoon. Cambridge, Cambridge University Pres, 1995.p.250-267.
- 18- Parks JE, Lee DR, Huang S, Kaproth MT. Prospects for spermatogenesis in vitro. Theriogenology. 2003; 59: 73-86.
- 19- Sairam MR, Krishnamurthy H: The role of Follicle-Stimulating Hormone in spermatogenesis: Lessons from knockout animal models. Arch Med Res. 2001; 32: 601-8.
- 20- Hedger MP, Meinhardt A: Cytokines and immune-testicular axis. J Rep Immunol. 2003; 58:1-26
- 21- Niederberger CS, Lamb DJ: Spermatogenesis in the Adult. In: Lipshultz LI, Howards SS (eds), Infertility in the Male, 3rd edn. Mosby, St Louis,1997.p.106-122.
- 22- Print CG, Lakoski Loveland K: Germ cell suicide: New insights into apoptosis during spermatogenesis. Bioessays. 2000; 22: 423-30.
- 23- EAU Guidelines Male Infertility, 2013; 1-60
- 24- Rowe T. Fertility and a woman's age. J Reprod Med 2006 Mar;51(3):157-63.
- 25- Shin D, Lipshultz L, Goldstein M, et al: Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction. Ann Surg 2005;241(4):553-558

- 26- Cerasaro TS, Nachtsheim DA, Otero F, et al: The effect of testicular torsion on contralateral testis and the production of antisperm antibodies in rabbits. J Urology 1984;132:577-579
- 27- Sønksen J, Biering-Sørensen F: Fertility in men with spinal cord or cauda equina lesions. Semin Neurol 1992; 12(2):106-114
- 28- Abalovich M, Levalle O, Hermes R, et al: Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. Thyroid 1999; 9:857-863.
- 29- Costabile RA, Spevak M: Cancer and male factor infertility. Oncology (Williston Park) 1998; 12(4):557-570
- 30- Vine MF, Tse CK, Hu P, et al: Cigarette smoking and semen quality. Fertil Steril 1996; 65:835-842.
- 31- Erpenbach KH; Systemic treatment with interferon-alpha 2B: An effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. J Urology 1991;146:54-56
- 32- Sigman M, Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. Urology 1997; 50(5):659-664.
- 33- Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, et al: Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. Fertil Steril 1990; 53:315-322
- 34- Vine MF, Tse CK, Hu P, et al: Cigarette smoking and semen quality. Fertil Steril 1996; 65:835-842
- 35- Yokota T, Ohno N, Tamura K, et al: Ultrastructure and function of cilia and spermatozoa flagella in a patient of Kartagener's syndrome. Int Med 1993; 32:593-597.
- 36- Wright VC, Chang J, Jeng G, et al: Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2004. MMWR Surveill Summ 2007; 56(26):1-22.
- 37- Charny CW: The spermatogenic potential of the undescended testis before and after treatment. J Urol 1960; 83:697

- 38- Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, et al: Efficacy of varicocelelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urol* 2007; 70(3):532-539.
- 39- Jeyendran RS: Sperm collection and processing methods: a practical guide. Cambridge (UK), Cambridge University Press, 2003. p. viii, 160
- 40- ASRM : New guidelines for the use of semen donor insemination: 1990. The American Fertility Society. *Fertil Steril* 1990; 53:15-13S
- 41- Trummer H, Ramschak-Schwarzer S, Haas J, et al: Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. *Fertil Steril* 2001; 76:254-257.
- 42- Gonsalves J, Turek PJ, Schlegel PN, et al: Recombination in men with Klinefelter syndrome. *Reproduction* 2005; 130(2):223-229
- 43- De la Chapelle A: Nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am J Hum Genet* 1972; 24:71-105.
- 44- Schiebel K, Winkelmann M, Mertz A, et al: Abnormal XY interchange between a novel isolated protein kinase gene, PRKY, and its homologue, PRKX, accounts for one third of all (Y+) XX male and (Y-) XY females. *Hum Mol Genet* 1997; 6(11):1985-1989
- 45- Oates RD: Genetic consideration in the treatment of male infertility. *Infert Reprod Med Clin North Am* 2002; 13:551-585.
- 46- Sharland et al, 1992. Sharland M, Patton MA, Burch M, et al: A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67:178-183
- 47- Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, et al: Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1998; 13:3332-3337.
- 48- Blagosklonova O, Fellmann F, Clavequin MC, et al: AZFa deletions in Sertoli cell-only syndrome: a retrospective study. *Mol Hum Reprod* 2000; 6(9):795-799

- 49- Ma K, Inglis JD, Sharkey A, et al: A Y chromosome gene family with RNA-binding protein homology: candidates for the azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis. *Cell* 1993; 75:1287-1295.
- 50- Nieschlag E: Classification of andrological disorders. In: Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S, ed. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1997:83-87
- 51- Cohlen BJ: Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004?. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 59:3-13.
- 52- Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, et al: Intrauterine insemination or in vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355:13-18
- 53- Hammadeh ME, Kuhnen A, Amer AS, et al: Comparison of sperm preparation methods: effect on chromatin and morphology recovery rates and their consequences on the clinical outcome after in vitro fertilization embryo transfer. *Int J Androl* 2001; 24:360-368
- 54- Palermo GD, Neri QV, Takeuchi T, Rosenwaks Z: ICSI: where we have been and where we are going. *Semin Reprod Med* 2009; 27(2):191-201
- 55- Schlegel PN: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14(1):131-135
- 56- Ramasamy R, Yagan N, et al: Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2005; 65(6):1190-1194
- 57- Laucirica R et al. *Endocrine Aspects of the Male Reproductive System*. Bloodworth's Endocrine Pathology, third ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1997; 307-52
- 58- Sigman et al. *Male infertility*. Campbell's Urology, Saunders Comp. 8. ed. 2002; 1475-531

- 59- Johnsen 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
- 60- Damjanov I. Clinical evaluation of infertile couple. In *Pathology of Infertility*. St. Louis, Baltimore, Mosby, 1993; 7-38
- 61- Mucus Interaction. 1999. New York, Cambridge University Press
- 62- Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:271-85
- 63- Ramasamy R, Schlegel PN: A Comparison of Models for Predicting Sperm Retrieval Before Microdissection Testicular Sperm Extraction in Men with Nonobstructive Azoospermia. *J Urol* 2013; 189(1):638-642.7
- 64- Ju Tae Seo, Woo Jin Ko: Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *International journal of andrology* 2001; 24:306-310
- 65- Davar R, Sekhavat L: Semen parameters of non-infertile smoker and non-smoker men. *Journal of Medicine and Life* 2012; 5 (4):465-468
- 66- Bonarriba CR, Burgués JP, Vidaña V, Ruiz X, Pizá P. Predictive factors of successful sperm retrieval in azoospermia. *Actas Urol Esp.* 2013 May;37(5):266-72
- 67- Ranjith Ramasamy, Campbell Bryson, Jennifer E. Reifsnnyder, Queenie Neri, Gianpiero D. Palermo and Peter N. Schlegel. 'Overweight men with nonobstructive azoospermia have worse pregnancy outcomes after microdissection testicular sperm extraction'. *Fertility and Sterility®* Vol. 99, No. 2, February 2013
- 68- Amr Abdel Raheem, Giulio Garaffa et al. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. 2012 *BJU International* | 111, 492–499 | doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11203
- 69- Sermondade N et al. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. *Arch Intern Med.* 2012

- 70- Palmer NO et al. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis* 2012;2:1-11
- 71- Eric M. Pauli, Richard S. Legro, Laurence M. Demers, Allen R Kunselmand, William C. Dodson and Peter A. Lee 'Diminished Paternity and Gonadal Function with Increasing Obesity in Males' *Fertil Steril.* 2008 August ; 90(2): 346–351 doi:10.1016/j.fertnstert.2007.06.046
- 72- Strain GW, Zumoff B, Kream J, Strain JJ, Deucher R, Rosenfeld RS, Levin J, Fukushima DK. Mild Hypogonadotropic hypogonadism in obese men. *Metabolism.* 1982;31(9):871-875
- 73- Magnúsdóttir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdóttir S, Heimisdóttir M, Ólafsdóttir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod.* 2005;20(1):208-215
- 74- Jensen TK, Andersson A-M, Jørgensen N, Andersen A-G, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril.* 2004;82(4): 863-870
- 75- Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roubenoff WE. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl.* 2006;27: 450-452
- 76- Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2004;172:1944-7.
- 77- Ziaee SA, Ezzatnegad M, Nowroozi M, Jamshidian H, Abdi H, Hosseini Moghaddam SM. Prediction of successful sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia. *Urol J.* 2006;3:92-6
- 78- Nguyen RHN, Wilcox AJ, Skjærven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Human Reproduction.* 2007; 22(9): 2488–2493



- 79- Mac Donald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. 2010;Hum Reprod Update; 6(3): 293-311
- 80- Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, et al. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study. Hum Reprod. 2014 Feb;29(2):193-200. doi: 10.1093/humrep/det428. Epub 2013 Dec 4
- 81- Aggerholm AS, Thulstrup AM, Gunnar T, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile?. Fertil Steril. 2008;90(3): 619-626.
- 82- Guixiang Ji, Lifeng Yan: OGG1 Ser326Cys polymorphism interacts with cigarette smoking to increase oxidative DNA damage in human sperm and the risk of male infertility. Toxicology Letters 2013; 218: 144– 149
- 83- Zakarya M, Ibrahim I: Does Cigarette Smoking Affect Seminal Fluid Parameters? A Comparative Study. Oman Medical Journal 2013; 28(1):12-15.142
- 84- Ranjith Ramasamy, Adult Urology, volume 188, issue 2, august 2012, page 532-537, Role of Optimizing Testosterone Before Microdissection Testicular Sperm Extraction in Men with Nonobstructive Azoospermia