

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

**NON-OBSTRÜKTİF AZOOSPERMİK HASTALARDA TESTİS
BOYUTLARININ, FOLİKÜL STİMÜLE EDİCİ HORMON,
LÜTEİNİZAN HORMON DEĞERLERİNİN VE VARİKOSEL
VARLIĞININ SPERM ELDE ETME BAŞARISINA OLAN
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İrfan Şafak BARLAS**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Lütü TUNÇ**

ANKARA – 2018

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

**NON-OBSTRÜKTİF AZOOSPERMİK HASTALARDA TESTİS
BOYUTLARININ, FOLİKÜL STİMÜLE EDİCİ HORMON,
LÜTEİNİZAN HORMON DEĞERLERİNİN VE VARİKOSEL
VARLIĞININ SPERM ELDE ETME BAŞARISINA OLAN
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İrfan Şafak BARLAS**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Lütü TUNÇ**

ANKARA – 2018

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	İrfan Şafak BARLAS
Baba Adı	İbrahim Ersegün
Doğum Yeri/Tarihi	Keçiören / 09.04.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	09.09.2013 / 169118
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Üroloji Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 11
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Non-obstrüktif azoospermik hastalarda testis boyutlarının, Folikül Stimüle Edici Hormon, Lütinizan Hormon değerlerinin ve varikozel varlığının sperm elde etme başarısına olan etkisi

JÜRİ KARARI: İrfan Şafak Barlas'ın 'Non-obstrüktif azoospermik hastalarda testis boyutlarının, Folikül Stimüle Edici Hormon, Lütinizan Hormon değerlerinin ve varikozel varlığının sperm elde etme başarısına olan etkisi' konulu tezi incelenmiş ve uzmanlık tezi olarak uygun bulunmuştur.

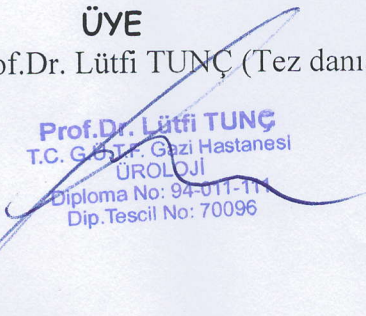
JÜRİ ÜYELERİ


BAŞKAN Prof. Dr. Turgut ALKİŞAV
T.C. G.Ü. Tıp Fak. Gazi Hastanesi
ÜROLOJİ
Diploma No: 5940
Dip. Tescil No: 37983

Prof. Dr. Rafet Turgut ALKIBAY

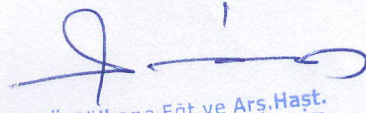
ÜYE

Prof. Dr. Lütfi TUNÇ (Tez danışmanı)


Prof. Dr. Lütfi TUNÇ
T.C. G.Ü. Tıp Fak. Gazi Hastanesi
ÜROLOJİ
Diploma No: 94-011-111
Dip. Tescil No: 70096

ÜYE

Prof. Dr. Selahattin BEDİR


SBÜ Gülhane Eğt. ve Ars. Hast.
Prof. Dr. Selahattin BEDİR
Üroloji A.D. Bşk.
Dip./İht. Tes. No: 86893/55858

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, her zaman bana destek olan ve bu çalışmayı tasarlayan Prof. Dr. Lütfi Tunç'a, haklarını ödeyemeyeceğim başta kliniğimiz anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Rafet Turgut Alkibay olmak üzere tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve onur duyduğum tüm hekim abi ve kardeşlerime, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen kliniğimiz hemşirelerine, sekreterlerine ve personellerine teşekkürü borç bilirim.

Başta yaşamıma anlam katan, hayatımı güzelleştiren, sevgili eşim Dr.Tuğba Barlas ve dünyada bir benzeri olmayan değerli varlığım, biricik oğlum Doruk Barlas olmak üzere bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan ve tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	18
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	41
7. ÖZET.....	43
8. ABSTRACT	44
9. KAYNAKÇA	45
ÖZGEÇMİŞ	59

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 yılında kriterlerine göre standart semen analizi değerleri.....	10
Tablo 2. Demografik Veriler.....	21
Tablo 3. Laboratuvar Değerleri ve Testis Boyutları	23
Tablo 4. Hormon ve Testis Hacmi ile TESE İlişkisi.....	24
Tablo 5. Yaş, FSH, LH, Sağ Testis Boyutu ve Sol Testis Boyutu ROC Analizleri	27
Tablo 6. Sağ Testis Boyutu, Sol Testis Boyutu, FSH ve LH Korelasyon Analizi	28
Tablo 7. Serum FSH ve LH Düzeyleri ve Testis Boyutlarının Lojistik Regresyon Analizi	29
Tablo 8. TESE ile Varikosel İlişkisi.....	29
Tablo 9. Sağ Taraflı Varikosel ve TESE İlişkisi.....	30
Tablo 10. Sol Taraflı Varikosel ve TESE ilişkisi.....	30
Tablo 11. Varikoseli Olan Hastalarda Varikosektominin TESE Başarısına Etkisi	31
Tablo 12. Klinefelter Sendromu ile Normal Karyotipli Hastaların FSH, LH ve Testis Boyutlarının Karşılaştırması	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların yaş dağılımı.....	22
Şekil 2. TESE işlemi ile sperm elde edilen ve sperm elde edilemeyen gruplarda serum FSH değerleri dağılımı	25
Şekil 3. TESE işlemi ile sperm elde edilen ve sperm elde edilemeyen gruplarda serum LH değerleri dağılımı	25
Şekil 4. Yaş, sağ ve sol testis boyutlarına ilişkin ROC analizi grafiği.....	26
Şekil 5. Serum FSH ve LH düzeylerine ilişkin ROC analizi grafiği	26

SİMGELER ve KISALTMALAR

CM ³	Santimetre-Küp
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
GABA	Gama Amino Butirik Asit
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GÜTF	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropini
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IVF	İnvitro Fertilizasyon
LH	Lüteinizan Hormon
MESA	Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu
mIU	Mili-İnternasyonal Ünite
MM ³	Milimetre-Küp
ML	Mililitre
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NOA	Non-Obstrüktif Azoospermi
NP	Non-Progresif Hareket
OR	Odds Ratio
PESA	Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu
PR	Progresif Hareket
ROC	Receiver-Operating Characteristics
SHGB	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SPSS	Statistics Programme for Social Scientists
TESE	Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
TFNA	Testiküler İnce İğne Aspirasyonu
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
TRUSG	Transrektal Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

İnfertilite, korunmasız ilişkiye giren cinsel aktif çiftlerin bir yıl içerisinde çocuk sahibi olamama durumudur [1]. Yeni evlenen çiftlerin yaklaşık %20-35'inde infertilite ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmakta ve bunların yarısında erkek faktörü sorumlu tutulmaktadır [2,3]. Beslenme bozukluğu, ileri yaş, testislerin uzun süre ısıcağa maruz kalması, sistemik hastalıklar, genetik bozukluklar, tümörler, stres, ilaç kullanımı, kimyasal maruziyeti, sigara ve alkol alışkanlığı, seksüel bozukluklar, konjenital penis anormalikleri, radyasyona maruz kalmak, konjenital ve endokrin hastalıklar erkeklerde infertiliteye neden olabilmektedir [4,5,6].

Günümüzde in vitro fertilizasyon uygulamasının başlaması ve buna paralel olarak invaziv ve non-invaziv sperm elde etme tekniklerinin gelişmesi infertil erkeklerden sperm elde etmeyi mümkün hale getirmiş ve İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) prosedürünün geliştirilmesiyle de erkek faktörlü infertilitede çocuk sahibi olmak için güvenli ve etkin bir yol oluşmuştur [7,8,9]. ICSI'nın epididimal ve testiküler spermin kullanıldığı durumlarda kullanım endikasyonu olmakla birlikte sperm sayısının bir milyon/mm³'ün altında olduğu ağır oligoastenospermik hastalarda da uygulanabilmektedir [10,11].

İnfertilite nedeniyle başvuran erkeklerde yapılan semen analizi sonucunda azoospermik olduğu tespit edilen erkeklerde yardımcı üreme tekniklerine başvurmadan önce obstrüktif ve non-obstrüktif ayrımı yapılması gerekmektedir. İnfertil hastaların %15'ini non-obstrüktif azoospermik (NOA) hastalar oluşturmaktadır [12]. Bu hastaların yaklaşık yarısının testisinden sperm elde edilebilmektedir [13,14]. Sperm elde edilebilecek ve yardımcı üreme tekniklerinden fayda görebilecek uygun hastayı bularak; sperm elde etme başarısını arttırmak için klinik ve laboratuvar belirteçleri bulmaya yönelik çalışmalara ağırlık verilmiştir. İnvaziv bir işlem olan Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) ve ICSI işlemleri öncesi sperm elde edilebilirliğine yönelik öngörü sağlamak amaçlanmıştır.

Bu alışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) roloji Ana Bilim Dalı'na başvuran; Tüp Bebek ve reme Sağlığı nitesi'nde TESE işlemi yapılan NOA hastaların klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerinin her birinin TESE işlemi ile sperm elde etme olasılıklarını inceleyerek işlem başarısını öngörmek ve ocuk sahibi olmak amacıyla yapılan bu işlemlerin başarısız olabileceği çiftleri tespit ederek bilgilendirmek, gereksiz yapılacak işlemlerin önüne geçmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite son 12 aylık zaman diliminde korunmasız cinsel ilişki olmasına rağmen spontan konsepsiyon oluşmamasıdır [1]. Fertil çiftlerin 6 aylık korunmasız ilişki sonrası %65'inde, 12 ay korunmasız cinsel ilişki sonrası ise %90'ında gebelik gerçekleşmektedir. Genel olarak infertilite 1/3 erkek, 1/3 kadın ve 1/3 oranında ise her iki partnerden birlikte kaynaklanmakta olup bu oranlar göz önüne alındığında yaklaşık yarısında erkek faktörü sorumlu olduğu görülmektedir [2,3]. İn vitro Fertilizasyon (IVF) tekniklerinin de kullanıma girmesiyle, mikromanüplasyon işlemleri yapılmaya başlanmıştır. İleri teknoloji ve yüksek maliyet gerektiren bu işlemler erkek faktörünün araştırılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde, üzerinde en çok durulması gereken unsur aynı diğer tıbbi sorunlarda da olduğu gibi hastanın öyküsüdür [15]. Hastadan alınan bilgiler iyi bir fizik muayene ve semen analizi ile birleştirildiğinde hastaların %90'ında doğru yaklaşım elde edilebilir. İleri testler bu ön tanının doğrulanması amacıyla kullanılır [5]. İnfertil erkeğin hikayesinde doğruluk ve infertiliteyi ilgilendiren etkenler detaylı şekilde sorgulanmalıdır. Hastadan öncelikle, çiftin infertilite süresi ve daha öncesine ait fertilite durumları ile ilgili bilgiler alınarak başlanır. Hastanın eşinin infertilite açısından incelenip incelenmediği, önceki fertilite öyküsü, spontan ya da müdahale ile yapılan abortus varlığı, kontraseptif kullanımı, jinekolojik operasyon öyküleri sorgulanmalıdır [5]. Her iki partner için de fertilite ihtimalinin en iyi olduğu yaşın 24 olduğunu gösteren çalışmalar olduğu için çiftlerin yaşları, korunmasız cinsel ilişki frekansları ve zamanları öğrenilir. Gebelik çoğunlukla ovulasyonun gerçekleştiği iki gün içerisinde oluşmaktadır. Koitus sonrası sperm kapasitesini tamamlayarak kadın genital sistemi içerisinde 2-5 gün canlı kalabildiği için cinsel ilişki sıklığı önem arz etmektedir. Cinsel ilişki sıklığı arttığında epididimde tekrar yeterli sayıda sperm birikmesine fırsat olmaz. Çok seyrek ilişkiye girildiği takdirde ise potansiyel fertilizasyon kaçırılabilir. Gebelik oluşabilmesi için en

uygun zamanlar, ovulasyon tahmini zamanından beş gün öncesi ve sonrasıdır. Bu süre içerisinde iki gün aralıkla cinsel ilişkide bulunulması önerilir [5,16,17].

Çiftlerin ilişki sırasında lubrikan kullanıyor olması da önem arz eden bir konu olup mutlaka sorgulanması gerekmektedir. Üreme çağılarındaki çiftlerin sıkça kullandıkları lubrikanların spermid etkilerinin mevcut olduğu gösterilmiştir, bundan dolayı çocuk sahibi olmak isteyen çiftler tarafından mümkünse kullanılmaması, kullanılacaksa da olabildiğince az kullanılması önerilmektedir [18,19].

Puberte yaşı sorgulanmalı, gecikmiş puberte ya da pubertenin olmaması hipogonadotropik hipogonadizm gibi endokrin bozukluklar, androjen reseptör anomalileri ya da klinefelter gibi pantestiküler yetmezlik olabileceğini düşündürürken; konjenital adrenal hiperplazi olan olgularda puberte prekoks görülmektedir [5,20].

Geçirilmiş pelvik ve retroperitoneal cerrahi, sempatik sinirleri zedeleyerek hastaların ereksiyon ve ejakülatuar fonksiyonları etkileyebilmektedir. Ayrıca geçirilmiş mesane boynu cerrahisi olan hastalarda sıklıkla retrograd ejakülasyon olmaktadır [21].

Hastada tek taraflı ya da çift taraflı inmemiş testis, testis travması veya torsiyon, üriner sistem enfeksiyonları, prostatit, pyospermi, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve puberte sonrası geçirilen bilateral kabakulak orşiti ve benzeri öykülerin olması infertilite ihtimalini artırmaktadır [5,20,22,23].

Diabetes Mellitus, Multiple Skleroz, ateşli hastalıklar ve spinal kord hasarı gibi sistemik hastalıklar spermatogenez, ejakülasyon ve ereksiyon mekanizmalarını bozarak infertiliteye neden olmaktadır [24,25,26,27].

Neoplazmlar ve neoplazmların tedavilerinde kullanılan; kemoterapi ve radyoterapi tedavileri sonrası hızlı bölünen germ hücreler hasar görmektedir. Bu durum kalıcı ya da geçici olabilmekle birlikte genellikle uzun süren bir infertiliteye sebep olabilmektedir [28,29,30,31].

İnfertilitesinin yanında kronik solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda, situs inversus da eşlik ediyorsa Kartagener Sendromu akla gelmelidir [32]. Yine kronik solunum yolu enfeksiyonu eşlik eden infertil erkeklerde bilateral vaz deferens agenezisi de olması durumunda Kistik Fibrozis Hastalığı açısından mutlaka incelenmelidir [33,34]. Başağrısı, görme kaybı ve galaktorenin eşlik ettiği durumlarda pituiter tümörler ve Kallman Sendromu unutulmamalıdır. İnfertilitesinin yanında jinekomasti öyküsü de olan hastaları; hiperprolaktinemi, testis kanseri ve östrojen salınımıyla seyreden anomaliler açısından da değerlendirmek gerekir. Nitrofrantoin, simetidin, sulfasalazin, kokain, marihuana, nikotin, kafein ve alkol kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Bu maddelerin kullanımında spermatogenezin bozulabileceği bilinmektedir [35,36,37,38,39,40]. Radyasyon, ısı, ağır metaller, kimyasal boyalar, sentetik östrojenler, organik çözücüler ve benzen türevleri ile mesleki maruziyeti olan kişilerde infertiliteye neden olabilmektedir [41].

Hastaların büyük çoğunluğunu idiopatik infertil hastalar oluşturmakta ve genellikle anormal semen etyolojisi bulunamamaktadır. Çok az sayıda azoospermik hastada hipogonadotropik hipogonadizm gibi hormon bozuklukları ve bazı obstruktif azoospermi olguları gibi tedavi edilebilir infertilite nedenlerine rastlanmaktadır [5,15].

Fizik muayene; infertilite ile başvuran hastalar hakkında bize etyolojiyi saptamada ve tedavi planı yapmakta yardımcı olmaktadır. İnfertilite muayenesi ilk başvuru anındaki genel görünümle incelemekle başlar ve bize bazı hastalarda infertilite etyolojisi veya eşlik eden ek patolojiler hakkında bilgi verebilir. Örneğin; kişinin vücut yapısı, saç yapısı, virilizasyon problemleri, sesi ve orantısız ekstremiteler boyları hastada endokrinopati veya genetik bozukluk olduğuna dair ipuçları sunabilmektedir. Görme bozukluğu, baş ağrısı gibi nörolojik semptomları olan infertil hastalar hipotalamik ve pituiter lezyonlar açısından incelenmelidir. İnfertil hastalarda beyin ve testis maligniteleri gibi ciddi hastalıkların da eşlik edebildiği bilinmektedir [42]. Detaylı bir genital muayene yapılarak fallus yapısı incelenmelidir. Penil kurvatur ve hipospadiası olan

hastalarda semenin aktarımında sorun oluşabilmektedir. Testis muayenesi, muayenenin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Testis boyutları orşidometre yardımıyla veya ultrasonografik olarak yapılabilir. Ortalama testis boyutları normal erişkin erkekte en az 18-20 cm³ olmalıdır. Testisin %85'ini sperm yapımında ve olgunlaşmasında görevli elemanlar oluşturduğu için testis boyutunun azalması, olası spermatogenez hasarını işaret etmektedir [43,44]. Epididimin boyutu, kıvamı ve obstrüksiyona neden olabilecek lezyonlar muayene edilmelidir. Spermatik kord palpe edilmeli ve devamlılığına bakılmalıdır. Vaz deferens yokluğu olan hastalarda Kistik Fibrozis gen mutasyonu olma olasılığı çok yüksektir [45]. Spermatik kord muayenesi sırasında varikozel varlığı açısından da değerlendirme yapmak gerekir. Varikozeli olan subfertil erkeklerde varikozel tedavisi sonucu fertilitatesinin düzelebileceği bilindiği için varikozel varlığını tespit etmek büyük önem arz etmektedir. Varikozel, hasta ayakta ve valsalva yaparken anormal şekilde geniş venlerin palpe edilmesiyle tespit edilir. Fertil erkeklerde %15, primer infertil erkeklerde %19-41, sekonder infertil erkeklerde %81 oranında varikozel saptanır [5,46]. Varikozel gonadal venlerdeki valv mekanizmasının yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Ayakta dururken venöz kan akımının ters dönüp skrotal reflü oluşmasından kaynaklanmaktadır. Sol testiküler venin, sol renal vene açılmasına karşın sağ testiküler venin, inferior vena kavaya açılması daha az basınç ve daha az türbülans oluşturması nedeniyle sol testiküler vende sağ testiküler vene göre daha çok venöz dilatasyon oluşmasına neden olmaktadır [47]. Varikozelin spermatogenezi bozma mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmuş olmamakla birlikte, skrotumda oluşan venöz göllenmenin sıcaklığı arttırmasının; hipoksi ve oksidatif strese neden olduğu ön planda düşünülmektedir [48,49,50]. Varikozeli olan subfertil hastalarda varikozel tedavisi sonrası semen parametreleri ve fertilizasyonda iyileşme olduğu çalışmalarda gösterilmiş olsa da ne kadar faydalı olduğu tartışma konusudur [51,52,53]. Genetik anomalilerin eşlik ettiği subfertil hastalarda varikozelin tedavi edilmesinin anlamlı iyileşmeye neden olmadığı gösterilmiştir [54]. İnmemiş testisi olan hastalarda testis 2,5 yaşın altında skrotum içine indirilmediği takdirde, intraperitoneal sıcaklık nedeniyle testislerde geri dönüşsüz

değişiklikler ve fibrozis ortaya çıkmaktadır. Bir yaşındaki erkek çocukların %0.8-1.5'inde testisin skrotumda olmadığı görülür. Olguların %10'unda kriptorşidizm bilateralidir. Kriptorşidizm bulunan çocukların %14'ünün ailesinde de kriptorşizm mevcuttur. Unilateral kriptorşizmi olan erkeklerin yaklaşık %50'sinde, bilateral kriptorşidizmi olan erkeklerin %90'ında semen parametreleri normalin altında bulunur [6]. Muayenede en son parmakla rektal muayene yapılarak prostat büyüklüğü değerlendirilmeli, seminal veziküller palpe edilip edilemediğine bakılmalıdır. Normalde rektal tuşe ile seminal veziküller palpe edilemezken obstrüksiyona neden olan patolojik durumlarda seminal veziküller klinisyen tarafından palpe edilebilmektedir. Patolojik bulgu saptandığı takdirde Transrektal Ultrasonografi (TRUSG) ile incelenebilir [12].

İnfertilitede endokrinolojik değerlendirme, özellikle de öykü ve fizik muayenede endokrinolojik patolojilerden şüphelenildiği durumlarda önem taşımaktadır. İnfertilitenin endokrinolojik patolojileri hipotalamik, hipofizer ve gonadal seviyede karşımıza çıkabilir. Üreme sisteminde işlevi olan Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH), Lüteinizan Hormon (LH) gibi gonadotropinlerin yanında testosteron, prolaktin ve östradiol gibi hormon düzeyleri, hormon aksındaki patoloji ve patolojinin yeri hakkında bilgi verebilmektedir. Primer nedeni endokrinolojik bozukluk olan infertilite; tüm infertilitelerin %3'ünü oluştursa da, anormal semen parametreleri olan, testis hacmi düşük, testis kıvamı yumuşak, jinekomastisi olan ve seksüel fonksiyonları bozulmuş olan hastaların birçoğunda endokrinolojik bozukluk da izlenmektedir [15,55,56]. Hipogonadizm testosteron düzeyinin 300 ng/dl'nin altında olması, non-obstrüktif azoospermik (NOA) hastaların %45'inde, fertil hastaların ise %35'inde görülmektedir [57].

Anatomik olarak hipotalamus; anterior optik kiazma, posterior mamiller cisim, lateralde temporal lobun unkusları ve üstünde de talamus ile bağlantılıdır. Hipotalamusun en alt kısmına median eminens adı verilir. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH)'un santral sinir sisteminin birçok bölgesinden salındığı gösterilmişse de en fazla sekresyon hipotalamusun medial bazal bölümünde bulunan ve median eminense doğru uzanım gösteren nöronlar

tarafından olmaktadır [58]. GnRH nöronlarının katekolaminerjik, seratoninerjik, Gama Amino Butirik Asit (GABA), opioid peptiderjik, substans-p ve Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH) aksonları ile sinaps yaptığı gösterilmiştir. Bunların dışında aspartat ve glutamat gibi bazı aminoasitlerin, somatostatin, vazoaaktif intestinal polipeptid, nöropeptit-Y, anjiotensin II ve oksitosinin de GnRH salınımı üzerine etkileri olduğu bilinmektedir ancak GnRH salınımında primer görevli hormonun noradrenalin olduğu düşünülmektedir [4,59]. GnRH'yı inhibe edeci özellikte olanlar ise CRH, oksitosin, β -endorfin, substans p ve interlökinlerdir. Özellikle emosyonel stres durumlarında CRH'nın artması ile endojen opioid peptitler üzerinden GnRH salınımı inhibe olmakta, bu da stresin fertilité üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır [60]. GnRH pulsatil olarak hipotalamusdan portal dolaşıma bırakılır ve her bir pulsasyon ortalama 70-90 dakika sürer. GnRH etkisini hipofiz üzerinden FSH ve LH salınımını artırarak yapar [61]. GnRH salınımındaki bu pulsatil patern LH ve FSH salınımının olmazsa olmazıdır. Yapılan çalışmalarda sürekli GnRH salınımının LH ve FSH salınımını artırmak yerine inhibe ettiği gösterilmiştir [4,62]. GnRH'nın pulsatil etkisiyle hipofizden sentezlenen FSH ve LH sistemik kan dolaşımına bırakılır ve buradan hedef organlara ulaşır etkilerini gösterirler [4,61]. Her iki hormon α ve β olmak üzere iki zincirden oluşan glikopeptitlerdir. FSH, LH, insan Koryonik Gonadotropin (hCG) ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH)'nın α subüniteleri aynıdır, birbirinden farklı olan β subüniteleri ise hormonların her birine özel olup hormonların kendine özel etkilerinden sorumludur [63]. FSH ve LH'nın ana hedef organları testislerdir ve kendi regülasyonları da testiküler hormonların kontrolü altındadır. Testislerde üretilen en önemli hormon leyding hücreleri tarafından yapılan testosterondur [4,64]. Östrojenler testislerdeki üretimlerinin dışında; androjen ve androjen öncüllerinin dokudaki aromatisasyonu ile de ortaya çıkmaktadır. Östradiolün, testosterona göre göreceli olarak düşük kan seviyeleri olmasına rağmen LH ve FSH salınımı üzerinde testosterondan 100 kat daha güçlü baskılayıcı etkisi bulunmaktadır. LH salınımının üzerine bütün androjen ve östrojenlerin benzer şekilde baskılayıcı etkisi vardır [64]. FSH salınımının kontrol mekanizması ise LH'dan biraz daha karışıktır. Orşiektomi sonrası LH ile FSH'nın

kan düzeylerinin birlikte yükseldiği bilinmesine karşın fizyolojik miktardaki testosteron ve östradiol verildiğinde LH'nın baskılanmasına karşılık FSH'nın baskılanmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Folikül Stimüle Edici Hormonun salınımını azaltan, serum FSH düzeylerinin olması gerekenden fazla yükselmesini engelleyen faktör testiste sertoli hücrelerinden salınan inhibin hormonudur. İnhibin A ve inhibin B olmak üzere iki tipi bulunan inhibinin her iki tipinin de in vitro şartlarda serum FSH salınımına etki ettiği gösterilmiştir [65].

Gonadotropin hormonlar testiste iki önemli işlevi düzenlemektedir. Bunlardan birincisi testosteron ve diğer testiküler hormonların üretimi, diğeri ise spermatogenezdır. Lüteinizan Hormon'un etkisiyle leyding hücrelerinden salgılanan testosteronun yaklaşık %98'lik büyük bir kısmı, serumda çeşitli proteinlere bağlı olarak dolaşır. Bunlardan en önemlisi Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG)'dir. Geriye kalan proteinlere bağlanmayan testosteron (%2) ise biyolojik olarak aktiftir. Seks Hormon Bağlayıcı Globulin seviyesindeki değişiklikler bu serbest testosteron miktarını etkileyebildiği için, serbest testosteron tayini önem arz etmektedir [6]. Folikül Stimulan Hormon ve intratestiküler testosteron spermatogenezin kontrolünde farklı evrelerde görev yapmaktadırlar. Özellikle FSH sertoli hücreleri üzerinden etki ettiği bilinmekle birlikte mekanizması tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır [15]. Bu mekanizmalar nedeniyle serum gonadotropin düzeyleri ile hipotalamo-hipofizer-gonadal aks değerlendirilebilir. Serum FSH seviyesi seminifer tübül epitelinin çalışma durumunu göstermesi açısından önemlidir. Germ hücre defekti bulunan olgularda FSH yüksek saptanır, FSH ve LH'nın birlikte yüksek olduğu durumlarda ise ciddi testiküler hasardan şüphelenilebilir [61,66].

Normal bir erkeğin testislerinde günde 300 milyon sperm üretilebilir. Üretilen bu spermler maturasyon için üç aylık bir süreye ihtiyaç duyarlar, mature olduktan sonra da kapasitasyon süreci ve ejakülatta yer alması için 3 ila 10 günlük süre geçmesi gereklidir [67]. Semen analizi infertil erkeklerin incelenmesinde en önemli laboratuvar tetkikidir. Semen analizi için birden fazla örnek alınarak uygun bir şekilde incelenmeli ve birbirileriyle kıyaslanmalıdır [68]. Örnek 2 ila 7

günlük cinsel perhiz sonrası verilmelidir çünkü aralık azaldığı takdirde sperm konsantrasyonu azalacaktır, buna karşın aralık uzadığı zaman ise sperm motilitesi düşük çıkacaktır. Ejakülat yapısı ve hacmine bize patoloji ile ilgili bilgi verebilir, bir ml'den az hacimli, berrak su gibi ejakülat, ejakülatuar kanal tıkanıklığını veya vaz deferens agenezisinde olduğu gibi seminal vezikül komponentinin olmadığını düşündürür. Ejakülat hacmi düşük olduğu durumlarda semende fruktoz ve pH tayini de yapılarak düşük geldiği takdirde vaz deferens patolojilerini ekarte etmek gerekir. Normal orgazm gerçekleşmesine rağmen hiç ejakülasyon olmadığı durumda ise öncelikle retrograd ejakülasyon akla gelmelidir [5,69,70]. Semen analizi, erkeğin fertilité olasılığı açısından bize fikir verse de kesinlikle tanı kişiye infertilite tanısı koymaz. Birçok araştırmada normal semen analizi olan kişilerde sperm fonksiyon bozukluğundan kaynaklı olabilecek idiopatik infertilite olabileceği; bunun yanında kötü semen parametreleri olan erkeklerin ise ek tedavi ya da yardımcı üreme teknikleri yardımı olmaksızın çocuk sahibi olabilecekleri gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2010 yılında belirlenen standart semen analizi değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Semen analizi infertil erkeklerin ancak yarısında infertilite etyolojisini saptayabilmektedir. Erkek fertilitésinin tek kanıtı cinsel ilişki ile gebelik oluşturabilmektir [71].

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 yılında kriterlerine göre standart semen analizi değerleri

Parametre	WHO 2010
• 1. Miktar (volüm)	1.5
• 2. ph	≥7.2
• 3. ml de sperm sayısı (konsantrasyon)	≥15 milyon/ml
• 4.Total sperm sayısı	≥39 milyon/ml
• 5. Hareketlilik (motilite)	%40(PR+NP**) %32 PR*
• 6. Şekil (morfoloji)	≥%4
• 7. Canlılık (viability)	≥58
• 8. Lökosit (iltihap hücresi)	≤1 milyon/ml

İnfertilite etyolojisinin aydınlatılması, fertilizasyon amacıyla uygulanacak girişimlerden elde edeceği faydanın öngörülmesi ve çiftlere genetik danışmanlık yapılması genetik testlerin önemini artırmıştır. Özellikle infertilite etyolojisi semen analizi ile aydınlatılamayan erkeklerde, sperm sayısı 5 milyon/ml'nin altında olanlarda, non-obstrüktif azospermik hastalarda ve hastanın kliniği genetik hastalık açısından şüphe uyandırdığı durumlarda mutlaka genetik testlerin yapılması gerekir. Normal populasyonun %1'inde, infertil erkeklerin %7'sinde, azospermik hastaların %10-15'inde ve oligospermik hastaların da %5'inde kromozomal anomaliler tespit edilmektedir. Bu hastalarda genetik inceleme ve tarama amacıyla karyotip analizi, Y kromozom mikrolelesyon incelemesi yapılmalıdır ve kliniği şüphe uyandıran durumlarda kistik fibrozis gen mutasyonları taranmalıdır [41,72]. En sık rastlanılan kromozom anomalisi Klinefelter Sendromu'dur. Bu hastalarda normal karyotipteki erkeğe göre cinsiyet kromozomlarında fazladan bir X kromozomu bulunur (XXY). Bu sendrom 500 canlı doğumda bir görülür. İnfertil erkek populasyonunda normal populasyonda olduğundan 45 kat fazla görülür. Bu hastaların %93'ünde azospermi mevcuttur. Klinefelter Sendromu olan hastaların fizik muayenesinde bilateral küçük testisler, kıllanma bozuklukları ve jinekomasti sıklıkla mevcuttur. Çoğunlukla infertil olsalar da özellikle mozaik genetik yapıda olanlar yardımcı üreme teknikleri yardımıyla; hatta çok az bir kısmının medikal yardım almaksızın çocuk sahibi olabildiği gösterilmiştir [4,5,13,73]. Erkek Turner Sendromu olarak nitelendirilen, erkek cinsiyet kromozomundaki X kromozomunun olmadığı (Y0) 45 kromozoma sahip Noonan Sendromu; genellikle normal fenotipli ama suça meyilli XYY kromozomlu erkekler ve mozaik genetik yapıdaki miks gonadal disgenezi olan hastalar gibi çok ender görülen kromozomal anomaliler de genetik inceleme sonucu tespit edilebilir. Bu hastaların %50'sinde 13. ve 14. kromozomlarda dengeli Robertsonian Translokasyon bulunmuştur [73,74,75,76,77]. İnfertil hastalara yapılan genetik taramalarda sıklıkla ortaya çıkan Y kromozom mikrolelesyonları; Y kromozomunun uzun kolunda (Yq) görülen mikrolelesyonlardır, non-obstrüktif azospermik hastaların %7-18'inde, şiddetli oligospermisi olan hastaların %5-10'unda tespit edilir. Y kromozomu uzun kolu

proksimalden distale doğru AZFa, AZFb, AZFc lokuslarını içerir ve bu lokuslar spermatogenezden sorumludur. AZFa delesyonları daha az görülmekle birlikte spermatogenezin belirli basamaklarından sorumlu USP9Y ve DBY genlerini içerir. AZFb RBMY genetik bölgesini içerir, AZFc gen grubunu oluşturan en önemli genetik bölge DAZ'dır. Y kromozomu mikrodelsyonlarının çoğu AZFb ve AZFc bölgelerindeki birçok genin aynı anda kaybına neden olur. Özellikle AZFc mutasyonu bulunan olguların %60-70'inde sperm üretimi mevcut olup bu hastalar yardımcı üreme teknikleri yardımıyla çocuk sahibi olabilmektedir; fakat bu kişilerin çocuklarında da aynı anomalinin olabileceği hakkında bilgi verilmelidir [78,79,80,81,82].

Testis biyopsisi azoospermik hastalarda tanı amacıyla ya da infertil erkeklerde in vitro embriyo elde etmek amacıyla yapılabilir. Normal boyutta ve kıvamda testisleri olan, ön planda obstrüksiyon düşünülmeyen ve normal serum FSH seviyeleri olan azoospermik hastalarda testis biyopsisi endikasyonu vardır. Azoospermik hastalarda testis biyopsisi ile normal spermatogenezi göstermek; non-obstrüktif azoospermiyi, obstrüktif azospermiden ayırmayı sağlar [83]. Obstrüktif azoospermik hastalarda üreme yolları rekonstrüksiyonu ile yardımcı üreme tekniklerine göre çok daha ucuz ve efektif tedavi imkanı vardır [84]. Azoospermik erkeklerden sperm elde etmek günümüz infertilite tedavisinin en önemli faktörlerinden birisidir. Testis biyopsisi doğrudan tedavi amacıyla kullanılabilir; tedavi öncesinde tanısal amaçlı biyopsi yapma zorunluluğu yoktur. Biyopsi ile elde edilecek her bir sperm İn vitro Fertilizasyon teknikleri (IVF) ile gebelik oluşturmak için kullanılabilir. Perkütan veya açık testis biyopsisi ile sperm elde etmek mümkün olsa da açık biyopsi ile yeterli sayıda seminifer tübül alınabilir. IVF işlemi için yeterli miktarda doku alınmasını sağlayan açık testis biyopsisi altın standarttır [85]. Perkütan sperm elde etme teknikleri Testiküler İnce İğne Aspirasyonu (TFNA), Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA) ve Perkütan Testis Biyopsisi'dir [5,86]. Perkütan Testis Biyopsisi ile sperm elde etme olasılığı, TFNA tekniği ile sperm elde etme olasılığından yüksek olduğu gösterilmektedir. TFNA tekniği sperm elde etmenin yanında daha çok

testis haritalanması için kullanılan bir tekniktir [87,88]. Bu teknikler ile non-obstrüktif azoospermik hastalarda sperm elde etme olasılığı, testisten sperm elde etmek amacıyla testisin farklı yerlerinden çoklu örnek almak için yapılan açık testis biyopsisi işlemi olan Testiküler Sperm Ekstraksiyonu'na (TESE) göre düşüktür [89]. Non-obstrüktif azoospermik hastalarda fokal sperm üretim alanlarının olduğu gösterilmesi; testisten farklı alanlardan çoklu biyopsiler yapılması gerektiğini gündeme getirmiştir [86]. Bu işlemle testis haritalanması, elde edilen spermlerin ICSI işlemindedir kullanılarak fertilité tedavisinde önemli yeri olduğu gibi; alınan materyalin patolojik incelemesi ile testiste intratübüler germ hücre neoplazisi (karsinoma in situ) de tespit edilebilir [5,88,89,90]. Non-obstrüktif azoospermik hastalarda ultrasonografi yardımıyla belirlenen testisin vasküler alanlarından yapılan biyopsilerde avasküler alanlara oranla sperm bulma olasılığının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar; çoklu biyopsi ile testis haritalandırması yerine çok daha az invaziv bir işlem olan ultrasonografi ile testis haritalandırması kullanılabileceğini göstermiştir [91]. Testis biyopsisinin invaziv bir işlem olduğunu da unutmamak gerekir, parankime giren damarlara zarar vererek testisin vaskülerizasyonunu bozabileceği bilinmektedir; bu sebepten biyopsi alınırken testis damarlarının korunmasına özen gösterilmelidir [92]. TESE işlemi sırasında testiküler arterin dallarının zarar görmesi, devaskülerizasyona ve testis atrofisine sebep olabilir. Bu riskten dolayı bazı klinisyenler TESE işlemi sırasında subtunikal damarların zarar görmemesi için ameliyatın mikroskop altında yapılmasını önerirler. Bu sayede mikrodiseksiyon tekniği uygulanarak daha opak ve daha geniş olan seminifer tübüller izole edilebilir ve daha az testis dokusu alınarak sperm bulma olasılığı yüksek olan dokular örneklenebilir [89,92,93]. Tanısal amaçlı testis biyopsisi pek önerilmemektedir; eğer tanısal amaçlı işlem yapılacak ise de alınan dokunun kriyoprezervasyon yöntemi ile dondurularak saklanması önerilir [86]. Bu yöntemle non-obstrüktif azoospermi tanısı doğrulanır ve TESE öncesi başarı şansı hakkında fikir sahibi olunur; ayrıca işlem sonucunda sperm bulunmadığı takdirde hastanın eşine gereksiz ovulasyon indüksiyonu yapılmamış olur. Morbiditesi azalmış olsa da tek biyopsi başarısının hiçbir zaman çoklu biyopsi başarısına eşit olamayacağı unutulmamalı ve non-

obstrüktif azospermik erkeklerde sperm dondurma tekniği ile saklanan spermlerin çözöldüğünde sıklıkla sperm motilitesinin bozulduğu göz ardı edilmemelidir [94]. TESE işlemi non-obstrüktif azospermik hastalarda sperm üretim seviyesi düşük olması nedeniyle perkütan biyopsi tekniklerinden daha avantajlıdır. Yapılan çalışmalarda TESE işlemi ile sperm elde etme oranı genel popülasyonda %59, diagnostik biyopsi ile hipospermatogenez tespit edilen erkeklerde %81, maturasyon aresti olan hastalarda %42 ve sertoli cell only paterni izlenen hastalarda ise bu oran %24 bulunmuştur. TESE yapılan ya da tanısall amaçlı biyopsi yapılmış hastalarda ikinci kez TESE yapılması gerektiği takdirde 6 ay beklenmesi önerilir. Bu süreden daha önce işlem tekrarlandığı takdirde sperm bulma başarısının oranı %25 iken; 6 aydan daha fazla beklendiğinde bu oranın %85'e çıktığı bildirilmiştir [86,90,95].

İnfertiltenin ileri incelemesi sonucu ortaya çıkan; azospermi tanısı koyabilmek için hastadan en az iki kez uygun koşullarda alınan semen örneğinde ve bunların en az bir tanesinden yapılan pellet analizinde hiç sperme rastlanmaması gerekir, azospermik hasta grubu infertil hastaların yaklaşık %20'lik bir kısmını oluşturmaktadır [96]. Azospermik ve oligospermik hastalar TRUSG ile ejakülatör kanal obstrüksiyonu bulguları, obstrüksiyon oluşturabilecek kistler, kalsifikasyonlar ve bunların neden olduğu; seminal veziküllerin ve ejakülatör kanalların dilatasyonu görüntülenebileceği gibi ejakülasyon sonrası TRUSG eşliğinde iğne ile seminal veziküler aspire edilerek sperm varlığını incelemek de obstrüktif azospermi ile non-obstrüktif azospermi ayırıcı tanısında faydalı olabilir [97]. Obstrüktif azospermiden kuvvetle şüphelenildiği ama TRUSG'un ayırıcı tanıda yetersiz kaldığı durumlarda prostat içerisindeki veya prostata yakın komşuluktaki; ejakülatuar kanallar ve seminal veziküllerle ilişki kistlerin varlığını göstermede Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tercih edilebilir [98].

Erkek ürogenital sistemini herhangi bir noktasında spermin aktarımını engelleyecek bir tıkanma sonucunda azospermi olması durumuna obstrüktif azospermi denir. Obstrüktif azospermik hastalarda testis volümleri normaldir ve

plazma FSH seviyeleri yüksek değildir [5]. Azoospermik erkeklerde seminal plazma pH'sı asidik, volümü düşük ve fruktoz içermiyorsa, özellikle distal obstrüktif azoospermiden şüphelenmek gerekir [99]. Obstrüktif azoospermik hastalarda obstrüksiyona neden olan patolojiler %15 oranında intratestiküler, %51 epididim kaynaklıdır; hastaların %18'inde bilateral vaz deferens agenezisi, %3'ünde unilateral vaz deferens agenezi, %12'sinde vaz deferens tıkanıklığı ve %1'inde ejakülatör kanal tıkanıklığı mevcuttur [5]. Bu hastalarda obstrüksiyon; vazektomi ve ejakülatuar kanal tıkanıklığı gibi akkiz nedenlere bağlı olabileceği gibi bilateral ve unilateral vaz deferens agenezisi gibi konjenital nedene bağlı olabilir. Obstrüktif azoospermik hastalarda normal sperm üretimi devam etmektedir fakat kronik obstrüksiyona bağlı olarak sperm kalitesi bozulmaktadır. Özellikle epididim kuyruk kısmında olmak üzere üreme yollarının distal bölgelerinde çok sayıda makrofaj ve dejenere spermatozoalara rastlanır. Yardımcı üreme tekniklerinde bu bölgelerdeki canlı olmayan spermier kullanıldığı takdirde, epididim başı ve testisteki spermierin kullanıldığı hastalara göre daha düşük oranlarda başarı sağlandığı görülmüştür [86,99]. Obstrüktif azoospermik hastaların epididimlerinde milimetrede bir milyonun üzerinde motil sperm bulunur [100]. Elde edilen spermierle yapılan ICSI işlemi sonucu gebelik oranlarının literatürde %24 ile %81 arasında değiştiği bildirilmiştir [86]. Testis biyopsisinin invaziv bir işlem olduğu göz önünde bulundurularak; başta kanama ve bu kanamaya bağlı oluşabilecek devaskülerizasyon ile gelişebilecek diğer komplikasyonlar düşünölmelidir. Normal testis boyutları ve normal serum FSH değerleri olan, ön planda obstrüktif azoospermi düşünölen hastalarda testis biyopsisi yapmak yerine Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA) tekniğı tercih edilmelidir. Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu obstrüktif azoospermik hastalarda diğer tekniklerden daha üstün ve gebelik oranlarının da diğer tekniklerden daha yüksek olduğu bilinmektedir; bu teknik ile sperm elde edilememişse diğer tekniklere geçilmesinin anlamı yoktur, hastanın non-obstrüktif azoospermi tanısı tekrar gözden geçirilmelidir [95].

Non-obstrüktif azoospermik hastalar infertil erkeklerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır [12]. Non-obstrüktif azoospermi, primer testiküler yetmezlik gibi spermatomenez kaynaklı intrensek bir bozukluğa bağlı gelişebildiği gibi testisi etkileyen ekstrensek bir nedene bağlı oluşan sekonder testisküler yetmezlik kaynaklı da olabilir. Etiyolojisine bağlı olmaksızın her ikisinin de klinikleri benzerdir. Her ikisinde de testisler normalden küçük ve kıvamı normalden yumuşaktır. Primer testiküler yetmezlikte serum FSH düzeyleri yükselmiş olarak bulunmaktadır [5,99]. Hormon analizinde serum FSH, LH ve testosteron düzeylerinin düşük saptanması bizi bu hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm tanısına yaklaştırır. Doğumsal ya da sonradan edinilmiş hipogonadotropik hipogonadizm olabilir. Bu hastalar başta hipofiz olmak üzere beyin kaynaklı primer patoloji açısından iyi incelenmeli ve primer patolojiye yönelik tedavi uygulanmalıdır. Bu gruptaki hastalar primer patoloji tedavi edildikten sonra çocuk sahibi olabilmektedir. Primer testisküler yetmezliği olan hastalar daha önceki zamanlarda steril kabul edilmekte ve çocuk sahibi olma ihtimali olmadığı düşünülmekte iken; ICSI yönteminin gelişmesi üzerine bu kişilere TESE işlemi yapılarak önemli bir kısmından sperm elde edilmekte ve alınan bu spermiler ile ICSI yöntemi sayesinde çocuk sahibi olabilmektedir [101,102]. Bu hastaların azoospermisi sekonder nedene bağlıysa; anatomik ya da hormonal bir patoloji olduğu takdirde öncelikle o patoloji düzeltilmelidir. Örneğin; gonadal toksin maruziyeti varsa 6 ay süreyle uzak durmalı, varikosele sekonder azoospermi gelişen hastaların varikozel tedavisi yapılmalıdır. Varikozel tedavisinden hastaların yarısı fayda görürken; geri kalan hastaların bir kısmında TESE yapmak gerekmektedir [103,104].

Azoospermik hastalarda kromozomal anomali bulunma oranı yaklaşık %10-15'dir. Azoospermik erkeklerde %25 olasılıkla en sık rastlanılan kromozom anomalisi Klinefelter Sendromudur (47,XXY), normal popülasyonda ise 500 canlı doğumdan birisinde görülür, Klinefelter Sendromu olanların %93'ü azoospermiktir [4,5,99]. Diğer bir kromozom anomalisi de Y kromozom mikrodelsiyonudur. Bu kromozom anomalisi Y kromozomunun uzun kolunun

(Yq11) proksimal (AZFa), orta (AZFb) ve distal (AZFc) kısmındaki gen delesyonlarını tanımlamaktadır. AZFa ve AZFb gen delesyonları bulunan az sayıda hastadan TESE işlemi ile sperm elde edilebildiğini gösteren birkaç çalışma olsa da bu hastaların fertil olma ihtimali ve TESE işlemi ile sperm bulunma olasılığı pek yoktur. Buna karşın AZFc gen mutasyonu olan erkeklerden ejakülasyon ile sperm elde edilebileceği gibi, azoospermi nedeniyle yapılan kromozom analizinde AZFc gen mutasyonu saptanan hastaların yarısından çoğunda AZFb gen bölgesi sağlam olduğu takdirde TESE işlemi ile sperm elde edilebilir [105,106]. Y kromozom mikrodelesyonu olması azoospermik hastalarda TESE işlemi ile sperm elde etme başarısı hakkında fikir vermesinin yanında kalıtsal aktarılan bir genetik bozukluk olduğu için; ICSI işlemi yapılacak azoospermik hastalara genetik analiz yapılması ve bu hasta grubuna genetik danışmalık verilmesi gerekliliğini doğurmuştur [107].

İnfertilite nedenleri arasında önemli yer tutan erkek faktörü ICSI protokollerinin gelişmesi ve yaygınlaşması ile daha detaylı incelenmeye başlanmıştır. Erkek faktörünün etyopatogenezinin aydınlatılması, semen analizinin doğru değerlendirilmesi, eşlik eden bulguların ve patolojilerin detaylı incelenmesi önem arz etmektedir. Özellikle non-obstrüktif azoospermik hastalarda klinik, laboratuvar ve genetik değerlendirmelerin doğru ve etkin analizi sonucunda TESE işlemi ile sperm elde edebilme olasılığı öngörülebilecek ve buna bağlı olarak da ICSI işlemlerinin başarısı ile gebelik ve fertilizasyon başarısı da aynı oranda artacaktır. Ayrıca yapılan genetik analiz sayesinde TESE ve ICSI işlemlerinin başarı oranları öngörüleceği gibi çiftin doğacak çocuklarında da karşılaşılabilecek riskler hakkında çiftlere bilgi verilmek suretiyle genetik danışmalık sunulabilir. İşlemlerin tekrar edilebilir olması prognostik belirteçlerin maliyet-fayda analizi yapmasının önemini bir kat daha arttırmaktadır. Prognostik belirteçler fayda görmeyecek hastaları gereksiz tetkik ve işlem risklerinden, zaman ve maddi kayıplardan koruyacaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne 2006-2018 yılları arasında infertilite nedeni ile başvuran, Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezinde Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) işlemi yapılmış olan non-obstrüktif azospermik hastalar çalışmaya alınmıştır. İnfertilite nedeniyle başvuran 423 hasta incelenmiş, bu hastalara yapılan sperm analizi ve santrifüj sonrası azospermik olduğu tespit edilen 81 hastanın yaşı, korunmasız cinsel ilişki süreleri, geçirilmiş varikoselektomi ameliyatı öyküleri, serum FSH ve LH değerlerine bakılmış, testis boyutları, varikozel muayeneleri, karyotip analizleri yapılmış, Y kromozom mikrodelesyon testi yapılmış ve TESE sonuçları değerlendirilmiştir. TESE işlemini kabul etmeyen ya da başka merkezlerde TESE yaptıran, dosya bilgileri eksik olan ve yapılan fizik muayene, laboratuvar ve tıbbi görüntülemelerinde obstrüktif azospermi saptanan hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır. Çalışmaya uygun ve verileri eksiksiz olan 64 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastaların yaşı, korunmasız cinsel ilişki süreleri, infertilite nedeniyle önceki başvuruları ve yapılan işlemler, fertilitateye etkisi olabilecek ek hastalık ve operasyon öyküleri ayrıntılı olarak alınmıştır.

Hastaların fizik muayene ve özellikle ürogenital sistem muayenesinde; testis, ejakülatın oluşumunda ve aktarımında yer alan tüm yapılar detaylıca incelemiş, varikozel muayenesi yapılmış ve ultrasonografi ile kontrol edilmiş, testis boyutları ölçümünde orşidometre ve ultrasonografi kullanılmıştır.

Hastalardan FSH ve LH kan düzeylerinin ölçümü amacıyla sabah 08:00'da 8 saatlik açlık sonrası venöz kan alınarak değerlendirme yapılmıştır. Kemoluminometrik Immün Assay yöntemi kullanılan DPC-Immulate 2000 machine kullanılmıştır. Serum FSH düzeyi normal aralığı erkekler için laboratuvarımızda 1.3-13.5 mIU/ml, serum LH düzeyi için ise 1.1-8.7 mIU/ml normal değer aralığı olarak belirlenmiştir.

Hastaların genetik incelemeleri; kromozom analizi ve Y kromozom mikrodelesyonu çalışılması iki farklı yöntemle gerçekleştirilmiştir. Kromozom analizi için sitogenetik çalışma yapılmış, heparinli tüplere alınan venöz kan örnekleri fitohemaglutininli besiyerine ekilerek 37°C’de 72 saat bekletilmiştir. 72 saat sonunda kolsemid eklenmiş solüsyon hipotonik hale getirilerek hücreler lizise uğratmak için 45 dakika bekletilmiş ardından Carnoy fiksatifi ile sabitlenmiştir. Bu işlemlerin sonunda elde edilen kromozomlar GTG bantlama tekniği ile en az 20’şer metafaz plağı olacak şekilde analiz edilmiştir. Y kromozom mikrodelesyon analizi ise YDDS™ (Y Deletion Detection Systems, Promega, version 2.0, USA) Y kromozom üzerinden belirlenen mikrodelesyon içeren bölgeler Sequence Taq Sites, Polimerase Chain Reaction ile çoğaltılmış ve %2,5’luk agaroz jelde (3/5 agaroz + 2/5 NuSieve agaroz) oda sıcaklığında 100 Volt enerjide 45 dakika yürütülerek değerlendirilmiştir.

Hastalara Tüp Bebek ve Yardımcı Üreme Teknikleri Ünitesi lokal ameliyathanesinde spermatik kord ve skrotum cildine lokal anestezi uygulanarak rapheye median insizyon yapılmıştır. Öncelikle yapılan skrotal doppler ultrasonografi ile kanlanması fazla olan ya da fizik muayenede hacminin daha geniş olduğu tespit edilen testis tercih edilmiştir. Skrotum katları geçildikten sonra tunika vajinalisin insizyonunu takiben mikroskop altında 40 kat büyütmede tunika albuginea açılmıştır. Ayırt edilebildiği takdirde daha geniş ve parlak olan tübüller tercih edilerek dişli forseps ve keskin iris makas yardımıyla tübüller eksize edilmiştir. Alınan örnekler, hyaluronan içeren bikarbonatlı G-sperm™ (Vitrolife, Gothenburg, Sweden) isimli sperm canlılığını koruyan solüsyona konularak eş zamanlı laboratuvarındaki biyologlar tarafından değerlendirilmiştir. Öncelikle ince iğne ile birbirinden ayrılan tübüller ışık mikroskobu ile değerlendirilmiş sonrasında örnekler konik bir tüpte %40 ve %90’lık gradientle santrifüje edilmiş materyal eklenerek 10 dakika süreyle dakikada 1400 kez olacak şekilde santifüj edilmesinin ardından elde edilen pelletler tekrar değerlendirilerek fertilizasyon yöntemlerine hazırlanmıştır. Yeterli sayıda sperm bulunmadığı takdirde tübül eksizyon işlemine testis kanlanması bozulmayacak şekilde devam edilmiştir.

TESE işlemi sonlandırılmadan önce patolojik inceleme için tübüllerden ayrı bir kaba örnek alınmıştır ve tunika albuginea ve tunika vaginalis 5/0 vicryl dikiş ile kapatılmasını takiben cilt altı ve cilt sütüre edilerek kapatılmıştır. Bütün bu işlemler sonrasında sperm bulunamadığı durumda diğer testise de aynı işlemler tekrarlanmıştır.

İstatistiksel analiz için Statistics Programme for Social Scientists (SPSS) 2.0 ve E-PICOS istatistik programı kullanılmıştır. Sürekli veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma olarak; kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında ise Student t testi kullanılmıştır. İki grup arasında frekans verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Bağımsız belirteçler için uygun kesim noktasının belirlenebilmesi ve duyarlılık ile özgüllük değerlerin hesaplanması için Receiver-Operating Characteristics (ROC) analizleri kullanılmıştır. TESE işlemi ile sperm elde etme başarısına etki eden bağımsız belirteç veya belirteçlerin tespiti için ise Lojistik Regresyon Analizi kullanılmıştır, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne 2006-2018 yılları arasında infertilite nedeni ile başvuran, 423 hastanın 81 (%19,1)'inde azoospermi tespit edilmiştir. Azoospermik hastalardan klinik, laboratuvar ve görüntüleme bilgileri eksik veya çalışmaya uygun olmayan hastalar ve obstrüktif azoospermik hastalar çıkarıldığında kalan 64 (%15,1) non-obstrüktif azoospermik hasta değerlendirilmiştir. Testiküler Sperm Ekstraksiyon (TESE) işlemi yapılan hastaların 19 (%29,7)'unda sperm elde edilebilmiştir, hastaların 45 (%70,3)'inde ise işlem başarısız olmuştur.

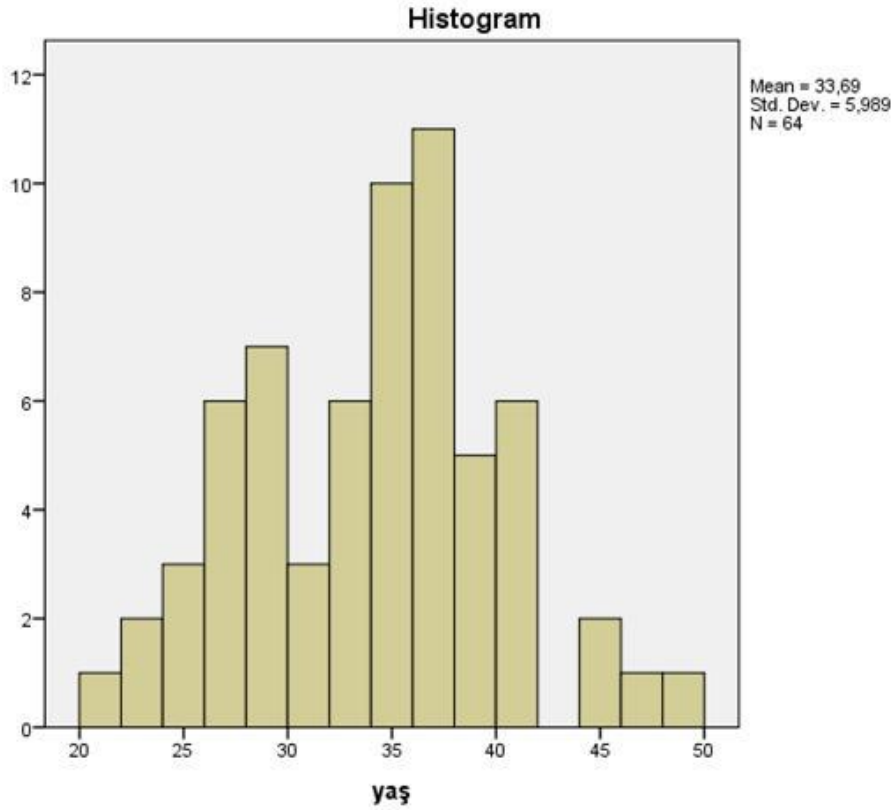
Tablo 2. Demografik Veriler

		n:64
Yaş, yıl ($\pm$)		34 (5,9)
Korunmasız İlişki Süresi, yıl(min-maks)		9 (1-22)
Sağ Tarafda Varikosel, n (%)		
	Yok	50 (80,6)
	Grade 1	8 (12,9)
	Grade 2	2 (3,2)
	Grade 3	2 (3,2)
Sol Tarafda Varikosel, n (%)		
	Yok	34 (55,7)
	Grade 1	7 (11,5)
	Grade 2	11 (18,0)
	Grade 3	9 (14,8)
Varikosektomi Öyküsü, n (%)		17 (26,6)
Karyotip		
	Klinefelter Sendromu	9 (14,1)
	AZFc gen delesyonu	4 (6,3)

Hastaların demografik özellikleri Tablo 2' de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 34 ($\pm$ 5,9) yıl, ortalanca korunmasız ilişki süresi 9 (1-22) yıl olarak bulunmuştur. Hastaların 7 (%11,5)'sinde grade 1, 11 (%18,0) hastada grade 2 ve 9 (14,8) hastada da grade 3 sol tarafında varikosel olduğu görülmüştür. Hiçbir hastada tek başına sağ tarafında varikosel tespit edilmemiştir; sol tarafında

varikozel olan hastalardan 8 (%12,9)'inde grade 1, hastalardan ikisinde (%3,2) grade 2 ve iki (%3,2) hastada da grade 3 sağ taraflı varikozel olduğu g r lm şt r. Hastaların 17 (%26,6)'sinde varikozektomi öyküsü mevcuttur. Çalışmaya alınan hastalarda yapılan kromozom analizinde hastaların; 9 (%14,1)'unda Kleinfelter sendromu saptanmış ve Y kromozom mikrodelsyon testi yapıldığında ise dört (%6,3) hastada AZFc gen delesyonu saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımı şekil 1'de gösterilmiştir.



şekil 1. Hastaların yaş dağılımı

Hastaların laboratuvar değerleri ve testis boyutları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Laboratuvar Değerleri ve Testis Boyutları

	n:64 (ort±ss)
FSH (mIU/ml)	17,2±5,90
LH (mIU/ml)	9,2±8,50
Sağ Testis Hacmi (cm ³)	8,8±5,67
Sol Testis Hacmi (cm ³)	8,9±6,49

Çalışmamızı yaptığımız merkezde normal serum FSH değeri erkeklerde 1,3-13,58 mIU/ml olarak kabul edilmekte iken çalışmamıza aldığımız hastalardaki ortalama serum FSH değeri 17,2±5,90(0,8-52,7) mIU/ml ve serum LH değeri için normal değerler 1.1-8.7mIU/ml iken çalışma grubumuzdaki hastalarda 9,2±8,50(0,1-46,8) mIU/ml olarak her iki değer de referans değerlerden daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

Hastaların sağ testis hacmi 8,8±5,67(0-20) cm³ ve sol testis hacmi 8,9±6,49(0-32) cm³ boyutlarında tespit edilmiş olup bu değerler testis boyutları için alt sınır kabul edilen 18-20 cm³ değerinin altında olduğu görölmüştür (Tablo 3).

Çalışmaya aldığımız hastaların 17’sinde geçirilmiş varikselektomi öyküsü mevcuttur. Varikoselektomi öyküsü olan hastaların 13’üne sol varikoselektomi yapılmış, dört hastada ise bilateral varikoselektmi öyküsü olduğu öğrenilmiştir. Varikoselektomi yapılmış hastaların muayenesinde 8’inde varikozel mevcut değilken, 9 hastada varikoselektomi operasyonu sonrası varikozel rahatsızlığının sebat ettiği görölmüştür. Hastalardan üçünde sol ve ikisinde sağ orşiektomi öyküsü olduğu öğrenilmiştir.

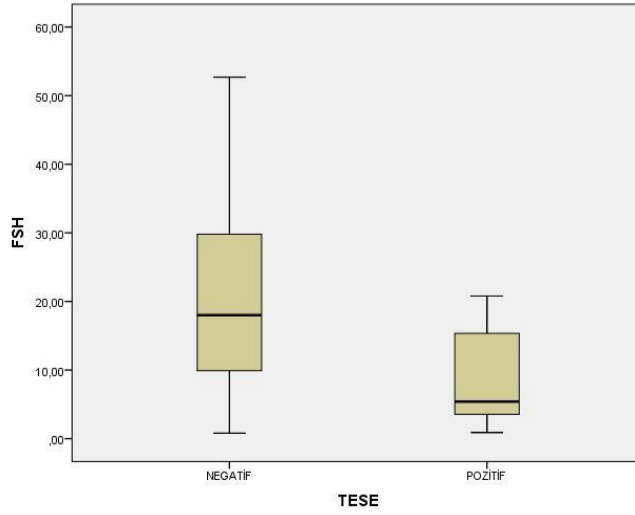
Tablo 4. Hormon ve Testis Hacmi ile TESE İlişkisi

	TESE Pozitif (n=19)	TESE Negatif (n=45)	P
FSH (mIU/ml)	8,5±6,55	20,8±13,63	<0,001
LH (mIU/ml)	4,8±2,54	11,1±9,43	0,006
Sağ Testis Hacmi (cm ³)	12,5±5,62	7,3±4,99	<0,001
Sol Testis Hacmi (cm ³)	13,3±7,06	7,1±5,29	<0,001

Hastaların demografik verileri incelendiğinde hastaların yaşları ve korunmasız cinsel ilişki süreleri ile incelenen gruplara göre dağılımları değerlendirilmiş ve hastaların gruplara homojen dağıldığı görülmüştür, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

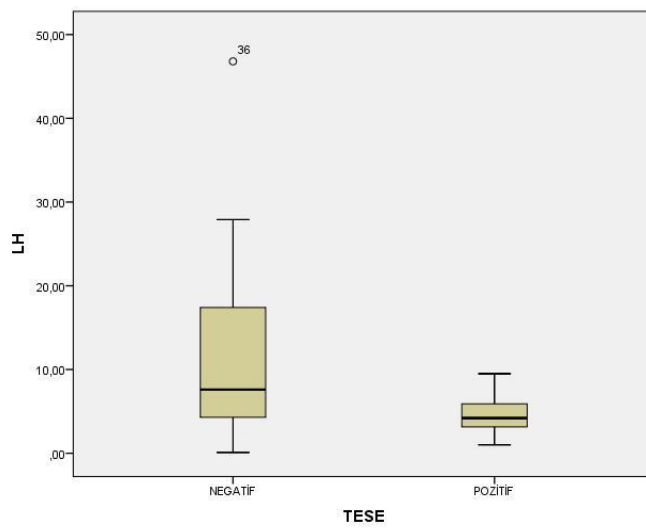
TESE işlemi sonrası sperm elde edilen grup ile sperm elde edilemeyen gruptaki hastaların yaş, serum FSH, LH düzeyleri, sağ ve sol testis hacimlerinin karşılaştırılması Tablo 4’de gösterilmiştir. TESE işlemi ile sperm elde edilen hastaların ortalama serum FSH (8,5±6,5 mIU/ml) ve LH (4,8±2,5 mIU/ml) değerleri; TESE işlemi sonrası sperm elde edilemeyen hastaların ortalama serum FSH (20,8±13,6 mIU/ml) ve LH (11,1±9,4 mIU/ml) değerlerinden belirgin olarak düşük saptandı (p değeri sırası ile <0,001/0,006). TESE işlemi ile sperm elde edilebilen hastaların ortalama sağ testis boyutu (12,5±5,6 cm³) ve sol testis boyutu (7,3±4,9 cm³); TESE işlemi sonrasında sperm elde edilemeyen hastaların ortalama sağ testis boyutu (7,3±4,9 cm³) ve sol testis boyutu (7,1±5,2 cm³) değerlerinden belirgin olarak yüksek saptandı (p değerleri sırası ile <0,001/<0,001). TESE pozitif hastaların yaş ortalaması (36,6±5,6 yıl); TESE negatif hastaların yaş ortalamasından (32,5±5,7 yıl) belirgin olarak yüksek saptandı (p: 0,011).

TESE işlemi ile sperm elde edilen ve sperm elde edilemeyen gruplarda serum FSH değerleri dağılımı Şekil 2’de gösterilmiştir.



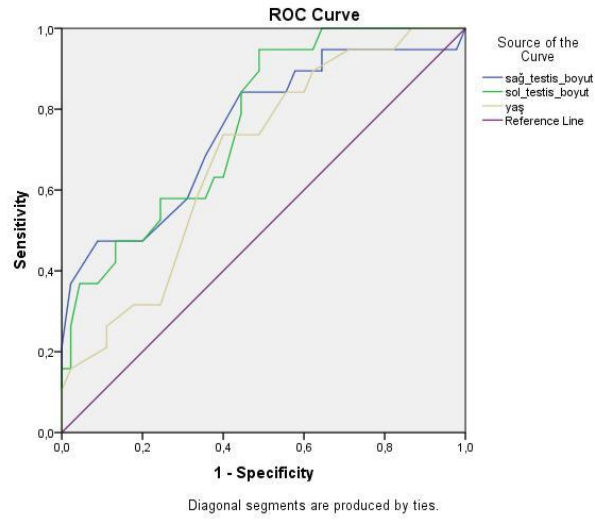
Şekil 2. TESE işlemi ile sperm elde edilen ve sperm elde edilemeyen gruplarda serum FSH değerleri dağılımı

TESE işlemi ile sperm elde edilen ve sperm elde edilemeyen gruplarda LH serum değerleri dağılımı Şekil 3’de gösterilmiştir.

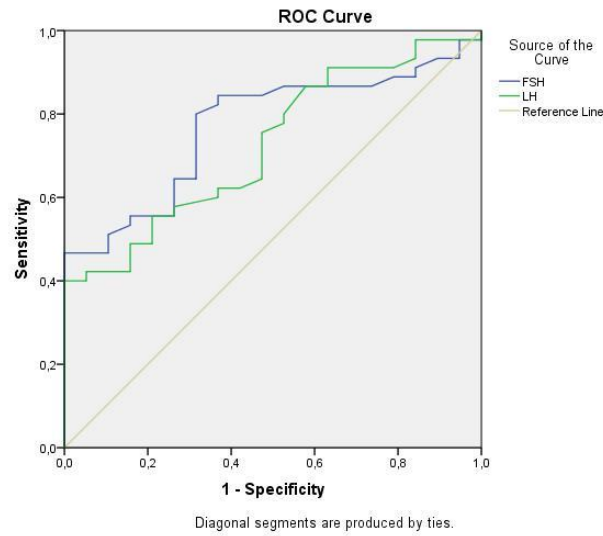


Şekil 3. TESE işlemi ile sperm elde edilen ve sperm elde edilemeyen gruplarda serum LH değerleri dağılımı

TESE işlemi ile sperm elde edilen gruptaki ve sperm elde edilemeyen gruptaki hastaların karşılaştırılmasında anlamlı farklılık yaratan yaş, sağ testis boyut, sol testis boyut, serum FSH ve LH düzeyleri gibi parametrelere yapılan ROC (Receiver-Operating Characteristics) analiz eğrileri aşağıda Şekil 4 ve 5’de gösterilmiştir.



Şekil 4. Yaş, sağ ve sol testis boyutlarına ilişkin ROC analizi grafiği



Şekil 5. Serum FSH ve LH düzeylerine ilişkin ROC analizi grafiği

Tablo 5. Yaş, FSH, LH, Sağ Testis Boyutu ve Sol Testis Boyutu ROC Analizleri

	Kesim Değeri	AUC	%95Cl	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Yaş	35	0,682	0,55-0,82	0,022	74	60
FSH	8,9	0,770	0,65-0,89	0,001	80	68
LH	4,25	0,725	0,60-0,85	0,005	76	53
Sağ Testis Boyutu	8,5	0,751	0,61-0,89	0,002	84	56
Sol Testis Boyutu	7,25	0,764	0,64-0,88	0,001	84	56

Yaş için kesim değeri 35 yıl alındığında sensitivitesi %74, spesifitesi %60 olacak şekilde non-obstrüktif azoospermik hastada sperm elde etme olasılığını öngörmek mümkündür. Yapılan ROC analizi sonucunda bu oran sağ testis boyutu için kesim değeri 8,5 cm³ alındığı takdirde sensitivitesi %84, spesifitesi de %56 doğrulukla ve sol testis boyutu için kesim değeri 7,25 cm³ alındığında yine aynı şekilde sensitivitesi %84, spesifitesi de %56 olarak sperm elde etme olasılığının bu değerlerden daha düşük testis hacmine sahip hastalarda belirgin azaldığı gösterilmiştir. FSH için kesim değeri 8,9 mIU/ml alındığında sensitivitesi %80, spesifitesi %68 ve LH için kesim değeri 4,25 mIU/ml alındığında ise %76 sensitivite ve %53 spesifite ile bu kesim değerlerinin üzerindeki değerlerde sperm elde etme başarısının düşeceğini söylemek mümkündür (Tablo 5).

Tablo 6. Sağ Testis Boyutu, Sol Testis Boyutu, FSH ve LH Korelasyon Analizi

		Sağ Testis Boyutu	Sol Testis Boyutu	FSH	LH
Sağ Testis Boyut	R P	1,000 .	,757** ,000	-,511** ,000	-,532** ,000
Sol Testis Boyut	R P	,757** ,000	1,000 .	-,644** ,000	-,740** ,000
FSH	R P	-,511** ,000	-,644** ,000	1,000 .	,811** ,000

Sağ ve sol testis boyutları, FSH ve LH korelasyon analizi Tablo 6' de gösterilmiştir. Korelasyon analizi incelendiğinde sağ testis boyutu ile sol testis boyutu arasında pozitif yönde kuvvetli ilişki saptanmıştır ($r:0,757$ $p:<0,001$). Testislerin her ikisi de spermatogenez hasarına neden olan patojenlerden genellikle birlikte ve benzer miktarda etkilendiği izlenmiştir. Sağ testis boyutu ile serum FSH düzeyi arasında negatif yönde orta şiddette ilişki ($r: 0,511$ $p:<0,001$), yine sağ testis boyutu ile serum LH düzeyi arasında negatif yönde orta şiddette ilişki saptanmıştır ($r: 0,532$ $p:<0,001$). Sol testis boyutu ile serum FSH düzeyi arasında negatif yönde orta şiddette ilişki ($r: 0,644$ $p:<0,001$), yine sol testis boyutu ile serum LH düzeyi arasında negatif yönde kuvvetli ilişki saptanmıştır ($r: 0,740$ $p:<0,001$). Serum FSH ile LH düzeyleri arasında pozitif yönde kuvvetli ilişki saptanmıştır ($r: 0,811$ $p:<0,001$). Bütün bu korelasyonlar non-obstrüktif azoospermiye neden olan patolojilerin genel davranış paterninin her iki testis boyutunda küçülmeye sebep olmasının yanında serum FSH ve LH düzeylerini ters yönde arttırdığını göstermiştir.

Tablo 7. Serum FSH ve LH Düzeyleri ve Testis Boyutlarının Lojistik Regresyon Analizi

	OR (%CI)	P
FSH	0,88 (0,81-0,96)	0,003
LH	1,03 (0,83-1,27)	0,782
Sağ Testis Boyutu	1,10 (0,97-1,27)	0,142
Sol Testis Boyutu	1,06 (0,93-1,21)	0,379

TESE işlemi ile sperm elde etme başarısını bağımsız olarak etkileyen parametreleri göstermek adına univariate analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan serum FSH ve LH düzeyleri, sağ ve sol testis boyutları ile lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu analiz sonucunda TESE işlemi ile sperm elde etme başarısını bağımsız olarak etkileyen en kuvvetli parametrenin serum FSH düzeyi olduğu gösterilmiştir (Tablo 7). Bu sonuç bütün parametreler bağımsız olarak spermatogenez ve sperm elde etme başarısı hakkında bilgi verirken etkilenen ana faktörün serum FSH düzeyi olduğunu, diğer parametrelerin serum FSH düzeyini değiştirerek etki ettiklerini düşündürmektedir.

Tablo 8. TESE ile Varikosel İlişkisi

	TESE Pozitif n:19	TESE Negatif n:45	P
Varikosel Var	9 (%33,3)	18 (%66,7)	0,586
Varikosel Yok	10 (%27)	27 (%73)	

Çalışmamızdaki 64 non-obstrüktif azoospermik hastanın 27 (%42)'sinde varikosel tespit edilmiştir. Varikoseli olan bu hastaların 9 (%33,3)'unda TESE işlemi ile sperm elde edilebilmiştir, 18 (%66,7)'inde ise işlem başarısız olmuştur.

Çalışmamızda geriye kalan, varikoseli olmayan non-obstrüktif azospermik 37 hastanın 10 (%27)'unda sperm elde edilmiş, 27 (%73)'sinde ise sperm elde edilememiştir (Tablo 8). Her iki grubun TESE işlemi ile sperm elde etme oranları benzer olup TESE işlemi ile sperm elde etme oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,586$).

Tablo 9. Sağ Taraflı Varikosel ve TESE ilişkisi

	TESE Pozitif n=18	TESE Negatif n=44	P
Varikosel Var	6 (%50)	6 (%50)	0,089
Varikosel Yok	12 (%24)	38 (%76)	

Sağ tarafında ve sol tarafında varikoseli olan hastaların TESE işlemi ile sperm elde etme oranlarına etkileri ayrı ayrı incelenecek olursa; 64 hastanın ikisinde sağ orşiektomi öyküsünün mevcut olduğu, 12 hastanın sağ tarafındaki varikoselin sol tarafındaki varikosele eşlik ettiği görülmüş, 50 hastanın ise sağ tarafında varikosel mevcut değildir. Sağ taraflı varikoseli olan 12 hastanın 6 (%50)'sında sperm elde edilmiş, diğer 6 (%50) hastada ise işlem başarısız olmuştur. Sağ tarafında varikoseli olmayan 50 hastadan 12 (%24)'sinde sperm elde edilebilmiş, 38 (%76) hastada ise işlem başarısız olmuştur (Tablo 9). Yapılan analizde sağ tarafta varikosel varlığı ile sperm elde etme başarısının ilişkisi gösterilememiştir ($p=0,089$).

Tablo 10. Sol Taraflı Varikosel ve TESE ilişkisi

	TESE Pozitif (n=19)	TESE Negatif (n=42)	P
Varikosel Var	9 (%33,3)	18 (%66,7)	0,743
Varikosel Yok	10 (%29,4)	24 (%70,6)	

Çalışmamızda incelediğimiz 64 hastanın, sol orşiektomi öyküsü olan üçü dışındaki 27 hastanın sol tarafında varikosel mevcut olup, 34 hastanın sol tarafında varikosel tespit edilmemiştir. Sol taraflı varikoseli olan 27 hastanın 9 (%33,3)'unda sperm elde edilmiş, 18 (%66,7)'inde ise işlem başarısız olmuştur; buna karşın sol tarafında varikoseli olmayan 34 hastanın 10 (%29,4)'undan sperm elde edilmişken, 24 (%70,6)'ünden sperm elde edilememiştir (Tablo 10). Sol tarafında varikoseli olan gruptaki ve sol tarafında varikosel olmayan gruptaki hastalarda benzer oranlarda sperm elde edilmiş olup sperm elde etme başarısında birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir ($p=0,743$).

Tablo 11. Varikoseli Olan Hastalarda Varikoselektominin TESE Başarısına Etkisi

	TESE Pozitif (n=10)	TESE Negatif (n=28)	P
Varikoselektomi +	3 (%17,6)	14 (%82,4)	0,264
Varikoselektomi -	7 (%38,9)	11 (%61,1)	

Tablo 11'de de gösterildiği üzere çalışmamızdaki hastalardan 17'sinin geçmişte varikoselektomi öyküsü olduğu öğrenilmiş olup; bu hastaların üçünde (%17,6) TESE işlemi ile sperm elde edilebilmiştir, 14 (%82,4)'ünde ise sperm elde edilememiştir. Hastalardan 18'inin muayenesinde varikosel tespit edilmesine karşın; varikoselektomi öyküsü mevcut değildir. Bunların 7 (%38,9)'sinde sperm elde edilebilmiş iken; 11 (%61,1)'inde sperm elde edilememiştir. Elde edilen sonuçlar çalışmamızdaki hastalarda varikoselektomi operasyonunun varikoseli olan hastalarda sperm elde etme başarısını arttırmadığı gibi varikoseli olup varikoselektomi yapılmamış hastalarda TESE işlemi ile sperm elde etme oranının daha fazla olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,264$).

Tablo 12. Klinefelter Sendromu ile Normal Karyotipli Hastaların FSH, LH ve Testis Boyutlarının Karşılaştırması

	Klinefelter (n=9)	Normal (n=51)	P
FSH (mIU/ml)	33,4±11,2	14,9±11,9	<0,001
LH (mIU/ml)	21,8±11,6	7,3±6,3	<0,001
Sağ Testis Hacmi (cm ³)	1,7±0,3	10,0±5,3	<0,001
Sol Testis Hacmi (cm ³)	1,3±0,8	10,3±6,2	<0,001

Çalışmamızda incelediğimiz non-obstrüktif azoospermik hastalardan yapılan kromozom ve Y kromozom mikrolelesyon analizi sonucunda 64 hastanın 9 (%14)'unda Klinefelter Sendromu saptanmıştır. Hastaların dördünde (%6) de Y kromozomunun AZFc gen bölgesinde mikrolelesyon tespit edilmiştir. Klinefelter Sendromu saptanan 9 hastanın hiçbirisinde TESE işlemi ile sperm elde edilememiştir. AZFc gen delesyonu saptanan dört hastanın ise ikisinde (%50) sperm elde edilebilmiştir, diğer iki (%50) hastada ise işlem başarısız olmuştur. Kromozomal hasar olan hasta sayılarının az olması bu hastalarda sperm elde etme başarısını değerlendirme imkanını ortadan kaldırdığından, bu hastalarda sperm elde etme başarısı istatistiksel olarak analiz edilememiştir.

Tablo 12'de Klinefelter Sendromu saptanan 9 hasta ile normal karyotipteki non-obstrüktif azoospermik hastaların serum FSH ve LH değerleri, sağ ve sol testis hacimleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza katılan Klinefelter Sendromlu hastaların serum FSH değerlerinin (33,4±11,2(18-52,7) mIU/ml) normal karyotipli hastaların (14,9±11,9(0,8-46,7) mIU/ml) serum FSH değerlerinden belirgin yüksek olduğu izlenmiştir (p<0,001). Serum LH değerleri karşılaştırıldığında yine aynı şekilde Klinefelter Sendromlu hastaların

değerlerinin ($21,8 \pm 11,6$ (11,6-46,8) mIU/ml) normal karyotipteki hastalardan ($7,3 \pm 6,3$ (0,1-25,9) mIU/ml) belirgin yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Klinefelter Sendromlu hastalarda sağ testis ($1,7 \pm 0,3$ (1,5-2) cm^3) ve sol testis ($1,3 \pm 0,8$ (1,5-2) cm^3) boyutları normal karyotipteki non-obstrüktif azoospermik hastanın sağ testis ($10,0 \pm 5,3$ (1,5-20) cm^3) ve sol testis ($10,3 \pm 6,2$ (1,5-32) cm^3) boyutlarından belirgin küçük olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$).

5. TARTIŞMA

İnfertil erkeklerin %20'sinde azoospermi tespit edilirken, non-obstrüktif azoospermik hastalar infertil erkeklerin %15'lik kesimini oluşturmaktadır [12,96]. Benzer olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne 2006-2018 yılları arasında infertilite nedeni ile başvuran, 423 hastanın 81'inde azoospermi tespit ettik, bu oran bize başvuran hastaların %19,1'ine karşılık gelmektedir. Bu hastaların obstrüktif azoospermik olanlarını ve verileri çalışmaya uygun olmayan azoospermik hastaları çıkardığımızda 64 hasta (%15,1) non-obstrüktif azoospermi tanısı ile incelemeye almıştır. Non-obstrüktif azoospermik hastalar in vitro fertilizasyon teknikleri geliştirilmeden önce steril kabul edilirken, bu hastalarda TESE ile sperm elde edilebildiği ve ICSI ile elde edilen bu spermiler ile çocuk sahibi olunabileceği görülmüştür. TESE işlemi öncesinde ejakülatında sperme rastlanmayan, çocuk sahibi olamayacağı düşünülen bu hastaların %59'unda TESE işlemi ile sperm elde edilebileceği görülmüştür. Bu oran Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2003-2013 yılları arasında 271 non-obstrüktif azoospermik hasta ile yapılan çalışmada TESE işlemi ile sperm elde etme başarıları %53,1; yine 2002-2007 yılları arasında 125 non-obstrüktif azoospermik hasta ile yapılan merkezimizdeki başka bir çalışma da ise TESE işlemi ile sperm elde etme başarıları %40 olarak bulunmuştur [86,108,109]. Bizim çalışmamızda ise 64 non-obstrüktif azoospermik hastanın 19 (%29,7)'unda sperm elde edilebilmiştir. Bu oran çalışmadan çalışmaya çok farklılık göstermekte olup; yalnızca normal karyotipli hastaların değerlendirildiği çalışmalarda işlem başarı oranlarının yüksek bulunduğu görülmüştür. TESE işlem başarılarını arttırmak, sperm elde etme başarılarını öngörerek gereksiz işlemleri önlemek, yüksek maliyetinin ve morbiditesinin önüne geçmek amacıyla; TESE işlemi planlanan kişinin işlem öncesi sperm elde edilip edilemeyeceğini öngörmeye yönelik çalışmalar yapılmış, bu amaçla serum FSH düzeyleri, testis hacimleri, genetik incelemeler ve testis patolojileri gibi birçok parametre incelenmiş ancak şu an için kesin kriterlere ulaşılamamıştır. En iyi öngörü

sağlayan prognostik belirtecin diagnostik testis biyopsisinde matür spermatid varlığını tespit etmek olduğu gösterilmiştir [95,110].

Serum FSH düzeyleri ve testis hacimleri de yine üzerinde en çok çalışma yapılan parametrelerdir. Artmış FSH düzeyleri ve küçük testis hacimleri; testiste maturasyon aresti veya testiküler yetmezlik durumlarıyla birlikteliği olduğu düşünülmüş ve FSH düzeylerinin spermatogonium sayısı azaldığı zaman arttığı gösterilmekle birlikte çok yüksek serum FSH düzeylerinde bile spermatogonium üretiminin olabileceği bilinmektedir [110,111,112]. Serum FSH düzeylerinin normal olması spermatogonium sayısının normal sınırlarda olduğunu göstermez ve spermatogenez defektini ekarte ettirmez; ayrıca serum FSH düzeyleri yüksek olduğu durumlarda da sperm elde etmek mümkündür [1]. Bizim yaptığımız çalışmada da 20,8 mIU/ml ve 19 mIU/ml olan hastalarda sperm elde edilebilmiştir. Hatta serum FSH düzeyleri ile TESE işlemi ile sperm elde etme oranları arasında istatistiksel ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [113]. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalardan farklı olarak serum FSH düzeyleri sperm elde etme başarısını tahmin etmekte önemli role sahip olduğu görülmüştür. Hastaların serum FSH düzeyleri ile sperm elde etme oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Özellikle ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi yapıldığında serum FSH değerinde; baraj değeri 8,9 mIU/ml olarak kabul ettiğimizde bu değer altında serum FSH değeri olan hastalarla, bu değer üzerinde serum FSH değeri olan hastaların sperm elde etme oranları karşılaştırıldığı takdirde sperm elde etme başarısını öngörmeye sensitivitesi %80, spesifite %68 bulunmuştur. Vernaev ve arkadaşlarının 2002 yılında 185 non-obstrüktif azoospermik hasta ile yaptıkları bir çalışmada sperm elde etme başarısını öngörmek için serum FSH düzeylerini ROC analizi ile değerlendirdiklerinde FSH baraj değerini 25mIU/ml (sensitivite %74, spesifite %44) olarak kabul etmişler; spesifite değerini düşük alarak TESE işlemi ile sperm elde etme başarısının negatif prediktif değerini yükseltmek hedeflenmiştir [114]. Güler ve arkadaşlarının 2015 yılında merkezimizde 271 nonobstrüktif azoospermik hasta ile yaptıkları çalışmada serum FSH değerleri ile

sperm elde etme başarısını öngörmek amacıyla ROC analizi yapılmış ve FSH için baraj değerini 12,7 mIU/ml (sensitivite %65, spesifite %62) yine spesifitesi bizim çalışmamızdaki ROC değerinin spesifitesinden daha düşük olmakla birlikte bizim çalışmamıza daha yakın bir değer bulunmuştur [108]. Çalışmamızda serum FSH değerini kesin bir belirteç olarak kabul edememe nedenimiz 20 mIU/ml değerinin üzerinde FSH değeri olan hastalarda sperm elde edilebilmesidir. Bulduğumuz baraj değerinin duyarlılığı %100 olacak şekilde kesin bir değer bulunmaya çalışıldığı takdirde özgüllüğü çalışmayı anlamlı kılacak değerlerde çıkmamaktadır.

Non-obstrüktif azoospermik hastalarda serum LH değerleri değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda sperm elde edilen hastalarda serum LH değeri normal değerlere daha yakın aralıkta bulunurken, sperm elde edilemeyen hastaların serum LH değerleri daha yüksek bulunabilmektedir. Bununla birlikte sperm elde edilemeyen hastalarda normal düzeylerde de bulunabilmesi serum LH değerinin sperm elde etmeyi öngörmeye kesin bir belirteç olarak kullanılabilmesinin önüne geçmektedir. Yaptığımız çalışmada serum LH düzeyleri ile sperm elde etme başarısı karşılaştırıldığında yüksek serum LH değeri olan hastalarda sperm elde etme başarısının azaldığı görülmüştür ($p=0,006$) bununla birlikte serum LH düzeyleri normal sınırlarda olan hastalarda kesin olarak sperm elde edileceğini söylemek mümkün değildir. Serum LH değerleri ile sperm elde etme başarıları karşılaştırılarak ROC analizi yaptığımızda serum LH değeri için baraj değerini 4,25 mIU/ml aldığımız takdirde ise %76 sensitivite ve %53 spesifite gibi düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri bulunmaktadır. Serum FSH düzeylerinin yükselmesine neden olan patolojiler benzer mekanizma ile serum LH düzeylerinin de yükselmesine neden olacağı için özellikle sperm elde edilemeyen hastalarda serum LH değeri, serum FSH değerinin yüksekliğine eşlik etmektedir. Güneri ve arkadaşlarının 2007 yılında merkezimizde 125 non-obstrüktif azoospermik hastayı inceleyerek yaptıkları çalışmada serum LH düzeyleri ile sperm elde etme başarısı istatistiksel olarak ilişkili bulunmamış ama LH ve FSH'nın birbiriyle korele yükseldiğini gözlemlenmiş [109]. Mevcut verilere göre

serum LH düzeyi tek başına sperm elde etme başarısını öngörmekte yetersiz kalmaktadır.

Tek taraflı ya da bilateral olması fark etmez testis hacminin azalması spermatogenez defektiyle ilişkilidir. Non-obstrüktif azospermik hastalarda testis hacmi genellikle 15 ml'nin altında olması da bu bilgiyi destekler niteliktedir. Özellikle testis hacmi 5 ml'nin altında olan hastalar karyotipik bozukluklar veya azospermiye neden olacak patolojiler açısından dikkatle incelenmelidir [43,113]. Bizim çalışmamızda da bu verilere benzer şekilde non-obstrüktif azospermik hastalarda sağ testis hacmi ortalama $8,8 \pm 5,67$ ml ve sol testis hacmi de ortalama $8,9 \pm 6,49$ ml gibi normal testis hacminin altında olduğu bulunmuştur. Testis boyutu ile sperm elde etme başarısını öngörmek adına ROC analizine başvurulmuştur. Sağ testis boyutu için 8,5 ml değerini sınır değer kabul ettiğimiz takdirde sensitivitesi %84, spesifitesi ise %56 olacak şekilde sperm elde etme başarısını tahmin etme şansımız olurken; sol testis boyutu için sınır değeri 7,25 ml olarak aldığımızda sensitivitesi %84, spesifitesi % 56 olarak sperm elde etme başarısını doğru olarak tespit edebiliyoruz. Ancak karyotipinden bağımsız olarak bu değerlerin üzerinde; hatta normal testis boyutlarına sahip non-obstrüktif azospermik hastalarda da TESE işlemi sonrasında sperme rastlanamayacağı gibi bu elde edilen değerlerin altında testis hacmi olan non-obstrüktif azospermik hastalarda sperm elde edilebilmektedir. Ek olarak çalışmamızda her iki testis hacmi 5 ml'nin altında olan non-obstrüktif azospermik bir hastadan bile TESE işlemi sonrası sperm elde edilebileceği gösterilmiştir. Bu sebepten elde ettiğimiz testis boyutlarına ait değerleri de işlem sonucunda sperm elde etmek için kesin kriter olarak kullanmak mümkün değildir.

Varikozel üzerine çok fazla çalışma yapılmasına karşın varikozel tanısının standart olmamasından kaynaklı olarak varikozel ve tedavisinin fertiliteye katkısı hala tartışma konusudur. İnfertil hastaların %19-41'inde varikozel bulunmaktadır [46]. Bizim çalışmamızdaki 64 non-obstrüktif azospermik hastanın benzer şekilde 27 (%42)'sinin varikozeli olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki varikozeli olan 27 hasta, varikozeli olmayan 37 hasta ile sağ tarafında varikozeli olan ve sol

tarafında varikoseli olanlar; ayrı gruplar halinde veya birlikte değerlendirildiğinde sperm elde etme başarısında farklılık saptanmamıştır. Varikoselektomi yapılan 17 hastanın 3 (%17,6)'ünde sperm elde edilebilmişken varikoseli olup varikoselektomi yapılmamış 18 hastanın 7 (%38,9)'sinde sperm elde edilmiştir. Bu verilere göre non-obstrüktif azoospermik hastalarda varikoselektomi yapılmış olmasının sperm elde etme başarısına etkisi gösterilememiştir. Bizim çalışmamızın aksine Tunç ve ark.'nın 2005 yılında 66 non-obstrüktif azoospermik hasta ile yaptıkları çalışmada varikoselektomi sonrası 5 ay sonra TESE yapılan 32 hastanın 22(%68)'sinden sperm elde edilebilmişken; varikoseli olmayan normal karyotipteki 34 non-obstrüktif azoospermik hastanın 13(%38,2)'ünde sperm elde edilebilmiş ve varikoselektominin sperm elde etme başarısını yükselttiği görülmüştür ($p=0,025$) [115]. Bizim çalışmamızdan farklı olarak varikoselektomi olan hastalarla varikoseli olan ancak bu nedenle opere olmamış non-obstrüktif azoospermik hastalar karşılaştırılmışken; Tunç ve ark.'nın çalışmasında çalışmaya alınan hastalar normal karyotipte seçilmişken bizim çalışmamızda kromozom defekti olan hastalar da çalışmaya alınmıştır bu da bizim çalışmamızdaki sperm elde etme başarı oranını düşürmektedir. Ayrıca Tunç ve arkadaşlarının çalışmasında varikoselektomi yapılan hastalara 5 ay sonra TESE yapılmışken bizim çalışmamızda varikoselektomi tarihleri için bir standartizasyon yoktur. Varikoselektomi sonrası çocuk sahibi olanlar çalışmaya alınmadığı sadece çocuk sahibi olamayan varikoselektomi yapılmış hastaları çalışmamıza almış olmamız da TESE başarısının düşük çıkmasına neden olmaktadır.

Çalışmamıza aldığımız 64 non-obstrüktif azoospermik hastaya karyotip değerlendirme ve Y kromozom mikrodelsiyon analizi yapılmıştır. Değerlendirmeye aldığımız non-obstrüktif azoospermik hastaların 9'unda Klinefelter Sendromu (XXY) tespit edilmiştir. Çalışmamıza aldığımız non-obstrüktif azoospermik hastaların %14,1'lik kısmına tekabül eden bu oran yapılan başka çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer olarak ortalama %11 bulunmuştur. Yalnız çalışmamıza alınan Klinefelter Sendromlu hastaların hiç birisinden sperm elde edilemezken literatürde bu hastalardan sperm elde etme oranları yaklaşık %40 olarak verilmektedir [116,117,118]. Okada ve

arkadaşlarının 2005 yılında 51 non-obstrüktif azoospermik Klinefelter Sendromu olan hasta ile yaptığı çalışmada hastaların demografik verilerini, serum LH, FSH değerleri, testosteron seviyelerini ve testis volümlerini incelemiş ve TESE başarısına etki eden tek parametrenin yaş olduğunu bulmuştur. Okada'nın çalışmasında sperm elde edilen non-obstrüktif azoospermik Klinefelter Sendromu olan hastaların yaş ortalamasını 31 (25-40), işlemi başarısız olan hastaların yaş ortalamasını ise 38 (28-43) bulmuştur [119]. Bizim çalışmamızdaki 9 Klinefelter sendromlu hastanın 5 tanesinin yaşı 30'un altında olmasına rağmen maalesef sperm elde edilememiştir. Klinefelter Sendromu (47,XXY) gibi cinsiyet kromozomlarındaki sayısal bozukluklar dışında hastalar Y kromozom mikrodelesyonları açısından incelendiğinde 4 hastada Y kromozom mikrodelesyonu saptandı. Farklı çalışmalarda bu oran %7-18 arasında değişmekte olup bizim çalışmamızda bu oran %6,3 gibi çalışmalara kıyasla düşük bir oran bulunmuştur [82,120,121]. Y kromozom mikrodelesyonları delesyon olan bölgeye göre AZFa, AZFb, ve AZFc olarak subgruplara ayrılmaktadır bunlardan en sık AZFc delesyonlarına rastlanmaktadır bunun yanında AZFb ve AZFc gen delesyonlarının birlikteliği de sıkça görülmektedir [121]. TESE işlemi ile sperm elde etme sonuçları değerlendirildiğinde en iyi sperm elde etme sonuçlarının AZFc gen delesyonu olan hastalarda olduğu bilinmektedir [122]. AZFa ve AZFb gen bölgelerinin tam delesyonlarında sperm elde etme oranlarının çok düşüktür. Henüz AZFb gen bölgesinin tam delesyonunun mevcut olduğu bir erkekten sperm elde edilebildiğine dair vaka yayın bulunmamaktadır ama AZFb gen bölgesinin parsiyel delesyonu mevcut olan kişilerde sperm elde edilebilmektedir; hatta literatürde bir erkek hastada parsiyel AZFb gen mutasyonu olmasına rağmen spontan gebelikle çocuk sahibi olabildiğine dair ülkemizden bir yayın da mevcuttur [121,122,123]. Bizim çalışmamızda da hasta sayısının az olması nedeniyle 4 hastada en sık rastlanan AZFc gen mutasyonu tespit edilmiş, AZFa ve AZFb gen mutasyonu ise saptanmamıştır. AZFc gen mutasyonu olan hastalar non-obstrüktif azoospermik hastaların %6,3'ünü oluşturmaktadır. Non-obstrüktif azoospermik hastalarda Y kromozomu mikrodelesyonu mevcut olan hasta oranımızın literatürdeki diğer çalışmalardan düşük olma sebebi de çalışmamızda

Y kromozomu mikrolelesyon bölgelerinden sadece AZFc gen delesyonu olan hastaları içermesidir. Güneri ve arkadaşlarının 2002-2007 yılları arasında 125 non-obstrüktif azoospermik hasta ile yaptığı merkezimizdeki başka bir çalışmada da 1 hastada AZFa, 5 hastada AZFb, 8 hastada AZFc ve 1 hastada AZFb+AZFc gen delesyonları saptanmış. AZFc gen delesyonu olan hastaların non-obstrüktif azoospermik hastalara oranı bizim çalışmamıza benzer şekilde %6,7 olarak bulunmuş. AZFa ve AZFb+AZFc gen delesyonları olan hastalarda sperm elde edememişler, AZFb gen delesyonu olan 5 hastadan parsiyel delesyona rastlanan bir hastadan sperm elde edilebilmiştir [109]. Aynı çalışmada AZFc gen delesyonu olan 8 hastanın ikisinde (%25), bizim çalışmamızda ise 4 hastanın ikisinde (%50) sperm elde edilebilmiştir.

Çalışmamızda yapılan kromozom analizi sonrasında Klinefelter Sendromu olduğu tespit edilen 9 hastanın serum FSH ve LH düzeyleri ile sağ ve sol testis hacimleri; normal karyotipte olduğu görülen 51 hasta ile karşılaştırılmış ve serum FSH düzeyleri Klinefelter Sendromu olan hastalar ($33,4 \pm 11,2$ (18-52,7) mIU/ml) ile normal karyotipli hastaların ($14,9 \pm 11,9$ (0,8-46,7) mIU/ml) serum FSH değerlerinden belirgin yüksek olduğu izlenmiştir ($p < 0,001$). Serum LH değerleri karşılaştırıldığında yine Klinefelter Sendromlu hastaların değerlerinin ($21,8 \pm 11,6$ (11,6-46,8) mIU/ml) normal karyotipteki hastalardan ($7,3 \pm 6,3$ (0,1-25,9) mIU/ml) belirgin yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Benzer şekilde Kim ve arkadaşlarının 2017 yılında 652 hasta ile yaptıkları çalışmada Klinefelter Sendromu olan hastaların serum FSH ve LH düzeylerinin belirgin derecede yüksek olduğu görülmüştür [124].

Y Kromozomu mikrolelesyonu olan hastaların AZFc gen delesyonu dışında mutasyonu olan hastalarda istisnai olgular dışında sperm elde etme oranları çok azdır [125]. Sperm elde edilen kromozomal bozukluk olan hastalarda da TESE-ICSI başarısı daha düşük ve doğacak çocuk erkek olduğu takdirde onda da kromozomal bozukluk olabileceği göz önüne alınarak genetik danışmalık iyi yapılmalı, işlem riskleri ve maliyeti hakkında hastaya bilgi verilerek gereksiz işlemden kaçınılmalıdır [126,127].

6. SONUÇ

Çalışmamızda non-obstrüktif azoospermik hastaların demografik verileri, klinik ve laboratuvar sonuçlarını inceledik. Yapılan spermiogram sonucunda azoospermik olduğu tespit edilen, obstrüktif azoospermiyle uyumlu olmayan hastalarda özellikle testis boyutları gibi fizik muayene bulguları ve serum FSH, LH düzeyleri gibi laboratuvar değerleri başta olmak üzere geçirilmiş operasyon ve hastalık öyküleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, genetik analiz sonuçları incelenen parametrelerle elde ettiğimiz sonuçlara göre bizlere kesin olmasa da TESE işlemi sonunda sperm elde etme başarısı hakkında öngörü sağlayacak önemli ipuçları verebileceği gösterilmiştir.

Çalışmamıza aldığımız non-obstrüktif azoospermik hastalardan sperm elde etme oranı %29,6 olarak bulunmuştur, incelediğimiz parametrelerdeki gruplarda yaş ve korunmasız cinsel ilişki süresi gibi demografik veriler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu iki grup arasında ortalama testis boyutlarının farklı olduğu; testis boyutunun büyük olması kesin sperm elde edileceğine işaret etmese de, testis boyutu büyüdükçe sperm elde etme olasılığı arttığı, testis boyutuyla sperm elde etme başarısı arasından doğru orantı olduğu görülmüştür. Özellikle sağ testis boyutunun 8,5ml'nin altında, sol testis boyutunun 7,25ml'in altında olduğu hastalarda özellikle sperm elde etme başarısını düşüren başka faktörler de eşlik ettiği takdirde işlemin başarısız sonuçlanabileceğine dair hasta bilgilendirilerek gereksiz işlem yükünden korunabilir. Bunun yanında serum FSH düzeyleri testisteki spermatogenez hakkında fikir vermekte olup çalışmamızda serum FSH düzeyindeki yükselmenin seminifer tübül defektini işaret ettiğini, serum FSH düzeyleri ile sperm elde etme başarısı arasında ters ilişki olduğunu görmekteyiz. Benzer çalışmalarda olduğu gibi her ne kadar bizim çalışmamızda da serum FSH düzeyleri yükseldikçe sperm elde etme başarısı düşse de o değerin altında kesin olarak sperm elde edileceğini söylemek ya da o değerin üstünde sperm elde edilemeyeceğini söylemek mümkün değildir. Çalışmamız, özellikle serum FSH değerinin 12,7 mIU/ml'nin üzerinde olduğu vakalarda sperm elde etme başarısı düştüğünü göstermiş olmakla birlikte serum FSH değeri 20 mIU/ml'nin üzerinde olduğu hastalarda da sperm elde

edilebilmiştir. Serum LH değeri de serum FSH değeri gibi spermatogenezi gösteren birisi parametrelerden olup çalışmamızda da serum LH değerinin arttığı hastalarda sperm elde etme başarısını düşük olduğu görülmüştür. Özellikle serum LH değerinin 4,25 mIU/ml'nin üzerinde olduğu hastalarda sperm elde etme başarısının azaldığı izlenmiştir.

İnfertiliteyle başvuran hastaların fertilitelerini etkileyebilecek varikozel gibi hastalıklar ve operasyon öyküleri; hastalara yaklaşımı yönlendirmekte önemlidir. Her ne kadar çalışmamıza istatistiksel olarak sperm elde etme başarısı ile ilişkileri gösterilememiş olsa da testis parankiminin kitlesini ve kalitesini değiştirebilir ve testis boyutlarında azalmaya sebep olarak fertiliteye etki edebilmektedir.

Non-obstrüktif azoospermik hastalarda kromozom anomalileri sıklıkla bulunabileceğini; bu hastalarda mutlaka karyotip ve Y kromozomu mikrolelesyonu açısından değerlendirilmesi amacıyla kromozom analizi yapılması gerektiğini yaptığımız çalışma göstermiştir. AZFa ve AZFb gen bölgelerinde delesyon tespit edilen hastalarda diğer prognostik belirteçlere bakılmaksızın sperm elde etme başarısı çok nadir olduğu göz önüne alınarak yüksek maliyetli ve zahmetli işlemlerden kaçınılmalıdır. Özellikle Klinefelter Sendromu olan hastalarda sperm elde etme başarısını düşüren testis boyutlarında azalma, serum FSH ve LH düzeylerinde yükseklik gibi patolojilerle birlikteliği olduğu bilinmektedir. Klinefelter Sendromu ve AZFc gen mutasyonu saptanan non-obstrüktif azoospermik hastalarda sperm elde etme başarısının kısıtlılığı ve doğacak erkek çocuklarda mevcut genetik mutasyona sahip olunabileceği bilinmeli, hastaya genetik danışmanlık verilerek hasta doğru yönlendirilmelidir.

Non-obstrüktif azoospermik hastalardan hiçbirinde mevcut belirteçlerle sperm elde edilebileceği ile ilgili kesin bir kanıya varmanın mümkün olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda Klinefelter Sendromu'nun varlığı, serum FSH ve LH düzeylerinin yüksekliği, küçük testis hacimleri olması gibi durumlarda sperm elde etme şansı azalmaktadır, bu belirteçlerden birini, birkaç tanesini veya hepsini barındıran hastalarda sperm elde etme başarısının daha az olduğunu göz önünde bulundurarak işlem risklerinden ve maliyetinden korunabilir.

7. ÖZET

Giriş: Çalışmamızda, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı'na başvuran ve Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Ünitesi'nde NOA saptanıp TESE işlemi yapılan hastaların klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerinin TESE'de sperm elde etme oranları üzerine etkilerini inceleyerek; TESE ile sperm elde edilme olasılığı düşük olan çiftleri bilgilendirmek ve gereksiz yapılacak işlemlerin önüne geçmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: NOA tanısı alan 64 hastanın demografik özellikleri (yaş, korunmasız cinsel ilişki süresi), varikozel gibi fertilitateye etki edebilecek hastalık ve operasyon öyküleri, testis boyutları, serum LH, FSH değerleri ve genetik inceleme sonuçları değerlendirilerek TESE işlemi sonucunda sperm elde etme olasılıkları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Kliniğimize infertilite nedeniyle başvuran erkeklerde semen analizi sonrasında %15,1'inde NOA tespit edilmiştir ve bu hastalardan TESE işlemi ile sperm elde etme oranı %29,6 olarak bulunmuştur. İncelenen hasta gruplarının demografik verileri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. TESE işlemi sonrası sperm elde edilebilen gruptaki hastalar ile sperm elde edilemeyen gruptaki hastaların serum FSH ($p<0,001$), LH ($p=0,006$) düzeyleri, sağ testis ($p<0,001$) ve sol testis ($p<0,001$) hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Veriler ROC analizi ile değerlendirildiğinde serum FSH düzeyi 8,9 mIU/ml'nin (duyarlılık %80, özgüllük %68), serum LH düzeyi 4,25 mIU/ml'nin (duyarlılık %76, özgüllük %53) üzerinde, sağ testis hacmi 8,5ml'nin (duyarlılık %84 özgüllük %56) ve sol testis hacmi 7,25ml'nin (duyarlılık %84 özgüllük %56) altında olan NOA hastalarında TESE işlemi ile sperm elde etme olasılığının azaldığı görülmüştür. Ancak, bulduğumuz bu değerlerin hiçbirisinin duyarlılığı %100 olmadığı için bu hastalarda nadir de olsa sperm elde edilebilir.

Sonuç: Non-obstrüktif azoospermik hastalarda yüksek serum FSH ve LH düzeylerinde, düşük testis hacmine sahip hastalarda ve Klinefelter Sendromu gibi kromozomal hasar olan hastalarda sperm elde etme başarısı düşük olduğu için bu hastaları gereksiz işlem riskinden ve maliyetinden korumak mümkündür.

8. ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to evaluate the relation between the probability of positive sperm extraction with TESE and the clinical, laboratory and demographic features in a series of non-obstructive azoospermia (NOA) infertility patients who consulted to Gazi University School of Medicine, Urology Department in order to determine and inform couples who could not succeed and thus avoid unnecessary treatment.

Material and methods: Sixty-four patients with non-obstructive azoospermia were enrolled to the study. Demographical features (age, period of fertility trial), concomitant diseases and previous operation history which can affect fertility like varicocele were noted. In all cases serum levels of Follicle Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), genetic analysis and bilateral testicular volume were determined to find the correlation between probability of positive sperm extraction with TESE.

Results: The incidence of NOA among all infertile men was 15.1%. TESE success rate in NOA was 29,6 %. There was no difference with regard to demographical features between TESE positive and negative groups. However, there were significant differences in FSH levels ($p<0,001$), LH levels ($p=0,006$), right testicular volume ($p<0,001$), and left testicular volume ($p<0,001$). The results were evaluated by ROC analysis. Success rate of TESE was decreased when $FSH > 8,9$ mIU/ml (sensitivity 80%, specificity 68%), $LH > 4,25$ mIU/ml (sensitivity 76%, specificity 53%), right testicular volume $< 8,5$ ml (sensitivity 84%, specificity 56%) and left testicular volume $< 7,25$ ml (sensitivity 84%, specificity 56%) in NOA. As there was no parameter with one hundred percent sensitivity, probability of positive sperm retrieval would still exist in these patients.

Conclusion: In NOA cases increased FSH and LH levels, decreased testis volumes have negative effect at sperm retrieval. Chromosomal damages like Klinefelter Syndrome also decrease success rate. Determining groups with poor prognosis, may help prevention of patients from unnecessary processes, risks and costs.

9. KAYNAKÇA

1. Rowe PJ, Combraire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA: WHO Manuel for the Strandardized Investigation, Diagnosis and Management of infertile Male. Cambrige, UK: Cambrige University Press;2000.
2. Thompson ST et al: Urol. Clin. North. Am. , 21:365,1994.
3. Mosher WD, Pratt WF: Fecundity and Infertility in the United States: Incidens and Trends Fertil Steril 56: 192-193, 1991.
4. McClure RD: Male infertility: Smith's General Urology. 14. Baskı. Tanagho EA, McAninch JW Simon and Schuster, Connecticut 1995, S:739-771.
5. Sigman M, Howards SS: Male infertility: Campbell's Urology. Yedinci baskı. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Ed) WB Saunders, Philadelphia 1998, S:1287-1330.
6. Sokol RZ et al: Endocrinology and male infertility: Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America Vol 10 Number 3. Whertman PE WB Saunders, Philadelpia 1999, S: 427-434.
7. Steptoe PC, Edwards R.: Birth after the reimplantation of human embryo. Lacent 1978;2:366.
8. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van steirteghem AC: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992;340:17-8.
9. Intracytoplasmic sperm injection(ICSI): American Society for Reproductive Medicine Practice Committee report. Birmingham, AL: ASRM, 1994.

10. In vitro fertilization and assisted reproduction, 2nd edition: Brinden R. International publishers in medicine, science at tech., 1999, New York, USA:10965.
11. Brinsden R: A Textbook of in vitro fertilization and assisted Reproduction,1999.
12. Dubin L, Amelar RD: Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. Fertil Steril 1971; 22:496-474.
13. Palermo GD, Schelegel PN, Hariprashad JJ et al: Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. Humn Reprod 1999; 14:741-748.
14. Turek PJ, Givens C, Schriock ED et al: Testis sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection guided by prior fine needle aspiration mapping in nonobstructive azoospermia. Fertil Steril 1999;71: 522-525.
15. Veldhuis JD et al: Male hypothalamic pituitary gonadal axis: Infertility in the male. 3. Baski. Lipshultz LI, Horwards SS. Mosby, Missouri 1997 , S:23-58.
16. Wilcox AJ et al: Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on probability of conception survival of pregnancy and sex of baby. N Engl J Med 1995 Dec 7;333(23):1517-21.
17. Cohen-Dayang A, Tur-Kaspa I, Dor J, Mashiach S, Eisenbach M: Sperm capacitation in human is transient and correlates with chemotactic responsiveness to follicular factors. Proc Natl Acad Sci USA 1995 Nov 21; 92(24): 1039-1043.
18. Anderson L et al: The effects of coital lubricants on sperm motility in vitro. Human Reproduction, volume 13 Issue 12, 1998 Dec 1, Pages 3351-3356.

19. Kutteh WH et al: Vaginal Lubricants for the infertile couple: Effect on sperm activity. *International Journal of Fertility and menapausal studies*, 1996 Jul 4, 41(4): 400-404.
20. Kulin HE: Delayed puberty in boys. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1987, 137; 420-423 / 1997, 6; 346-349.
21. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS: Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage a testis cancer (1965-1989) modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol*, 1993, 142: 237-243.
22. McConnell JD: Abnormalities in sperm motility; techniques of evaluation and treatment: Infertility in the male. İkinci baskı, Lipshultz LF, Howards S, (ed) Mosby year book, Missouri 1991: 266-267.
23. Erpenbach KH: Systemic treatment with interferon-alpha 2B: An effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. *J Urol*, 1991, 146: 54-56.
24. Buch JP, Havlovec SK: Variation in sperm penetration assay related to viral illness. *Fertil Steril*, 1991; 149: 1327-1330.
25. Sonksen et al: Fertility in men with spinal cord or cauda equina lesions, *Semin Neurol*. 1992 Jun;12(2):106-114.
26. Sexton WJ, Jarow JP et al: Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function. *Urology*. 1997 Apr;49(4):508-513.
27. Abalovic M et al: Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid*. 1999 Sep;9(9):857-863.
28. Orecklin JR et al: Fertility in patients treated for malignant testicular tumors. *J Urol*, 1973; 109: 293-295.
29. Rustin GJ et al: Fertility after chemotherapy for male and female germ cell tumors. *Int J Androl*, 1987; 10: 389-392.

30. Costabile RA: The effects of cancer and cancer therapy on male reproductive function. *J Urol*, 1993; 149: 1327-1330.
31. Rueffer U, Breuer K, Josting A et al: Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol*. 2001 Sep;12(9):1307-1311.
32. Wilton LJ et al: Kartegener's syndrome with motile cilia and immotile spermatozoa: Axonemal ultrastructure and function. *Am Rev Respir Dis*, 1986; 134: 1233-1236.
33. Kaplan E et al: Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 1968; 297: 65-69.
34. Taussig LM et al: Fertility in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 1972; 287: 586-589.
35. Limone P et al: Gynaecomastia and azoospermia as sole presenting symptoms of feminizing adrenal tumor. *Panminerva Med*, 1989; 31: 83-87.
36. Marshburn PB et al: Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking and ethanol consumption. *Fertil Steril*, 1989; 52:162-165.
37. Kolodny RC et al: Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marijuana use. *N Engl J Med*, 1974; 290: 872-874.
38. Berul CI, Harclerode JE: Effects of cocaine hydrochloride on the male reproductive system. *Life Sci*, 1989; 45: 91-95.
39. Van Thiel DH et al: Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men using cimetidine. *N Engl J Med*, 1979; 300: 1012-1015.

40. Abel EL et al: Effects of cocaine hydrochloride on reproductive function and sexual behavior of male rats and on the behavior of the offspring. *J Androl*, 1989; 10: 17-27.
41. Burrows PJ et al: Comprehensive office evaluation in the new millennium. *Urol Clin N Am*, 2022; 29:873-894.
42. Kolettis PN et al: Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. *J Urol*, 2001; 166: 178-180.
43. Lipshultz LI, Corriere JN Jr: Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol*, 1977 Feb;117(2): 175-176.
44. Chipkevitch E, Nishimura RT, Tu DG et al: Clinical measurement of testicular volume in adolescents: comparison of the reliability of 5 methods. *J Urol*, 1996; 156: 2050-2053.
45. Patrizio P et al: Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mRNA in normal and pathological adult human epididymis. *J Reprod Fertil*, 1998; 53(Suppl): 261-270.
46. Naughton CK et al: Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 473-481.
47. Braedel HU, Steffens J, Ziegler M, Polsky MS, Platt ML: A possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *J Urol*, 1994;151:62–66.
48. Khera M, Lipshultz LI: Evolving approach to the varicocele. *Urol Clin North Am*, 2008 May; 35(2): 183-139.
49. Allamaneni SS, Naughton CK, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Agarwal A: Increased seminal reactive oxygen species levels in patients with varicoceles correlate with varicocele grade but not with testis size. *Fertil Steril*, 2004 Dec; 82(6): 1684-1686.

50. Comhaire F, Vermeulen A: Varicocele sterility: cortisol and catecholamines. *Fertil Steril*, 1974 Jan; 25(1): 88-95.
51. Abdulmaaboud MR, Shokeir AA, Farage Y, Abd El-Rahman A, El-Rakhawy MM, Mutabagani H: Treatment of varicocele: a comparative study of conventional open surgery, percutaneous retrograde sclerotherapy, and laparoscopy. *Urology*, 1998 Aug; 52(2): 294-300.
52. Segenreich E, Israelov S, Shmuele J et al: Evaluation of the relationship between semen parameters, pregnancy rate of wives of infertile men with varicocele, and gonadotropin-releasing hormone test before and after varicocelectomy. *Urology*, 1998; 52: 853–856.
53. Perimenis P, Markou S, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbalias G: Effect of subinguinal varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate: a two-group study. *Eur Urol*, 2001 Mar; 39(3): 322-325.
54. Cayan S, Lee D, Black LD, Reijo Pera RA, Turek PJ: Response to varicocelectomy in oligospermic men with and without defined genetic infertility. *Urology*, 2001 Mar; 57(3): 530-535.
55. Sigman M, Jarow JP: Medical evaluation of infertile men. *Urology*, 1997; 50: 659-664.
56. Sigman M, Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. *Urology*, 1997; 50: 59-664.
57. Sussman EM, Chudnovsky A, Niederberger CS: Hormonal evaluation of the infertile male: has it evolved? *Urol Clin North Am*, 2008 May; 35(2): 147-155.
58. Adams RD, Victor M, Ropper AH: *Principles of Neurology*. 6. Baski. McGraw Hill, 1997: 554-570.

59. Nowak FV, Swerdloff RS: Gonadotropin releasing hormone release by superfused hypothalamus in response to norepinephrine. *Biol Reprod*, 1985; 33: 790.
60. Gindoff PR, Ferrin M: Endogenous opioid peptides modulate the effect of corticotropin releasing factor on gonadotropin release in the primate. *Endocrinology*, 1987; 121: 837.
61. Kalra SP et al: Neural regulation of luteinizing hormone secretion in the rat. *Endocrin Rev*, 1983; 4: 311.
62. Knobil E: The neuroendocrine control of menstrual cycle. *Rec Prog Horm Res*, 1980; 36: 53.
63. Pierce JG: The subunits of pituitary thyrotropin, their relationship to other glucoprotein hormones. *Endocrinol*, 1971; 89: 1331.
64. Swerdloff RS, Bhasin S, Heber D: Effect of GnRH superative analogs (alone an combined with androgen) on testicular function in man and experimental animals. *J Steroid Biochem*, 1983; 19: 491.
65. Ying SY: Inhibins, activins and follistatins: Gonadal proteins modulating the secretion of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev*, 1988; 9: 267.
66. Bouchard P, Wright F, Portois MC: Androgen insensitivity in oligospermic men: A reappraisal, *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63: 1242-1246.
67. Kim ED, Lipshultz LI. Advances in the evaluation and treatment of the infertile men. *World J Urol*, 1997; 15: 378-93.
68. Bozkırlı İ: Erkek infertilitesi. *Yeni Üroloji*, ikinci baskı, 1999: 581-602.
69. Jeyendran RS: Patient guide to semen analysis, iuniverse, 2003: 1-37.
70. Kandıralı E: Semen Analizi ve Sperm Morfolojisi: Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi. *Türk Androloji Derneği yayını*, 2004: 317-323.

71. McLachlan RI et al: Semen analysis: its place in modern reproductive medical practice. *Pathology*, 2003 Feb; 35(1): 25-33.
72. Ratbi I, Legendre M, Niel F: Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene rearrangements enriches the mutation spectrum in congenital bilateral absence of the vas deferens and impacts on genetic counselling. *Hum Reprod*, 2007 May; 22(5): 1285-1291.
73. Van Asche E, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod*, 1996; 11: 1-24.
74. Bhasin S, Ma K, Sinha I, et al. The genetic basis of male infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998; 27: 783-805.
75. Mak V, Jarvi KA. The genetics of male infertility. *J Urol*, 1996; 156: 1245-1256.
76. Patrizio P, Broomfield D. The genetic basis of male infertility. In: Glover TD, Barrat CLR, editors. *Male fertility and infertility*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999. p. 162-179.
77. Skakkebaek NE, Bryant JI, Philip J: Studies on meiotic chromosomes in infertile men and controls with normal karyotypes. *J Reprod Fertil*, 1973; 35(1): 23-36.
78. Foresta C, Moro E, Garolla A, et al. Y chromosome microdeletions in cryptorchidism and idiopathic infertility. *J Clin Endocrinol metab*, 1999; 84: 3660-3665.
79. Vogt PH, Affara N, Davey P, Hammer M, Jobling MA, Lau YF, et al: Report of the Third International Workshop on Y chromosome Mapping 1997. Heidelberg, Germany, April 13-16, 1997. *Cytogenetic Cell Genet* 1997; 79: 1-20.
80. Lahn BT, Page DC: Functional coherence of the human Y chromosome. *Science*, 1997; 278: 675-680.

81. Sun C, Skaletsky H, Birren B, Devon K, Tang Z, Silber S, et al: An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet*, 1999; 23: 429-432.
82. Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, et al: Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet*, 1995; 10: 383-393.
83. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI: Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol*, 1989; 142: 62-65.
84. Pomeroy JM: Role of urological surgeon in the age of intracytoplasmic sperm injection. *Curr Opin Urol*, 1999; 9(6): 535-539.
85. Rosenlund B, Kvist U, Plöen L, Rozell BL, Sjöblom P, Hillensjö T: A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia. *Hum Reprod*, 1998 May; 13(5): 1266-1271.
86. Schlegel PN: Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. In Werthman PE (eds): *Infertility and Reproduction Medicine Clinics of North America*. W.B Saunders company. 1999; 10(3): 539-555.
87. Lewin A, Reubinoff B, Katz AP: Testiküler fine needle aspiration: the alternative method for sperm retrieval in non-obstructive azoospermia: *Hum Reprod*, 1999; 14(7): 1785-1790.
88. Devroey P: ICSI with Testicular Sperm: Techniques for Retrieval in Obstructive Azoospermia. In Filicori M, Flamigni C(eds): *Treatment of infertility: The New Frontiers* (Boca Raton, Florida, 22-24 Jan), Communications Media for Education Inc. New Jersey, 1998.
89. Silber SJ: Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non obstructive azoospermia. *Hum Reprod*, 2000; 15(11): 2278-2284.

90. Tournaye H, Liu J, Nagy PZ: Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod*, 1996; 11: 127-130.
91. Tunc L, Alkibay T, Küpeli B, et al: Power Doppler Ultrasound mapping in nonobstructive azoospermic patients prior to testicular sperm extraction. *Archives of Andrology*, 2005; 51: 277-283.
92. Schlegel PN, Su LM: Physiologic consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod*, 1997; 12: 1688-1692.
93. Schlegel PN: Microsurgical techniques of epididymal and testicular sperm retrieval. *Atlas of The Urologic Clinics of North America*, 1999; 7(1): 109-129.
94. Nijs M, Ombelet W: Cryopreservation of human sperm. *Hum Fertil*, 2001; 4(3): 158-163.
95. Su LM, Palermo GD, Goldstein M: Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection: Preoperative histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol*, 1999; 161: 112-130.
96. Stanwell-Smith RE, Hendry WF. The prognosis of male subfertility: a survey of 1025 men referred to a fertility clinic. *Br J Urol*, 1984; 56: 422-428.
97. Jarow JP: Seminal vesicle aspiration in the management of patients with ejaculatory duct obstruction. *J Urol*, 1994; 151: 899-902.
98. Engin G, Kadioğlu A, Orhan I, Akdol S, Rozanes I: Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system: A comparative study. *Acta Radiol*, 2000; 41: 288-295.
99. Hakim LS, Oates RD: Nonsurgical treatment of male infertility: Specific therapy. In Lipshultz LI, Horwards SS(eds). *Infertility in the Male*, Mosby Year Book inc. Missouri, third edition 1997; 395-409.

100. Schlegel PN, Berkeley AS, Goldstein M: Epididimal micropuncture with in vitro fertilization and oocyte micromanuplation for the treatment of unreconstructable obstructive azoospermia. *Fertil Steril*, 1994; 61: 895-901.
101. Hopps CV, Goldstein M, Schlegel PN: The diagnosis and treatment of the azoospermic patient in the age of intracytoplasmic sperm injection. *Urol Clin N Am*, 29(2002): 895-911.
102. Jow WW, Steckel J, Schlegel PN, et al: Motile sperm in human testis biopsy specimens. *J Androl*, 1993; 14: 194-198.
103. Kim Ed, Leibman BB, Grinblat DM, et al: Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol*, 1999; 162(3 Pt 1): 737-740.
104. Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M: Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril*, 1998; 70: 71-75.
105. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, et al: Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 1997; 12(3): 503-508.
106. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, et al: AZFb deletions predict the absence of spermtozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod*, 1998; 13(10): 2812-2815.
107. Jarow JP, Sharlip ID, Bekler AM, et al: Best practice policies for male infertility. *J Urol*, 2002 May; 167(5): 2138-2144.

108. Guler I, Erdem M, Erdem A, Demirdağ E, Tunc L, et al: Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. *Andrologia*, 2016; 48: 765-773.
109. Guneri C, Alkibay T, Tunc L: Effects of clinical, laboratory and pathological features on successful sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Turk J Urol*, 2016; 42(3): 168-177.
110. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P: Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod*, 1997 Jan; 12(1): 80-86.
111. Ishikawa T, Fujioka H, Fujisawa M: Clinical and hormonal findings in testicular maturation arrest. *BJU Int*, 2004; 94: 1314-1316.
112. de Kretser DM, Burger HG, Hudson B: The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974; 38: 787-793.
113. Schwarzer JU, Fiedler IV, Hertwig G. Et al: Male factors determining the outcome of intracytoplasmic sperm injection with epididymal and testicular spermatozoa. *Andrologia*, 2003; 35: 220-226.
114. Vernaev V, Tournaye H, Schiettecatte J, Verheyen G et al: Serum inhibin B cannot predict testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*, 2002 Apr; 17(4): 971-976.
115. Tunc L, Gurocak S, Sozen S, Tan O, Alkibay T, Bozkırlı I: Is varicocele a prognostic factor for determining sperm retrieval rate before testicular sperm extraction? *Arch Androl*, 2005 Mar-Apr; 51(2): 159-164.
116. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Bern O, Ron-El R: Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular

- spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's Syndrome. *Hum Reprod*, 2001; 16: 2616-2620.
117. Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, Raviv G, Barkai G, Dor J: Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's Syndrome. *Fertil Steril*, 2000; 74: 925-929.
 118. Vernaëve V, Staessen C, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H: Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's Syndrome patients? *Hum Reprod*, 2004; 19: 1135-1139.
 119. Okada H, Goda K, Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I, Mio Y, Koshida M, Horie S: Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*, 2005 Dec; 84(6): 1662-1664.
 120. Martinez MC, Bernabe MJ, Gomez E, Ballesteros A, Landeras J, Glover G, Gil-Salom M, Remohi J and Pellicer A: Screening for AZF deletion in a large series of severely impaired spermatogenesis patients. *J. Androl*, 2000, 21, 651-655.
 121. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, Lenzi A, Foresta C: Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007 Mar; 92(3): 762-770. Epub 2007 Jan 9.
 122. Choi JM, Chung P, Veeck L, Mielnik A, Palermo GD, Schlegel PN: AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 2004 Feb; 81(2): 337-341.
 123. Samli H, Samli M, Solak M: Natural transmission of AZFb Y-chromosomal microdeletion from father to his three sons. *Arch Androl*, 2006 Nov-Dec; 52(6): 423-426.
 124. Kim SY, Lee BY, Oh AR, Park SY, Lee HS, Seo JT: Clinical, Hormonal, and Genetic Evaluation of Idiopathic Nonobstructive Azoospermia and Klinefelter Syndrome Patients. *Cytogenet Genome Res*. 2017; 153(4): 190-197.

125. Foresta C, Moro E, Ferlin A: Prognostic value of Y deletion analysis.
Hum Reprod 2001; 16: 1543-1547.
126. Nap AW, Van Golde RJT, Tuerlings JHAM, De Sutter P, Pieters MHEC, Giltay JC, et al: Reproductive decisions of men with microdeletions of the Y chromosome: the role of genetic counselling. Hum Reprod 1999; 14: 2166-2169.
127. Rucker GB, Mielnik A, King P, Goldstein M, Schlegel PN: Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction. J Urol 1998; 160: 2068-2071.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum yeri ve tarihi: Ankara-09/04/1989

Eğitim:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği, Ankara (Kasım 2013-...)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara (Eylül 2007-Haziran 2013)

Ankara Milli Piyango Anadolu Lisesi (Eylül 2003-Haziran 2007)

Çankaya İlköğretim Okulu, Ankara (Eylül 2000-Haziran 2003)

Beytepe İlköğretim Okulu, Ankara (Eylül 1996-Haziran 2000)

TEK İlköğretim Okulu, Ankara (Eylül 1995-Haziran 1996)

Yabancı dil bilgisi: İngilizce