

T.C.
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ BİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI

AZOSPERMİSİ OLAN HASTALARDA HORMONAL
TEDAVİNİN ROLÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tolga YILDIZ

DANIŞMAN

PROF. DR. İBRAHİM ÇEVİK

İSTANBUL

Mart 2019

T.C.
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek
Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 06/03/2019

Jüri Başkanı

Prof. Dr. İbrahim Çevik

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fak.

Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Tülay İrez

Biruni Üniversitesi

Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Meriç Karacan

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fak.

Öğretim Üyesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tolga YILDIZ

İTHAF

Değerli aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca benimle ilgilenen, tez çalışmamın yapılmasında bilgisini ve değerli görüşlerini paylaşan, değerli danışmanım sayın **Prof. Dr. İBRAHİM ÇEVİK'e**, Klinik Embriyoloji Program Koordinatörü sayın **Prof. Dr. Tülay İrez'e**, çalışmam boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, data temininde büyük katkıları olan sayın **Uzm. Dr. Fatma YAĞLI'ya**, **Uzm. Dr. Celalettin PERU'** ya yoğun iş temposu arasında büyük özveriyle bana yardımcı olan çalışma arkadaşlarım **Biyolog Mustafa ÖLÇAL** ve **Lab. Teknikeri Arif ÇETİN'e** teşekkürlerimi borç bilirim.

Tüm bu süreçte gösterdiği sabrı, yardımları ve manevi desteği için eşim **Elif YILDIZ'a**

Özellikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Tez onayı	1
Beyan	3
İthaf	4
Teşekkürler	5
İçindekiler.....	6
Şekiller listesi	7
Tablolar listesi	8
Resimler listesi	9
Semboller kısaltmalar	10
Özet	11
Abstract	12
Giriş	13
Materyal-metod	25
İstatiksel değerlendirme	25
Bulgular	26
Tartışma	27
Sonuç	30
Kaynaklar	42
Etik İzin	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1:** Azospermi Faktörü ve Y Kromozomu.....31
- Şekil 2:**Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks31
- Şekil 3:**FSH,LH ve Testosteron'un erkek üreme sistemi üzerine etkisi32



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Subfertil Erkeğin Değerlendirilmesinde Öykü.....	33
Tablo 2: Semen Analizi İçin En Düşük Referans Parametreleri.....	35
Tablo 3: Kruger Kriterlerine Göre Sperm Morfolojisi.....	36
Tablo 4: Obstrüktif azospermiye yol açan nedenler	36
Tablo 5: Non obstrüktif azospermiye yol açan nedenler	37
Tablo 6: Shiraishi Tedavi Protokolü	38
Tablo 7: Azospermili hastaların yaş ve serum hormon düzeyleri	39

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Lökosit,Spermatisit,Spermatid,Spermatozoa papanicolaou boyama	40
Resim2(a,b,c,d): Spermatid'ler.....	41



SİMGELER VE KISALTMALAR

AZF (Azospermic Factor) Azospermik faktör

cAMP(Cyclic Adenosine Monophosphate) Adenozin monofosfat

E2 (Estradiol) Östradiol Hormonu

FSH (Follicle Stimulating Hormone) Folikül Uyarıcı Hormon

GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) Gonadotropin Salıcı Hormon

hCG (Human Chorionic Gonadotropin) İnsan Koryonik Gonadotropin

ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) Intrasisitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

IQR (Inter Quantile Range)Çeyrekler Arası Açıklık

L(Liter) Litre

LH (Luteinizing Hormone) Luteinleştirici Hormon

MI(Milliliter) Mililitre

µIU Micro İnternational Ünite

mU (Milliunit)Mili Ünite

NOA (Non Obstructive Azoospermia) Non-obstrüktif Azoospermi

OA (Obstructive Azoospermia) Obstrüktif Azoospermi

PRL Prolaktin Hormon

SCOS Sertoli Cell Only Sendrom

SRY (Sex Determining Region on Y)Y kromozomundaki cinsiyet belirleyici bölge

T Testosteron

TDF (Testis Determining Factor) Testis Belirleyici Faktör

WHO (World Health Organization) Dünya Sağlık Örgütü

Yp Y Kromozomunun Kısa Kolu

Yq Y Kromozomunun Uzun Kolu

ÖZET

Azospermisi olan hastalarda hormonal tedavinin rolü

Amaç: Bu çalışmada azospermisi olan hastalarda hormonal tedavi ile sperm elde edilme olasılığı araştırılmıştır.

Materyal Metod : Azospermisi olan 73 hastada hormonal tedavinin etkinliği retrospektif olarak araştırıldı. Bunun için özel bir merkezdeki 2015-2018 yılları arasında azospermi tespit edilen ve Shiraishi hormonal tedavi protokolü uygulanmadan önce ve sonrasında detaylı semen analizleri yapılan ve hormon değerleri (FSH,LH,Prolaktin,Östradiol ve Testosteron) ölçülen 73 hasta seçildi.Hastaların tedavi sonrasında mikroTESE ile sperm elde edilme olasılıkları araştırıldı.

Bulgular : Hormonal tedaviden 6 ay sonra hastaların FSH, LH, düzeylerinde istatistiksel anlamlı olarak azalma , Östradiol ve Testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Prolaktin düzeylerinde ise istatistiksel anlamlı değişim saptanmadı. 73 hastanın 5 'inin (% 6.8) spermiyogramında sperm hücresi tespit edildi. Hastaların büyük çoğunluğunda immatür germ hücreleri sayısında artış görülmekle beraber, bu hücrelerin spermatogenez'in çeşitli basamaklarında durduğu görüldü. Bu hastaların hiçbirisine ICSI yapılamadı.

Sonuç : Hormonal tedavi ile az oranda ve yetersiz kalitede sperm elde edilebilir ama elde edilen kalitesiz spermler ICSI için yeterli olmamaktadır. Hastaların uyumsuzluğu nedeni ile azospermisi olan hastalarda hormonal tedavinin yeri yoktur.

Anahtar kelimeler : İnfertilite ,Azospermi, Hormonal Tedavi, Sperm Hücresi

ABSTRACT

The role of hormonal therapy in patients with azoospermia

Aim: In this study, the possibility of obtaining sperm by hormonal treatment was investigated in patients with azoospermia.

Materials and methods: The efficacy of hormonal treatment in 73 patients with azoospermia was investigated retrospectively. A special center for azoospermia between the years 2015-2018 and Shirashi hormonal treatment protocol before and after the detailed semen analysis and hormone values 73 patients with hormone levels(FSH, LH, Prolactin, Estradiol and Testosterone)were selected. The possibility of obtaining sperm with microTESE after the treatment was investigated.

Results: After 6 months of hormonal therapy, there was a statistically significant decrease in FSH, LH, levels, and statistically significant increase in estradiol and testosterone levels. There was no statistically significant change in prolactin levels. Of the 73 patients, 5 (6.8%) showed sperm cells in their spermiogram. Although the majority of patients have an increase in the number of immature germ cells, these cells were found to stand at various stages of spermatogenesis. No ICSI could be performed in any of these patients.

Conclusions: In patients with azospermia, hormonal treatment may produce a small amount of sperm with insufficient quality, due to poor sperm quality for ICSI and incompatibility of the patients hormonal treatment has no place in patients with azoospermia.

Key Words: Infertility ,Azoospermia , hormonal therapy , sperm cell

GİRİŞ

Doğurganlık özellikleri normal olan çiftlerde, haftada 2 kez cinsel ilişki durumunda aylık gebe kalma oranı % 20'dir. Bu oran 1 yıl sonunda % 85, 2 yıl sonunda ise % 93 civarındadır.¹ Bir yıl içerisinde düzenli bir cinsel ilişkiye rağmen hiçbir korunma yöntemi uygulanmaksızın gebelik gelişmemesi durumuna infertilite denir. İnfertilite üreme çağındaki evli çiftlerin %15'ini etkileyen bir sorundur. Çiftlerin %30-40'ında erkek, infertiliteden sorumludur. Erkek üreme sağlığını, kromozomal anomaliler, hormonlar, sperm üretimi, anormal sperm sayısı, morfolojisi ve fonksiyonu, sperm kanallarında spermin taşınması ve cinsel fonksiyonlar gibi etmenler etkilemektedir. Bunlardan herhangi birindeki bozukluk infertiliteye neden olabilmektedir.^{1,2}

Azoospermi standart mikroskopik incelemede sperm olmaması durumudur.³ Azoospermi yaygınlığı tüm erkeklerde yaklaşık %1 kadardır.^{3,4} İnfertil erkekler arasında %10-15 olduğu belirlenmiştir.^{4,5} Azospermi, pretestiküler nedenler, testiküler nedenler ve posttestiküler nedenler olmak üzere kabaca üçe ayrılır. Azospermide pretestiküler nedenler, hormonal sebeplerden ötürü sperm üretiminin bozulmasıdır. Azosperminin testiküler nedenleri ise testiste sperm üretimini engelleyen genetik bozukluklar, inmemiş testis, enfeksiyonlar, tümörler, ameliyatlar gibi pek çok etken olabilir. Azosperminin posttestiküler nedenleri ise sperm taşıma kanallarının tıkanıklığı veya fonksiyon bozukluğudur.^{6,7}

Korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 12 ay içinde önceki veya şimdiki eşinde gebelik olmaması "primer infertilite", başka bir kadın veya şimdiki eşinde daha önce gebelik sağlanmış, fakat son bir yılda gebelik sağlanamamışsa "sekonder infertilite" olarak ifade edilir.⁸

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde genel yaklaşım; öykü, genel fizik muayene ve standart semen analizinden ibarettir.

Öykü

İnfertilite tanı ve tedavisinde ayrıntılı bir tıbbi öykü almak büyük önem taşır. Başlangıçta üreme öyküsünü, cinsel ilişki zamanlamasını ve sıklığını, önceki gebeliklerin öyküsünü, infertilite süresini, sık üst solunum yolu hastalığı geçirilip geçirilmediği ve diyabet gibi sistemik hastalıkların olup olmadığı, cinsel yolla bulaşan hastalık geçirilip geçirilmediği, varsa geçirilmiş cerrahiler, gonadal toksine maruz kalma öyküsü olup olmadığını içermelidir (Tablo 1).

Cinsel ilişki sıklığı ve zamanlamasının infertilite hikayesinde sorgulanması önem taşır. Çiftlere kadının ovulasyon zamanı ilişkiye girip girmediği sorgulanmalıdır. Ovulasyondan sonra oositin yaşam süresi yaklaşık 12-24 saat olduğundan ovulasyondan 5 gün önce, 2 günde bir yapılacak cinsel ilişki optimum süre ve sıklık için önemlidir. Yaşlanma ile over rezervi azalmaktadır. Dolayısıyla 35 yaşını geçmiş kadın partnere sahip infertil çiftlerin tanı ve tedavisine bir an önce başlanmalıdır.⁹

Puberte yaşı, gece ejakülasyonlarının varlığı ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi sorgulanmalıdır. Erken puberte konjenital adrenal hiperplazi, dışardan androjen alımı veya aşırı androjen üretimi gibi durumlarda ortaya çıkar. Testiküler travma ve testis torsiyonu, testiste atrofi geliştirmesinin yanında antisperm antikoru oluşturarak da sperm motilitesi ve işlevi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir. İnmemiş testis varlığı, postpubertal geçirilen kabakulak orşitide sorgulanmalıdır.

Geçirilmiş cerrahiler, vaz deferenste obstrüksiyon yapabilir, spermilerin emisyon veya ejakülasyonunu bozabilirler. Skrotal cerrahiler sırasında vaz deferens veya epididim yaralanabilir. Yapılan retroperitoneal lenfadenektomi sırasında sempatik sinirler hasarlanabilir bu da anejakülasyon ya da retrograd ejakülasyona neden olabilir. inguinal herni onarımı ameliyatı sırasında vaz deferens veya vasküler yapılarda hasar oluşabilir. Ayrıca herni onarımı sırasında kullanılan meşlere bağlı olarak gelişen yoğun fibrotik reaksiyon sonucu vazal obstrüksiyon gelişebilir. Mesane boynu operasyonları ve transüretral prostat rezeksiyonu da retrograd ejakülasyona neden olabilir.^{10,11}

Diabetes mellitus, endotel disfonksiyonuna ve nörolojik hasara bağı olarak ereksiyon ve ejakülasyon fonksiyonlarını bozabilir. Hipertiroidizm ve hipotiroidizm, steroid hormon metabolizmasını bozarak ve sperm kalitesini olumsuz yönde etkileyerek infertiliteye neden olabilir. Ayrıca tiroid kanseri tedavisinde kullanılan radyoaktif iyot, semen parametrelerini bozarak infertiliteye neden olabilir. Yüksek ateş ve viremi ile giden sistemik hastalıklar da testiküler işlevler bozulmakta, semen parametreleri olumsuz yönde etkilenmektedir.

Testiküler germ hücreli tümörler ve Hodgkin hastalığı doğrudan gonadotoksik etkiler oluşturabilir. Ayrıca kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötikler ve radyoterapi, gonadal fonksiyonları geçici veya kalıcı olarak bozabilmektedir. Testis kanseri ve lenfoma tanısı almış hastaların % 60' ında oligospermi saptanmıştır.¹²⁻¹⁵

Çevresel toksinler, uyarıcı madde alımı ve medikasyonlar testisi doğrudan veya dolaylı olarak etkileyip kısırlığa yol açabildiğinden bu konularla ilgili detaylı bir hikâye alınmalıdır. Skrotal ısı artışına neden olan sıkı iç çamaşırı, uzun süre dizüstü bilgisayar kullanımı, fırında çalışma ve sauna spermatogenezi bozduğu gösterilmiştir. 200 R'lık radyasyon 2 yıl süreyle spermatogenezi bozarken, 600 R'ı geçen radyasyona bir kez maruz kalmak spermatogenezi geri dönüşümsüz olarak bozar. Eroin ve marihuana gibi uyuşturucular, sigara, alkol, fazla miktarda kafein, arsenik ve kurşuna kronik olarak maruz kalmak spermatogenezi bozmaktadır. Sigara kullanımında sperm morfolojisi, konsantrasyonu, canlılığı ve ileri motilitesi bozulmasının yanında sperm penetrasyon potansiyeli de negatif yönde etkilenir. Penetrasyonun bozulması hem doğal yolla gebe kalmayı zorlaştırır hem de yardımcı üreme tekniklerinin başarı oranını düşürür.

Benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde kullanılan 5 alfa redüktaz inhibitörleri ereksiyon ve ejakülasyon fonksiyonlarının bozulmasının yanında semen volümünde azalmaya neden olabilir. Monoamin oksidaz inhibitörleri, lityum, fenotiyazinler ve serotonin geri alım inhibitörleri gibi psikoterapötikler HHG aksını etkileyebilir, ejakülasyon ve ereksiyon fonksiyonlarını bozabilir ve libidoyu azaltarak infertilite nedeni olabilir. Uzun süreli DNA giraz inhibitörü antibiyotik ve nitrofurantoin kullanımı semen parametrelerini bozabilir, yine uzun süreli kolşisin kullananlarda oligospermi gelişebilir. Dışarıdan alınan androjenik steroidler, LH ve

FSH'yi baskılar bu da azospermi ile sonuçlanan hipogonadotropik hipogonadizmle sonuçlanabilir. ilacın bırakılması geç de olsa spermatogenezi döndürebildiği gibi nadiren kalıcı da olabilir. Aile öyküsünde kistik fibrozis (KF) varlığı epididimal, vazal ve seminal kese anomalileri ile birlikte vaz deferenslerin konjenital yokluğunu düşündürebilir. interseks aile hikayesi bulunanlarda androjen reseptör anomalileri araştırılmalıdır.¹²⁻¹⁹

Fizik Muayene

1. Genel Vücut Muayenesi

Fizik muayeneye, genital bölgeye yoğunlaşılma ile birlikte, hastanın genel görünümü ile başlanmalıdır. Azalmış vücut kıllanması, jinekomasti, yüzde ince kırışıklıklar, temporal kelliğin olmaması gibi androjen eksikliğine nedeniyle olabilecek bulgular kaydedilmelidir. Hipertiroidi ve hipotiroidi, subfertilite nedeni olabileceğinden tiroid palpasyonu yapılmalıdır. Abdominal palpasyonda hepatomegali tespit edilmesi, seks steroid metabolizmasının bozulmasına yol açan hepatik disfonksiyonunu gösterebilir²⁰

2. Genital Sistemin Muayenesi

Peniste bulunan penil kurvatur, penil kordi, epispadias, proximal hipospadias kadın genital sistemine ejakülata iletilmesini engelleyebilir. Testis muayenesi, kremaster kasların relaksasyonunu sağlamak amacıyla sıcak bir odada yapılmalıdır. Bütün testisin yüzeyi ve kıvamı incelenmeli, testiküler kitle varlığı ekarte edilmelidir. Testis volümü, Takihara veya Prader orşidometresi ile ölçülmelidir. Epididim özenle muayene edilerek baş, gövde ve kuyruk kısmı palpe edilmelidir. Distal obstrüksiyonlarda epididim genişlemiş ve dolgun olarak palpe edilebilir. Epididimde granülomatöz lezyonların palpe edilmesi tüberküloz veya sarkoidoz ile ilişkili olabilir. Spermatik kord muayenesinde vaz deferensler palpe edilmeli, tek taraflı veya çift palpe

edilememesi durumunda kistik fibrozis akla gelmelidir. Spermatik kordun önce ayakta valsalva manevrası öncesi ve sonrası, daha sonra da supin pozisyonunda muayene edilmesi varikoselin olup olmadığını anlaşılmasını sağlar. Varikosel; sekonder infertilitede %81, primer infertilitede %19-41, normal erkeklerde ise %15 oranında görülür. Parmakla rektal muayene yapılarak prostat bezinde hassasiyet (prostatit) veya normalde palpe edilemeyen seminal veziküller palpe edilebilir. Seminal veziküllerin palpe edilmesi, ejakülator kanallarda obstruksiyonu akla getirir.²⁰⁻²²

Semen Analizi

Semen analizi semenin niceliği, niteliği hakkında fikir vermesi açısından önemli bir testtir. Doğru tanı için en az 3-4 hafta arayla iki test yapılmalıdır. İki değerlendirme sonuçları birbirinden çok farklı ise üçüncü bir değerlendirme yapılmalıdır. Semen örneğinin verilmesinden önce ortalama 3-4 günlük cinsel perhize ihtiyaç duyulduğu gibi örneğin laboratuvara en geç 30 dk. İçinde ulaştırılması gerekir. Örneğin hepsinin alındığından emin olunmalıdır.²³ Yapılan çalışmalar sonucunda WHO tarafından önerilen normal semen parametreleri Tablo 2’de, morfolojik olarak da Tablo 3’te verilmiştir.

Mikroskobik incelemede sperm olmaması durumunda, azospermi tanısını koymak için semen örneği yüksek derecede (3000 g'de 15 dakika) santrifüj edilmekte ve pellet yüksek büyütme (400X) de incelenmektedir.²⁴ Sperm yokluğu en az iki incelemede ispatlanmalıdır.³

Azospermi iki grupta incelenir; obstrüktif azospermi (OA) ve nonobstrüktif azospermi (NOA) (yetersiz hormonal uyarı ve spermatogenezde sorun oluşmasına bağlıdır). Etiyolojiye göre ise azospermi pre-testiküler, testiküler ve post-testiküler olmak üzere üç gruba ayrılır.²⁵

Obstrüktif azospermi erkek üreme sisteminde doğumsal veya edinsel nedenli bir tıkanıklık sonucu, spermin testiste üretilip ejakülat mayisine iletilmediği durumdur. Non-obstrüktif azospermi ise doğumsal ya da edinsel nedenli testiküler yetmezlik ile önemli ölçüde bozulmuş veya var olmayan sperm üretiminin sonucu ejakülatta sperm bulunmaması durumudur; Obstrüktif azospermiye yol açan nedenlerin başında doğumsal ürogenital anomaliler olup diğer nedenler Tablo 4’de belirtilmiştir.

Obstrüksiyonun lokalizasyonuna göre intratestiküler obstrüksiyonlar, epididimal obstrüksiyonlar, vaz deferenste oluşan obstrüksiyonlar ve ejakülatör kanalda oluşan obstrüksiyon nedenleri intratestiküler hasara yol açabilecek düzeyde azospermi nedeni olabilir.²⁶ Ejakülat mayisinin hacmi ve pH tıkanıklık seviyesi konusunda fikir vermektedir. NOA, testiküler yetmezlikten kaynaklanmaktadır. Bu da infertil erkeklerin %10'unu etkilemekte ve azospermik erkeklerin %60'ında tanımlanmaktadır.²⁷⁻³⁰ NOA sıklıkla idiyopatik olmakla beraber bilinen diğer nedenler Tablo 5'te verilmiştir.²⁶

İnfertil hastaların % 5'inde, azospermiklerin ise % 15'inde karyotip bozukluğu vardır.³¹ En sık Klinefelter Sendromu tespit edilir. Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM) ye göre; Azospermi olan ve şiddetli oligozospermisi olan her infertil erkekte karyotip yapılması ve aynı hastalarda Y-kromozom mikrodelesyon taranması yapılması da önerilmektedir.^{32,33}

Y-kromozom ve mikrodelesyonları

Y kromozomu embriyonun erkek cinsiyette oluşmasında rol alan en küçük kromozomlar arasındadır. Kısa kolunda SRY gen bölgesi içerir ve bu genin yokluğunda gonadal gelişim ovaryuma doğru ilerler. Delesyon, genetikte bir kromozomun bir parçasının kopması ile meydana gelen kromozom anomalileridir. Spermatogenez, üzerindeki genler tarafından yönetilen Y kromozomu'nun delesyonları infertil erkeklerin %20'sini, azospermik erkeklerin ise %15'ini etkilemektedir.^{3,34,35}

Mikrodelesyonların çoğunluğu Y kromozomun uzun kolunda yer almaktadır (Yq11). (Şekil 1) Bunlarda AZF (azospermik factor) a (proksimal), b (santral), c (distal), gibi normal spermatogenez için gerekli genleri içermektedir.^{3,36} AZFa veya AZFb bölgelerinin komplet delesyonu azospermi ve Sertoli Cell only Sendromuna neden olmaktadır. Bu bölgelerin parsiyel delesyonu veya AZFc bölgesinin komplet delesyonu hipospermatogenezisten Sertoli Cell only Sendromuna kadar değişik fenotiplere neden olmaktadır. Bunlar ciddi oligozospermi^{3,37} veya azospermi ile prezente olmaktadır. Bu delesyonlar sperm konsantrasyonu 5 milyon/ml'nin üstünde olan erkeklerde nadir görülmektedir.³⁸ AZFa ve AZFb bölgelerinin komplet delesyonunda ICSI ile sperm eldesi şansı bulunmamakta veya oldukça düşük olduğu

belirlenmiştir.^{3,39,40} AZFc bölgesinde komplet veya kısmi delesyon olan erkeklerde testisten sperm elde etme şansları %71 'tir.⁴¹

Endokrin değerlendirme; sperm konsantrasyonu 10 milyon/ml'nin altında olan , cinsel işlev bozukluğu olan(azalmış libido,impotans), bilinen veya şüphelenilen endokrin bozukluğu olan veya ciddi testiküler yetmezliğe ait klinik bulguları olan hastalara yapılmalıdır.⁴²⁻⁴⁴

FSH, LH ve Testosteronun Erkek Reprodüktif Sistemine Etkisi

Erkek reprodüktif fonksiyonu, hipotalamus, pitüiter bez ve testisler (Hipotalamik - Hipofizer - Gonadal Aks) olmak üzere üç aks tarafından kontrol edilmektedir.(Şekil 3) Aksın üst iki sırası bir sonraki alt seviyede hormon sekresyonunda yer alan endokrin sinyal moleküllerini üretirler. Hipotalamus, gonadotropin salınan hormonu (GnRH) sekrete eder. GnRH tarafından gonadotropinlerin sekretuar aktivitesi uyarılır. Pitüiter gonadotropinler tarafından sekrete edilen gonadotropinler, luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormondur (FSH). FSH, Sertoli hücre stimülasyonu ile seminifer tübül epitelyumunda spermatogenezi uyarırken; LH, Leydig hücrelerinden testosteron üretimini sağlar. Testosteron sekresyonu ve sperm üretim hızı ile üst reprodüktif aks arasında, negatif feed-back ilişkisi sağlayan çok iyi bir düzen bulunmaktadır. Testosteron ve metaboliti olan östradiol; GnRH, nöronları ve gonadotropinlerin sekretuar aktivitesini baskılar. Sertoli hücrelerinden sekrete edilen ve bir glikoprotein olan inhibin ise, gonadotropinlerde FSH sekresyonunu inhibe eder.⁴⁵ (Şekil 3).

FSH ve LH gonadları uyarıcı glikoprotein yapıdaki hormonlardır. Folikül uyarıcı hormon (FSH), testiste yumurtalığın ve spermatogenez foliküllerinin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır.⁴⁶

Testosteron sperm olgunlaşması, puberte ile birlikte yetişkin erkeklerin yaşamı boyunca sperm üretimi ve seks gücünün korunmasında rol alan en önemli hormondur.⁴⁷

Seminifer tübüllerde bulunan sertoli hücreleri FSH ile bağlanan hücre yüzey

reseptörlerine sahiptir. Bu bağlanma spermatogenezin tamamlanmasını sağlar. Testisler tarafından spermin yeterli üretimi, hipotalamus-hipofiz-gonadlar ekseninin tam fonksiyon görmesini gerektirir. Hipofizin anterior bölgesindeki hücrelerin (gonadotropinler) uyarılması ile folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) salgılanır. Gonadotropinler dolaşım ile testislere ulaşır ve spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanır. Leydig hücreleri testisin interstisiyel dokusunda yer alır. LH, leydig hücrelerinin hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre içi döngüsel adenozin monofosfat (cAMP) seviyesinin artışına yol açar. Bu durum leydig hücrelerinden testosteron üretiminin artışına sebep olur. Spermatidlerden (resim 1,2) olgun spermin oluşması (spermiyogenez) FSH olmadan gerçekleşmezken, spermatogenezin başlaması da testosteron gerektirir.⁴⁸

Erkeklerde östrojen metabolizması

Östrojen sentetaz olarak bilinen Aromataz, androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesinden sorumlu enzimdir. Aromataz enzimi erkeklerde testiste Leydig ve Sertoli hücreleri ile birlikte germ hücrelerinde de bulunur. Östradiol vücutta üretilen en güçlü östrojendir. Aromataz enzimi bloke edildiğinde serum testosteron düzeylerinde artış, azalan estradiol konsantrasyonundan dolayı hipotalamik ve hipofizer inhibisyonun azalması sonucunda daha fazla gonadotropin salınımı elde edilmektedir. Artmış östradiol hipofizdeki LH ve/veya FSH sekresyonunu azaltarak veya direkt testosteron sentezini inhibe ederek spermatogenezi bozabilmektedir.⁴⁹⁻⁵⁰ Nonobstruktif azospermik hastalarda artmış FSH seviyesi ile birlikte normal ya da düşük testosteron seviyesi bulunmaktadır. Azospermik hastaların bir bölümünde testosteron seviyesi normal veya düşük seviyelerde iken östrodiol seviyesinde artış mevcuttur. FSH öncelikle inhibin kontrolü altında olmasına rağmen dolaşımdaki estradiolün erkeklerdeki FSH seviyesi üzerine önemli etkisi vardır.⁵¹ Düşük testosteron ve yüksek estradiol seviyesi beraberliği spermatogenezi olumsuz yönde etkileyebilmektedir.⁵²

İnfertil Erkeklerde Hormon Tedavi Seçenekleri

1. Östrojen Reseptör Düzenleyicileri

Östrojen reseptör düzenleyicisi olarak bilinen en tanınmış ilaç klomifen sitrattır. Bu ilaç hipotalamusta östrojen reseptörlerini bloke eder. Bu da neticede hipofizden FSH ve LH'nın salgılanmasını artırır. Artan LH da testislerde testosteron yapımını uyarır. Bu ilaçlar hipofizde büyüme yaparak nadiren de olsa görme alanında bozulmalara yol açabilir. Ama geçici bir yan etkidir. Bazen kanda östrojeni de aşırı yükseltebilirler. Bu nedenle tedavi sırasında kan tahlilleri yakından takip edilmelidir. Çok nadir durumlarda tam ters etki yaratarak kanda testosteronu düşürüp, azoospermi yaptığı da görülmüştür. Östrojeni bloke etmesine rağmen kemik gelişimi üzerine ters bir etkisi bulunmaz, aksine kemik yoğunluğunu artırdığı gösterilmiştir.⁵³

Klomifen sitratin dozu, günaşırı 50 mg olarak önerilir. 2 ay devam edilmekle kanda testosteron, FSH ve LH anlamlı derecede yükselir. İdame dozu olarak her gün 25 mg kullanılabilir. En ideal hasta grubu genç erkekler, testislerin küçük ve LH'nın 6 IU/l'dan yüksek olmasıdır. Hipogonadotropik hipogonadik erkeklerin tedavisinde de başarıyla kullanılabilir. Etkili bir sonuç alınabilmesi için en az 3 ay tedaviye devam edilmelidir. Tedavi sırasında düzenli aralıklarla PSA ve tam kan sayımları yapılmalıdır.⁵³

Klomifen sitrat kullanımı için spesifik nedenler, FSH'nın ve testosteronun düşük olduğu hipogonadotropik hipogonadizm olguları ya da FSH ve LH'nın normal olduğu düşük testosteronlu olgulardır. FSH ve LH'nın yüksek olduğu olgular için genelde önerilmez.⁵³⁻⁵⁴

2. Aromataz İnhibitörleri

Bu grupta letrozol (günde 2.5 mg) ve anastrozol (günde 1 mg) bulunur. Tedavide amaç, bozulmuş olan testosteron:östrojen dengesini düzeltmektir.

Testosteron/Östrojen oranının 10'un altında bulunduğu azospermili ya da ileri derecede sperm değerleri bozulmuş erkeklerde 6 ay tedavi sonrasında anlamlı bir düzelme elde edilmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde, infertil erkeklerde testosteron/östrojen oranı 10'un altına inmişse, aromataz inhibitörleri ile tedavinin spesifik endikasyonu bulunmaktadır.⁵³

3. Gonadotropin Tedavisi

Bu grupta 3 çeşit ilaç bulunur: idrardan elde edilenler, saflaştırılmış olanlar ve rekombinan teknoloji ile üretilenler. Erkeklerde kullanımları bakımından, bazı özel durumlar dışında aralarında anlamlı bir fark yoktur.

FSH içeren ilaçlar uzun yıllardır erkek infertilitesinin tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Ama tedaviye başlamadan önce bu hormonların kanda normal ya da düşük düzeylerde bulunmuş olması önemlidir. Çoğu metaanaliz de bunu destekler niteliktedir. FSH, hCG ile kombine de kullanılabilir. Testis biyopsilerinde ileri evrede maturasyon duraklaması görülen erkeklerde etkisi daha belirgindir. Genel olarak değerlendirildiğinde gonadotropin tedavisi verilmesi için endikasyon; FSH'nın normal olması ve ileri evrede bir maturasyon bozukluğu bulunmasıdır (geç maturasyon arresti veya hipospermatogenez). Ama gonadotropin tedavisinin asıl etkili olduğu grup, azospermi olan hipogondotropik hipogonadizm olgularıdır; yani FSH, LH ve testosteronun her üçünün de düştüğü durumlar. İzole FSH ya da LH düşüklüğü dışında, FSH ve hCG birlikte kullanılır. 6 ay devam etmekle hastaların %75-94'ünde spermatogenez başlatılabilir. Ama bir kez spermatogenez başladıysa, tek başına hCG ile 1 yıl boyunca yeterli sperm çıkışı sürdürülebilir. Olguların %10'unda, tedaviyi kestikten sonra da normal sperm çıkışı devam edebilir. Tedaviye yeterli cevap alınamayacak hastalar; inmemiş testis olguları ile testis volümünün çok küçük olduğu (<4ml) erkeklerdir.⁵³⁻⁵⁵

FSH ve LH'nın normal olduğu erkeklerde de hormon tedavisi etkili olabilmekte. Ancak bu tedaviden sonuç alınacak hasta gruplarının seçimi konusunda belli bir standart getirilememiştir.

Uzun süre dışarıdan testosteron ya da östrojen almış erkeklerde de sperm üretimi ciddi derecede bozulur. Bunlarda bu ilaçları kestikten ancak 6 ay sonra sperm üretimi yeniden başlayabilir, hatta bu yıllar da alabilir. Gerekirse FSH, hCG ve östrojen reseptör düzenleyicileri de kullanılabilir.⁵³⁻⁵⁵

Azoospermi tespit edilen hastaların değerlendirmesinde öykü ve fizik muayene yapıldıktan sonra hipotalamo hipofizer gonadal aksın bütünlüğünün değerlendirilmesi amacıyla endokrin değerlendirme yapılmalıdır. Foliküler Stimulan Hormon(FSH), Lüteinizan Hormon (LH), testosteron, prolaktin (PRL) ve östradiol(E2) rutin olarak bakılması gerekir. FSH ve LH gonadları uyaran glikoprotein yapıdaki hormonlardır. FSH ve LH spermatogenezin tamamlanabilmesi ve sürekliliğinin sağlanabilmesi için gerekli gonadal steroidlerin (testosteron ve östradiolün) sentezini arttırmaktadır. Prolaktin, testiste Leydig hücrelerinde LH reseptörlerine olan affinitesi nedeniyle önemlidir ve testosteron yapımını dolaylı olarak etkiler. Artan prolaktin düzeyi erkekte testosteron salınımını baskılamaktadır. Serum FSH düzeyi seminifer tübüllerde spermatogenez bütünlüğünü yansıtır. Testiste normal spermatogenez olan erkekte FSH düzeyi yüksek olacaktır. FSH düzeyi iki üç kat yüksekse belirli bir düzeyde testiküler yetmezlik bulunur. Düşük FSH ve LH ile birlikte azalmış serum testosteron düzeyi hipogonadotropik hipogonadizm göstergesidir. Bu durumda prolaktinde artış görülür. Yapılan testler bu hormonlara ait bozuklukları veya testislerde sperm üretim bozukluğuna işaret eden hormonal değişiklikleri gösterir.⁵⁶⁻⁵⁹

AZOSPERMİSİ OLAN HASTALARDA HORMONAL TEDAVİNİN YERİ

Hipogonadizm (Hipogonadotropik Hipogonadizm) tanısı konulmuş azospermik hasta grubu, sadece hormonal tedavi ile sperm elde edilebilen yegane infertilite vakalarıdır. Bu gruptaki hastalara hormonal tedavi yeterli doz ve yeterli sürede uygulandığında sonuç alınabilmektedir. Yapılan bir çalışmada H.H. tanısı konulmuş 25 azospermik erkeğe 10 ay süreyle hormon tedavisi uygulandıktan sonra erkeklerin tümünde sperm elde edilebildiği görülmüştür.⁶⁰

Diğer nedenlerle üretim bozukluğuna bağlı azospermik hastalarda (çoğunda FSH normalin üzerinde az bir kısmında normal seviyelerde) hormon tedavisinin etkisini bilimsel anlamda kanıtlayan fazla çalışma bulunmamasına rağmen Testosteron hormonu düşük olan azospermik erkeklerde mikro TESE öncesi 3-4 ay Testosteron salınımını artırıcı hormonal tedavinin , sperm bulunması ihtimalini arttırdığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir.^{61-63,67}

Non Obstrüktif azospermisi olan hastalarda spermatogenez düzenleyici hormonların optimizasyonunun,sperm elde edilmesine etkisini değerlendirmek için yapılan çok merkezli bir çalışmada ; 612 Non obstrüktif azospermili hastanın,116 sına herhangi bir hormonal tedavi olmaksızın mikro-TESE uygulanarak kontrol grubu oluşturulmuş ve kalan 496 hastaya hormonal tedavi verilmiştir.496 hastanın 54 ünün (%10.9) spermiyogramında ortalama 2.3 milyon/mL sperm konsantrasyonu ölçülmüş,tedavi sonrasında azospermik kalan 442 hastaya yapılan mikro TESE de sperm bulunma oranı kontrol grubuna (%33.6) göre anlamlı derecede yüksek (%57) bulunmuştur.⁶⁴

Testosteron seviyeleri normalin altında olan Klinefelter sendromlu azospermik erkeklerde ,testosteron seviyeleri normale getirildikten sonra mikro TESE ye alınmaları başarı şansını anlamlı olarak artırmaktadır.⁶⁵

NOA 'de testosteronu düşük gelmiş hormon tedavisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Ama sonuçları konusunda kanıtlanmış kesin bir veri bulunmamaktadır. Klinefelter hastalarında **aromataz inhibitörleri** tek başına ya da testosteron ile birlikte kullanıldığında, eğer kanda testosteron yükselmişse, yüz güldürücü sonuç alınabilir. İlk mikroTESE ile sperm çıkmamış olan erkeklerde de **hCG** tedavisi ile beşte birinde ikinci TESE ile sperm bulunabilmekte. Bu erkeklerde tedaviye yüksek doz hCG ile başlanılmakta (haftada 3 kez 5000 IU, 3 ay süreyle), FSH düştüğü zaman dışarıdan FSH da verilmektedir. Böyle tedavilerde dikkat edilmesi gereken en önemli husus yakın FSH takibi yapılmasıdır. Çünkü eğer FSH düşerse, mutlaka dışarıdan FSH eklenmesi gerekir. Diğer yandan, yine azospermik erkeklerde 5 aylık **klomifen sitrat** tedavisi ile ya menide sperm çıkmakta ya da TESE ile sperm bulunabilmektedir. Testis biyopsilerinde erken evre maturasyon arresti olan erkekler tedaviye iyi cevap vermezler. Klomifen sitrat ile FSH'da %50'nin üzerinde bir yükselme elde edilemezse, tedaviye **HMG/FSH** iğnelerinin eklenmesi,

sperm elde edilme oranlarını artırabilir.Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu göstermektedir ki, seçilmiş azospermik erkeklerde hormon tedavisi sperm çıkma oranlarını yükseltmektedir.^{53,55,64-67,81-83}

MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif çalışmaya, 2015-2018 yılları arasında İstanbul'daki özel bir merkeze başvuran ve azospermi tespit edilen ve hormonal tedavi verilen 73 hasta dahil edildi. Altı aydan daha kısa sürede TESE operasyonu geçirmiş olan, ilk örneğinde azospermi saptanmayan, Y kromozomu mikrolelesyonu olan ve hormonal tedavi protokolünü tamamlamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Azospermisi olan hastalarda hormonal tedavi ile sperm elde edilme olasılığı değerlendirildi.

Hastalara 3 ay aralıklı olarak 3 defa rutin hormonal değerlendirme (FSH, LH, Prolaktin, E2 ve Testosteron) yapıldı ve aynı gün spermiyogram testlerine bakıldı. Kan örnekleri sabah açlık 8:30 – 10:30 saatleri arasında alındı. Spermiyogram testleri en az 3 en fazla 5 günlük cinsel perhiz süresiyle ve aynı biyolog tarafından çalışıldı. SHIRAISHI tedavi protokolü⁶⁷ uygulanan bu hastalara, 3 ay boyunca haftada 3 kez hCG 5000 IU uygulanmış,3 ayın sonunda FSH ≥ 3 IU/l olanlar için haftada 3 kez hCG 5000 IU uygulanmaya devam edilmiş, FSH <3 IU/l olanlar için haftada 3 kez hCG 5000 IU uygulanmasına ek olarak haftada 3 kez de FSH/HMG 150 IU eklenmiştir. (Tablo 6). Tedaviden 6 ay sonra hastalara mikroTESE yapılarak sperm elde edilme oranları değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerde normal dağılımı değerlendirmek için Shapiro-Wilk normalite testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin ifadesinde normal dağılım durumuna göre aritmetik ortalama±standart sapma (ss) veya ortanca ve çeyrekler arası açıklık (IQR)kullanıldı. Verilerin normal dağılımı karşıladığı durumlarda, sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel değerlendirilmesi için 't testi', normal dağılımı karşılamadığı durumda Wilcoxon Ranksum testi kullanıldı. Yapılan tüm testlerde p

<0,05 istatistiksel anlamlı kabul edildi. Tüm analizler STATA MP Parallel Edition (Statistics/Data Analysis StataCorp Texas USA) sürüm 14.2 istatistik programı ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 73 hastanın yaş ortalaması IQR 33.8 (29-38) yıl olarak saptandı. Tedavi öncesi FSH, LH, Prolaktin, Östradiol ve Testosteron düzeyleri sırasıyla IQR 11.04 (3.16-23.51) mIU/ml, 4.21 (0.64-7.81) mIU/ml, 14.13 (9.63-21.4) ng/ml , 34 (23.45-42.99) pg/ml, 2.98 (2.47-5.52) ng/ml. SHIRAISHI tedavi protokolü sonrası FSH, LH, Prolaktin, Östradiol ve Testosteron düzeyleri sırasıyla IQR 1.78 (0.45-4.29) mIU/ml, 0.17 (0.1-1.23) mIU/ml, 13.87 (9.49-18.25) ng/ml , 60.48 (36.49-92.58) pg/ml, 6.23 (3.66-7.78) ng/ml olarak tespit edilmiştir. Hormonal tedavi ile hastaların FSH, LH, düzeylerinde istatistiksel anlamlı olarak azalma ($p<0.001$), Östradiol ve Testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.001$). Prolaktin düzeylerinde istatistiksel anlamlı değişim saptanmadı (Tablo 7).

Hastaların tamamına (73 hasta) tedavi sonrası mikro- TESE operasyonu önerilmesine rağmen ikinci kez mikroTESE yapılamamıştır. Ancak, SHIRAISHI tedavi protokolü uygulanan 5/73 (%6.8) hastada spermogramlarında sperm hücresi tespit edildi. Hastaların büyük çoğunluğunda immatür germ hücreleri sayısında artış görülmekle beraber, bu hücrelerin spermatogenez'in çeşitli basamaklarında durduğu görüldü. Spermogramında sperm saptanan bu 5 hastanın ICSI de kullanılmak üzere 4 ünün spermleri donduruldu, 1 hastanın spermleri amorf ve immotil olmasından dolayı dondurma işlemi yapılmadı. Spermleri dondurulan hastalardan ikisine ICSI işlemi yapıldı ve yapılan ilk ICSI leri başarısız oldu. Hiçbir hastada hormonal tedaviyi kesmeyi gerektirecek bir yan etki görülmedi.

TARTIŞMA

İnfertilite, 1 yıl korunmasız ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamama durumudur. İnfertilite vakalarının %50'sinde erkek faktör neden olarak saptanmaktadır. Çiftlerin %60–75'i 6 ay içinde gebelik elde edebilirken, 1 yıl içinde bu rakam %90 düzeyine ulaşmaktadır.⁶⁸ İnfertiliteye sebep olan durumlardan azospermi, semen analizlerinde sperm hücresinin olmamasıdır. Azospermi erkeklerin %1'inde, infertilite problemi olan erkeklerin ise %10 – 15'inde görülür.^{69,70} Fakat bazı azospermik bireylerde, testis dokusunda aktif olarak devam eden spermatogenezisin mevcut olduğu bilinmekte ve doğru tedavi yöntemleri ile sperm üretilmesi uyarılabilmektedir. OA hastalarında etyolojiye yönelik tedavi planlaması mümkün olabilirken NOA hastalarında ancak sperm elde etme yöntemi uygulandıktan sonra yardımcı üreme teknikleri kullanılarak fertilitate şansı olabilmektedir.^{71,72}

Günümüzde NOA hastalarında sperm elde etme yöntemleri arasında en etkin ve en çok tercih edilen yöntem, yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranıyla mTESE olarak bilinmektedir.⁷³ Non-obstrüktif azospermi tanılı hastalarda TESE ile spermatozoa bulma oranı ortalama %45-50'dir ve ICSI sonrası %35 ile %52 arasında değişen oranlarda gebelik gerçekleşebilmektedir.⁷⁴⁻⁷⁶ Non-obstrüktif azospermi hastalarında sperm kalitesi obstrüktif azospermi hastalarına göre daha düşüktür. Buna bağlı olarak fertilizasyon, embriyo implantasyonu ve gebelik oranları da daha düşüktür.^{77,78}

Literatürde hormonal parametrelerle azospermi hastalarının sonuçlarını karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalara göre anlamlı gözükmese de, hormonal parametrelerin azospermili hastalarda sperm elde etme sonuçlarını öngörmede kullanışsız olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.^{61-63,79,80,84} . Bizim yaptığımız çalışmada çok az oranda %6.8 kalitesiz sperm elde edilebilmiş olması bu çalışmaları desteklemektedir.

Shiraishi K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha önce başarısız mikro-TESE uygulaması olan 48 hastanın 20'sine herhangi bir tedavi uygulanmamış ve 28 hastaya ise 4-5 ay boyunca günlük subkütan hCG tedavisi verilmiştir. İnsan koriyonik gonadotropin stimülasyonu yapılırken gonadotropin seviyesi düşen 15 hastaya da ek olarak rekombinan FSH tedavisi verilmiştir. Tedavi verilmeyen grupta ikinci mikro-TESE'de hiç sperm bulunamazken tedavi verilen hastaların 6'sında (%21) sperm bulunmuştur.⁶⁷ Dolayısıyla seçilmiş bazı hastalarda mikro-TESE operasyonu sonrasında hCG tedavisi denenebilir.⁸¹ Yaptığımız çalışma Shiraishi ve ark. Elde ettiği sonuçları desteklemektedir.

Selman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada rFSH ile 49 azospermik hastaya tedavi uygulamışlardır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hiçbir hastanın ejakülatında sperm olmamasına rağmen, tedavi öncesinde bütün hastaların testis biyopsilerinde sperm yokken, tedaviden sonra yapılan testis biyopsilerinde %22 sinde sperm bulunmuştur.⁸² Benzer şekilde, Ramasamy ve arkadaşları da NOA ve Klinefelter sendromlu hastalarda gonadotropin tedavisini takiben yapılan TESE de daha yüksek başarı oranları bildirmişlerdir.^{65,79}

Non Obstrüktif azospermisi olan hastalarda spermatogenez düzenleyici hormonların optimizasyonunun, sperm elde edilmesine etkisini değerlendirmek için yapılan çok merkezli bir çalışmada ;Hüseyin A. ve arkadaşları 612 non obstrüktif azospermili hastanın, 116'sına herhangi bir hormonal tedavi olmaksızın mikro-TESE uygulanarak kontrol grubu oluşturulmuş ve kalan 496 hastaya hormonal tedavi verilmiştir. 496 hastanın 54'ünün (%10.9) spermogramında ortalama 2.3 milyon/mL sperm konsantrasyonu ölçülmüş, tedavi sonrasında azospermik kalan 442 hastaya yapılan mikro TESE de sperm bulunma oranı kontrol grubuna (%33.6) göre anlamlı derecede yüksek (%57) bulunmuştur.⁶⁴

Hüseyin ve arkadaşları yaptığı bir diğer çok merkezli çalışmada non obstrüktif azospermili hastaların ejakülatlarında hiç sperm hücresi bulunmamış ve ilk Testiküler biyopsilerinde %42.9 unda maturasyon arresti, %57.1 inde hipospermatogenez bulgusu olduğu görülen 42 hastaya, Klomifen sitrat tedavisi verilmiş ve periyodik aralıklarla spermogram testi yapılmıştır. Tedavi sonrasında %64.3 ünde spermogramlarında sperm çıkışı görülmüş (ortalama 3.8 milyon/mL), azospermik kalan % 35.7 sine

mikro TESE uygulanmış ve tamamında sperm hücresi bulmuşlardır.⁸³ Klomifen sitrat uygulamasının non obstruktif azospermisi olan hastaların ejakülatında sperm çıkışı ile sonuçlanabileceği veya testisten sperm alımını kolaylaştıracağı sonucuna varmışlar ve cerrahlara, non obstruktif azospermili hastalarda operasyon öncesi klomifen sitrat uygulamasını düşünmelerini tavsiye etmişlerdir.⁸³

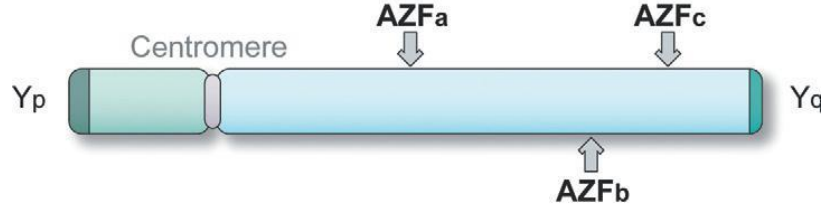
Shinjo E ve arkadaşları, ilk mikro TESE'leri sonucunda sperm hücresi bulunmamış non obstruktif azospermili 20 hastada yaptığı çalışmada, ikinci mikro TESE öncesinde bu 20 hastaya hCG bazlı hormonal tedavi uygulamış ve tedavi sonrası yapılan mikro TESE işleminde 3 hastada sperm hücresi (%15) bulmuşlardır.⁸⁴

Yaptığımız çalışma grubunda ise tedavi sonrası mikro- TESE operasyonuna çağrılmalarına rağmen, ilk mikro-TESE sonrası sperm bulunamaması sonucu umutsuzluğa kapılmaları, tekrar cerrahi operasyon geçirme konusunda kaygı duymaları, maddi imkanlarının kısıtlılığı veya hastaneye uzak mesafede yaşayan hastaların hastaneye tekrar müracaat etmek istememesi vb. sebeplerden dolayı hastalara ikinci kez mikroTESE yapılamamıştır.

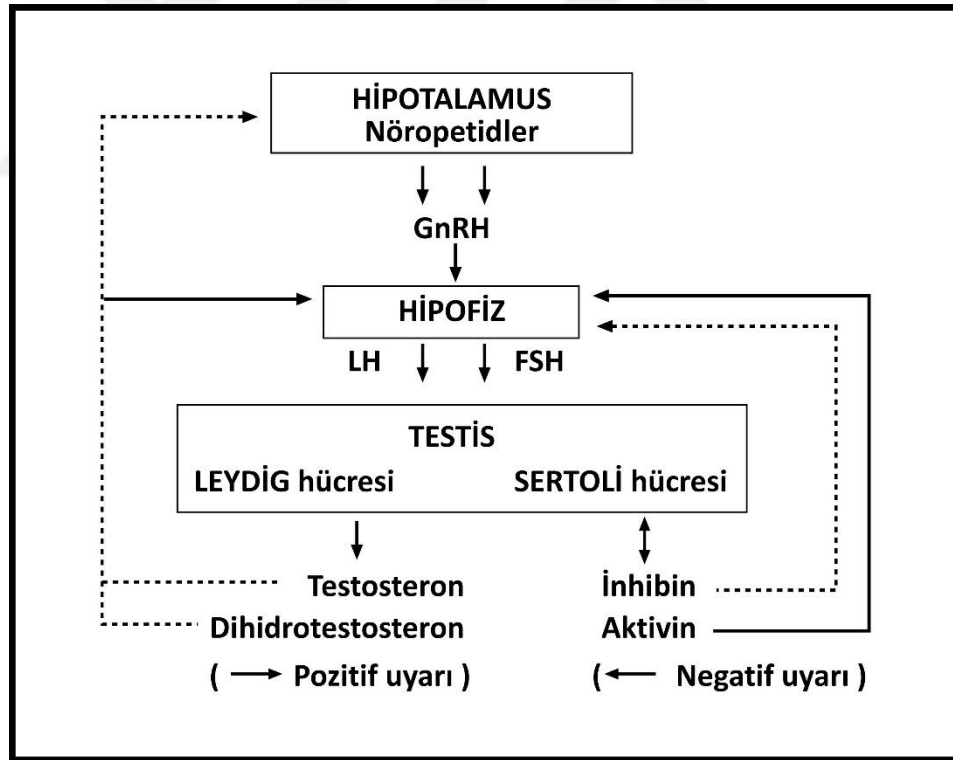
Bu çalışmadaki en büyük kısıtlayıcı faktör hormonal tedavi yapılan hastalara mikroTESE yapılamamış olmasıdır. Spermioqram incelemesinde % 6.8 hastada sperm tespit edilmiş olmasına rağmen, bu spermilerin kalitesinin oldukça düşük olduğu görülmüştür.

SONUÇ

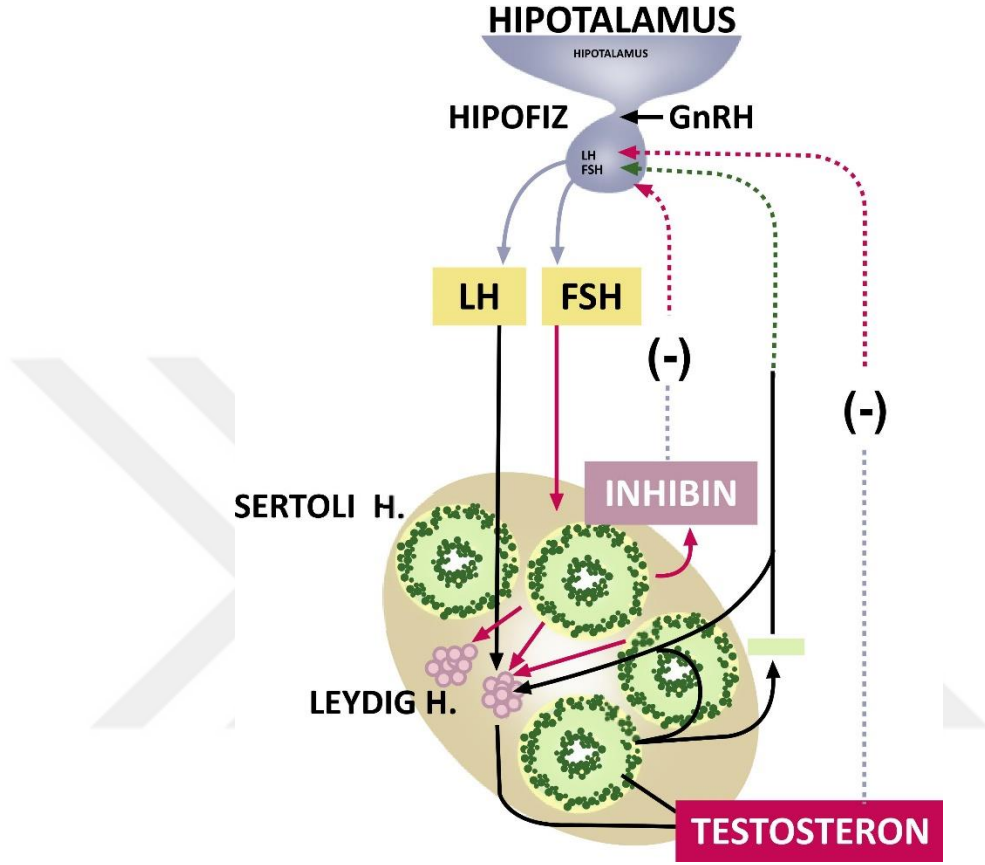
Bu retrospektif çalışmada çocuk sahibi olma isteğiyle başvuran non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda uygulanan hormonal tedavi ile çok az oranda ve yetersiz kalitede sperm elde edilebildiği görölmüştür. Ancak elde edilen kalitesiz spermlerin çoğunlukla ICSI için yeterli olmaması, hastaların uyumsuzluğu nedenleri ile azospermisi olan hastalarda hormonal tedavinin yeri olmadığı görölmektedir.



Şekil 1: Azospermi Faktörü ve Y Kromozomu ⁸⁵



Şekil 2 :Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks



Şekil 3 :FSH,LH ve Testosteron'un erkek üreme sistemi üzerine etkisi

Tablo 1: Subfertil Erkeğin Değerlendirilmesinde Öykü

Kısırlık Öyküsü	<ul style="list-style-type: none">• Süresi• Önceki gebeliklerin sonuçları (şimdiki ve/veya önceki eşinden)• Önceki fertilité değerlendirmesi ve tedavileri• Kadın partnerin durumu ve aldığı tedaviler
Cinsel hikaye	<ul style="list-style-type: none">• Eretil fonksiyon, Ejakülasyon• Lubrikan kullanımı• İlişki sıklığı, zamanlaması
Geçmişe ait hikaye	<ul style="list-style-type: none">• Çocukluk dönemi : İnmemiş testis , Pubertenin başlangıcı• Testis patolojileri : Torsiyon, Travma• Orta hat defektleri (yanık damak, dudak)
Tıbbi Öykü	<ul style="list-style-type: none">• Diabetes mellitus• Nörolojik hastalıklar : Kafa travması , Multipl skleroz, Spinal kord travması
Enfeksiyon	<ul style="list-style-type: none">• Üriner enfeksiyon• Cinsel yolla bulaşan hastalık• Epididimit/ prostatit• Kabakulak orşiti• Tüberküloz• Yakın tarihli viral febril hastalık
Kanser	<ul style="list-style-type: none">• Cerrahi• Kemoterapi/ radyoterapi
Renal hastalıklar	
Cerrahi	<ul style="list-style-type: none">• Orşiopeksi• Retroperitoneal / pelvik cerrahi• Vazektomi• Mesane boynu / prostat cerrahisi

İlaçlar	<ul style="list-style-type: none">• Antiandrojenler• Antibiyotikler• Antidepresanlar ve Antipsikotikler• Alfa blokerler
Gonadotoksinler	<ul style="list-style-type: none">• Çevresel ajanlara maruziyet (pestisidler, ağır metaller)• Radyasyon• Alışkanlıklar (Sigara, uyarıcı ilaçlar,anabolik steroidler)• Isı
Sistemlerin Gözden geçirilmesi	<ul style="list-style-type: none">• Anosmi (Kallman sendromu)• Görme alanı defektleri (Hipofiz tümörü)• Galaktore (prolaktinoma)
Aile hikayesi	<ul style="list-style-type: none">• Birinci derece yakınlarında kısırlık• Kistik fibrozis• Androjen reseptör yetmezliği

Tablo 2: Semen Analizi İçin En Düşük Referans Parametreleri (WHO, 2010)

Semen hacmi	1.5ml
Total sperm (10^6 / ejakülat)	39 (33-46)
Sperm sayısı / ml (10^6 /ml)	15 (12-16)
Total motilite (%)	40 (38-42)
Progresif hareketli (%)	32 (31-34)
Canlılık (vitalite) testi (%)	58 (55-63)
Normal morfolojide sperm (%)	4 (3.0 -4.0)
pH	≥ 7.2
Peroxidaz pozitif lökosit (10/ml)	1

Tablo 3: Kruger Kriterlerine Göre Sperm Morfolojisi

Baş	Uzunluk 5-6 mikron Genişlik 2.5-3.5 mikron
Akrozom	Başın %40-%70'ini oluşturmali
Orta Parça	Genişlik 1 mikron Uzunluk 1.5 x baş uzunluğu
Kuyruk	Boyu yaklaşık 45 mikron Uniform Orta parçadan daha ince Kıvrılmamış Kırık içermeyen
Sitoplazmik damlacık	Baş alanının %30-70'inden az Sadece orta parçada lokalize

Tablo 4: Obstrüktif azospermiye yol açan nedenler⁸⁶

Obstrüktif azospermiye yol açan nedenler :
Doğumsal ürogenital anomaliler, hipospadias vb.
Edinsel travmalar, iatrojenik-inguinal cerrahi, enfeksiyon
Seksünel, anejakülasyon, retrograd ejakülasyon
Seminal vesikül, vas deferens, epididimin doğumsal anomalileri ve/veya yokluğu

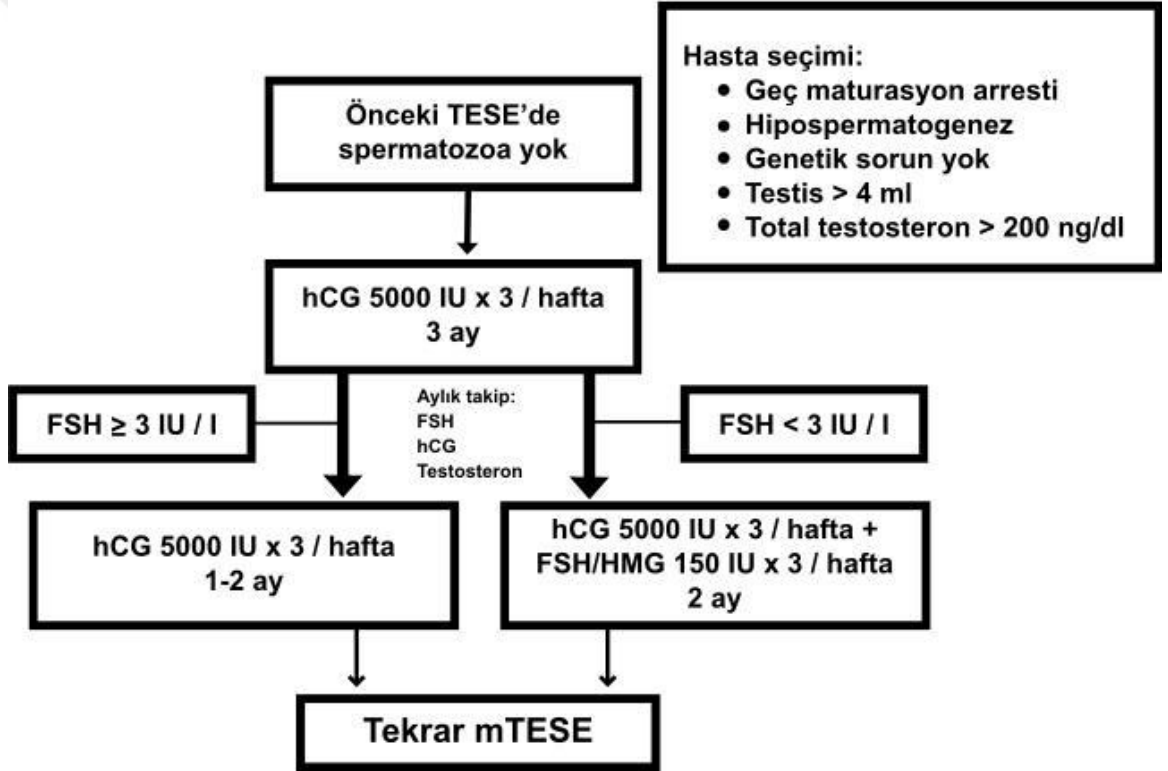
Tablo 5:Non obstrüktif azospermiye yol açan nedenler ⁸⁶

Anorşi
Edinsel testis hasarı
Testis torsiyonu
KS
Germ hücre aplazisi
Fokal hipospermatogenezle birlikte germ hücre aplazisi
Maturasyon duraklaması
Orşit
Radyasyon
Varikosel
Eksojen Fektörler (Gonadotoksin ajanlar, ısı vb.)
Sistemik hastalıklar (Karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği vb.)
Testis Tümörleri
İdiyopatik nedenler

Tablo 6: Shiraishi Protokolü ⁶⁷

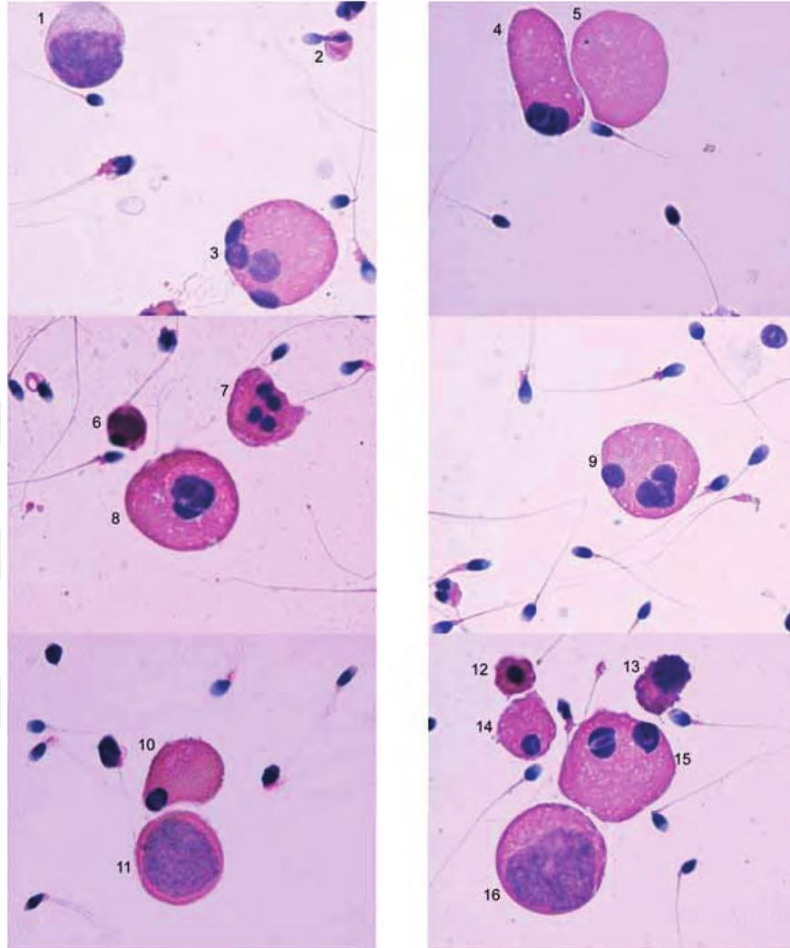
SHIRAISHI Protokolü ⁶⁷

Başarısız TESE sonrası tedavi şeması



Tablo 7: AZOSPERMİLİ HASTALARIN YAŞ VE SERUM HORMON DÜZEYLERİ

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
YAŞ (yıl), Ortanca (IQR)	33.8 (29-38)		
FSH, mIU/ml Ortanca (IQR)	11.04 (3.16-23.51)	1.78 (0.45-4.29)	<0.001
LH, mIU/ml Ortanca (IQR)	4.21 (0.64-7.81)	0.17 (0.1-1.23)	<0.001
Prolaktin, ng/ml Ortanca (IQR)	14.13 (9.63-21.4)	13.87 (9.49-18.25)	0.55
Estradiol, pg/ml, Ortanca (IQR)	34 (23.45-42.99)	60.48 (36.49-92.58)	<0.001
Testosteron, ng/ml Ortanca (IQR)	2.98 (2.47-5.52)	6.23 (3.66-7.78)	<0.001



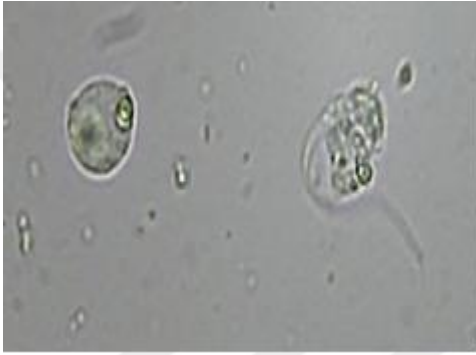
Resim 1 :Lökosit,Spermatosit,Spermatid,Spermatozoa
papanicolaou boyama



Resim 2 a : Spermatid



Resim 2 b : Bölünen Spermatid



Resim 2 c : Spermatid'ler



Resim 2 d : Spermatozoalar ve Spermatid

Resimler 2(a,b,c,d) Andromed laboratuvarı arşivlerinden alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kamal R.A. Non-Obstruktif Azospermide Sperm Bulmayı Predikte Eden Faktörler. Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2014; 1-2.
2. Satar D.A, Gençdal S. Sperm Değerlendirmesi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2013; 22(4):532-33.
3. Kamal R.A. Non-Obstruktif Azospermide Sperm Bulmayı Predikte Eden Faktörler. Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2014; 34
4. Aziz N. The importance of semen analysis in the context of azoospermia. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68 Suppl 1: 35–8.
5. Willott G.M., (1982). Frequency of azoospermia, Forensic Sci Int 20:9.
6. Esteves SC, Agarwai A. The azoospermic male: current knowledge and future perspectives. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68 Suppl 1: 1–4
7. Cooper TG, Hellenkemper B, Jonckheere J, Callewaert N, Grootenhuis AJ, et al. Azoospermia: virtual reality or possible to quantify? J Androl 2006; 27: 483–90.
8. Edmund Sabanegh, A.A., Erkek İnfertilitesi, in Campbell-Walsh Üroloji. 2014: Güneş Tıp Kitabevleri. p. 616-647.
9. Cai, Q.F. Wan, F. Huang R., Zhang H.W. (2011). Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients, Hum. Reprod. 26 (9): 2532-2540.
10. Aşçı, R., Subfertil Erkeğin Değerlendirilmesi, inf Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi, S.Ç. Ramazan Aşçı, Fikret Erdemir, İrfan Orhan, Önder Yaman, Mustafa Faruk Usta, Muammer Kendirci, Oğuz Ekmekçioğlu, Ateş Kadioğlu, Editor. 2013, Türk Androloji Derneği: İstanbul Tıp Kitabevi. p. 199-214.
11. Cendron, M., et al., Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis. J Urol, 1989. 142 (2 Pt 2): p. 559-62; discussion 572.
12. Feng, C., et al., Assisted reproductive technology may increase clinical mutation detection in male offspring. Fertil Steril, 2008. 90 (1): p. 92-6.

13. Krassas, G.E., K. Poppe, and D. Glinoeer, Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*, 2010. 31 (5): p. 702-55.
14. Ceccarelli, C., D. Canale, and P. Vitti, Radioactive iodine (131I) effects on male fertility. *Curr Opin Urol*, 2008. 18 (6): p. 598-601.
15. Dohle, G.R., M. Smit, and R.F. Weber, Androgens and male fertility. *World J Urol*, 2003. 21 (5): p. 341-5.
16. Giuliano, F., Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int*, 2006. 97 Suppl 2: p. 34-8; discussion 44-5.
17. Buch, J.P. and S.K. Havlovec, Variation in sperm penetration assay related to viral illness. *Fertil Steril*, 1991. 55 (4): p. 844-6.
18. Asci, R., et al., Voiding and sexual dysfunctions after pelvic fracture urethral injuries treated with either initial cystostomy and delayed urethroplasty or immediate primary urethral realignment. *Scand J Urol Nephrol*, 1999. 33 (4): p. 228-33.
19. Koç E. Non Obstruktif azospermili hastalarda mikrocerrahi Testiküler sperm ekstraksiyonu yöntemi ile sperm elde etmeyi etkileyen faktörler. Uzmanlık Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2015: 16-20.
20. Edmund Sabanegh, A.A., Erkek İnfertilitesi, in *Campbell-Walsh Üroloji*. 2014: Güneş Tıp Kitabevleri. p. 616-647.
21. Agarwal, A., et al., Efficacy of varicocelelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*, 2007. 70 (3): p. 532-8.
22. Kolettis, P.N. and E.S. Sabanegh, Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. *J Urol*, 2001. 166 (1): p. 178-80.
23. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Fifth edition World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research 2010.
24. Kamal A.R. Non- Obstruktif Azospermide Sperm Bulmayı Predikte Eden Faktörler. Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2014: 34-35.
25. Cocuzza, M., C. Alvarenga, and R. Pagani, The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013. 68 Suppl 1: p. 15-26.
26. Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ. Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi. *Türk Androloji Derneği*; 2004. p. 161, 232, 235.

27. Donoso, P., Tournaye H., and Human, P. (2007). Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Reproduction Update*, 13(6): 539–549.
28. Jarow J.P., Espeland M.A., Lipshultz L.I., (1989). Evaluation of the azoospermic patient, *J Urol* 142:62.
29. Williams Gynecology John O.schorge,Joseph I.Schaffer,Lisa M.Halvorson, Barbara L.Hoffman ,Karen D.Bradshaw,F.Gary Cunningham 2008, p 427
30. Matsumiya K., Namiki M., Takahara S., Kondoh N., Takada S., Kiyohara H., Okuyama A. (1994). Clinical study of azoospermia.*Int J Androl* 17:140-142.
31. Simoni M, Tüttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Münster experience. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 289–303.
32. Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2006). Report on optimal evaluation of the infertile male .*Fertil Steril*, 86:S202.
33. Schlegel, P.N. (2004). "Causes of azoospermia and their management". *Reproduction, fertility, and development* 16 (5): 561–72.
34. Burgoyne P.S. (1987). The role of the mammalian Y chromosome in spermatogenesis, *Development* 101(1):133.
35. Gazvani M.R., Buckett W., Luckas M.J.M., Aird I.A., Hipkin L.J., Lewis-Jones D.I. (1997). Conservative management of azoospermia following steroid abuse, *Hum Reprod* 12:1706.
36. Vogt P.H., Edelmann A., Kirsch S., Henegrin O., Hirschmann P., Kiesewetter F., Kohn F.M., Schill W.B., Farah S., Ramos C., Hartmann M., Hartschuh W., Meschede D., Behre H.M., Castel A., Nieschlag E., Weidner W., Grone H.J., Jung A., Engel W., Haidl G., Human Y. (1996). chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11, *Hum Mol Genet* 5:933.
37. Mulhall J.P., Reijo R., Alagappan R., Brown L., Page D., Carson R., Oates R.D., (1997). 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* 12:503.
38. De Kretser, D.M, Baker, H.W. (1999). Infertility in men :recent advances and

- continuing controversies .J Clin Endocrinol Metab. 84(10): 3443-50
39. Kamp C., Huellen K., Fernandes S., Sousa M., Schlegel P.N., Mielnik A., Kleiman S., Yavetz H., Krause W., Kupker W., Johannisson R., Schulze W., Weidner W., Barros A., Vogt P.H., (2001). High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome, *Mol Hum Reprod* 7:987
 40. Krausz C., Quintana-Murci L., McElreavey K., (2000). Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis, *Hum Reprod* 15:1431.
 41. Stahl, P.J., et al., A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril*, 2010. 94 (5): p. 1753-6.
 42. Strauss. J. F. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology , 7th Edition (Physiology, Pathophysiology, And Clinical Management)
 43. Sigman M., Jarow J.P. (1997). Medical evaluation of infertile men ,*Urology* 50:659-664.
 44. Fritz M.A., Speroff, L. (2005). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Eighth Edition Male Infertility.
 45. De Kretser DM, Meihardt A, Meehan T, et al: The roles of inhibin related peptides in gonadal function. *Mol Cell Endocrinol* 2000;161:43-46.
 46. Ilgaz N.S, Aydos O.S, Karadag A, Taspinar M, Eryilmaz O.G, Sunguroglu A. Impact of follicle-stimulating hormone receptor variants in female infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Nov; 32(11): 1659-68.
 47. El Osta R, Almont T, Diligent C, Hubert N, Eschwege P, Hubert J. Anabolic Steroids Abuse and Male Infertility. *Basic Clin Androl*. 2016 Feb 6; 26:2
 48. Özpak L, Pazarbaşı A. Erkek İnfertilitesinin Sitogenetiği. *Arşiv* 2011; 20: 230-231.
 49. Baird DT, Horton R, Longcope C, Tait JF. Steroid dynamics under steadystate conditions. *Recent Prog Horm Res* 1969;25:611-664.
 50. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:905-916.

51. Raven G, de Jong FH, Kaufman JM, de Ronde W. In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3324-3328.
52. de Ronde W: Therapeutic uses of aromatase inhibitors in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:235-240.
53. Kathrins M, and Niederberger C. Diagnosis and treatment of infertility related male hormonal dysfunction. *Nature Reviews Urology*. doi:10.1038/nrurol.2016.62, 2016 PMID: 27091665
54. Morin-Papunen L , Koivunen R . Treatment of infertility part II (male infertility) 2012; 128 (15): 1568-1575.
55. Resorlu B , Abdulmajed MI , Kara C , Ünsal bir , Aydos K Is intracytoplasmic sperm injection essential for the treatment of hypogonadotrophic hypogonadism? A comparison between idiopathic and secondary hypogonadotrophic hypogonadism. *Hum Fertil (Camb)*. 2009 Dec;12(4):204-8. doi: 10.3109/14647270903331139.
56. Kamal A.R. Non- Obstrüktif Azospermide Sperm Bulmayı Predikte Eden Faktörler. Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2014: 34-35.
57. Semerci B. Azospermik Olgunun Değerlendirilmesi. *Androloji Bülteni*. 2012; 51: 248.
58. Ilgaz N.S, Aydos O.S, Karadag A, Taspınar M, Eryılmaz O.G, Sunguroglu A. Impact of follicle-stimulating hormone receptor variants in female infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Nov; 32(11): 1659-68.
59. El Osta R, Almont T, Diligent C, Hubert N, Eschwege P, Hubert J. Anabolic Steroids Abuse and Male Infertility. *Basic Clin Androl*. 2016 Feb 6; 26:2.
60. Bakircioglu ME, Erden HF, Ciray HN, Bayazit N, Bahceci M. *Reprod Biomed* 2007 agustos;15(2):156-60 pubmed:17697490
61. Shinjo, E., K. Shiraishi, and H. Matsuyama, The effect of human chorionic gonadotropin-based hormonal therapy on intratesticular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology*, 2013. 1 (6): p. 929-35. 145.

62. Kato, Y., K. Shiraishi, and H. Matsuyama, Expression of testicular androgen receptor in non-obstructive azoospermia and its change after hormonal therapy. *Andrology*, 2014. 2 (5): p. 734-40. 146.
63. Hussein, A., et al., Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int*, 2013. 111 (3 Pt B): p. E110-4. 147.
64. Hüseyin A, Ozgok Y, Ross L, Rao P; Niederberger C. Spermatogenezin optimizasyonu Non-obstrüktif azoospermisi olan hastalarda hormonların düzenlenmesi ve sperm elde edilmesine etkisi: Çok merkezli çalışma .PMID:22958644
65. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Klinefelter sendromu için başarılı doğurganlık tedavisi. *J Urol*. 2009; 182 (3) : 1108–13.
66. Shinjo, E., K. Shiraishi, and H. Matsuyama, The effect of human chorionic gonadotropin-based hormonal therapy on intratesticular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology*, 2013. 1 (6): p. 929-35.
67. Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, Matsuyama H. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 2012 Feb;27(2):331-9. PMID: 22128297
68. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000
69. Goktolga, U., et al., The First Report from Bosnia and Herzegovina on Microtese Results in Azoospermic Patients. *Med Arch*, 2015. 69 (3): p. 196-9. 2.
70. Abdel Raheem, A., et al., Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int*, 2013. 111 (3): p. 492-9
71. Mazhar Ortaç, M.D., Emre Salabaş, Mohammed Khodr, Ateş Kadioğlu Üremeye Yardımcı Tedavi İçin Sperm Elde Etme Yöntemleri, in *Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi*, S.Ç. Ramazan Aşçı, Fikret Erdemir, İrfan Orhan, Önder

- Yaman, Mustafa Faruk Usta, Muammer Kendirci, Oğuz Ekmekçioğlu, AteG Kadioğlu, Editor. 2013, Türk Androloji Derneği: İstanbul Tıp Kitabevi. p. 841-853.
72. Esteves, S.C., R. Miyaoka, and A. Agarwal, An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. Clinics (Sao Paulo), 2011. 66 (4): p. 691-700.
73. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. Int Braz J Urol 2011; 37: 570–83.
74. Devroey P, Van Steirteghem A. A review of ten years experience of ICSI. Hum Reprod Update 2004;10:19-28.
75. Vermaeue V, Bonduelle M, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P. Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia. Hum Reprod 2003;18:2093-7.
76. Nicopoulos JD, Gillings-Smith C, Almeida PA, Ramsay JW. The results of 154 ICSI cycles using surgically retrieved sperm from azoospermic men. Hum Reprod 2004;19:579-85
77. Fahmy I, Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Kamal A, Tawab NA, et al. Intracytoplasmic sperm injection using surgically retrieved epididymal and testicular spermatozoa in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. Int J Androl 1997;20:37-44.
78. Mansour RT, Kamal A, Fahmy I, Tawab N, Serour GI, Aboulghar MA. Intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia. Hum Reprod 1997;12:1974-9.
79. Ramasamy, R., et al., High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. Fertil Steril, 2009. 92 (2): p. 590-3.
80. Goluzza T, Boscanin A, Cvetko J, Kozina V, Kosovic M, Bernat MM, Kasum M, Kastelan Z, Jezek D. Macrophages and Leydig cells in testicular biopsies of azoospermic men. Biomed Res Int, 2014, 2014: 828697.
81. Turunc T. TESE’de başarıyı belirleyen faktörler. Androloji Bülteni 2014; 16:59-64.

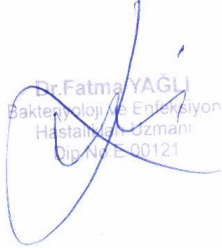
82. Selman H, De Santo M, Sterzik K, Cipollone G, Aragona C, El-Danasouri I. Uzun dönem gonadotropin tedavisi sonrası azospermik erkeklerde spermatogenez arrestinin kurtarılması. *Fertil Steril*. 2006; 86 (2) : 466–8.
83. Hüseyin A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Klomifen uygulaması nonobstrüktif azospermi vakaları için: çok merkezli bir çalışma. *J Androl*. 2005; 26 (6) : 787-91. tartışma 92–3.
84. Koç E. Non Obstrüktif azospermili hastalarda mikrocerrahi Testiküler sperm ekstraksiyonu yöntemi ile sperm elde etmeyi etkileyen faktörler. *Uzmanlık Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2015:48-49*
85. *Campbell-Walsh Urology*, 10. Baskı, , 2011, Bölüm 7, Kısım 21, syf: 641
86. Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ. Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi. *Türk Androloji Derneği*; 2004. p. 161, 232,235.

14.04.2018

YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİK KURULU ' NA

'Azospermisi olan hastalarda hormonal tedavinin rolü ' konulu tez çalışmasında kullanılacak verinin, Andromed tıbbi tahlil ve Androloji Merkezimize başvuran ve onam alınmış olan hastalara ait sonuçların kullanılmasında bir sakınca yoktur.

Mesul Müdür
Uzm.Dr.Fatma YAĞLI


Dr.Fatma YAĞLI
Bakteriyoloji ve Enfeksiyon
Hastalıkları Uzmanı
Dip.No: 00121