



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**NONOBSTRUKTİF AZOOSPERMİK VE KLİNİK VARİKOSELİ OLAN
HASTALARDA VARİKOSELEKTOMİNİN MOTİL SPERM ELDESİ VE
SPERMATOGENEZ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Murat ÜSTÜNER

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ-2014

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NONOBSTRUKTİF AZOOSPERMİK VE KLİNİK VARİKOSELİ OLAN
HASTALARDA VARİKOSELEKTOMİNİN MOTİL SPERM ELDESİ VE
SPERMATOGENEZ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Murat ÜSTÜNER

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali GÖKALP

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ali GÖKALP

Etik Kurul Onayı: 31.03.2009 Karar No: İAEK 7/3 Proje No: 2009/54

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, mesleki ve sosyal ufkumun gelişmesinde büyük payları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Gökalp' e, Prof. Dr. Özdal Dillioğlugil' e, Prof. Dr. Melih Çulha' ya, Prof. Dr. Nazım Mutlu' ya, Prof. Dr. Cüneyd Özkürkçügil' e, Doç. Dr. Levend Özkan' a ve Yard. Doç. Dr. Hasan Yılmaz' a sonsuz saygı teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmamın şekillenmesinde büyük katkıları olan ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ali Gökalp, Prof. Dr. Melih Çulha ve Yard. Doç. Dr. Hasan Yılmaz' a ayrıca teşekkür ediyorum. Katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Kürşat YILDIZ' a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Ufuk Yavuz, Dr. Seyfettin Çiftçi, Dr. Serkan Aynur, Dr. Kerem Teke, Dr. Emrah Şimşek, Dr. Mustafa Yüksekaya, Dr. Ali Kemal Uslubaş, Dr. Esad Kösem ve Dr. Ersin İlgüz ve ayrıca birlikte çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarıma ve klinik personeline teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde emeğini ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme ve tanıştığımız günden beri her zaman yanımda olan, bana sevgi ve desteği ile güç veren sevgili eşim Dr. Berna Üstüner' e sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|-------------------|--------------|
| ÖNSÖZ | I |
| İÇİNDEKİLER | II |
| KISALTMALAR | III |
| TABLolar DİZİNİ | IV |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | V |
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 2 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 30 |
| BULGULAR | 34 |
| TARTIŞMA | 40 |
| SONUÇ VE ÖNERİLER | 44 |
| ÖZET | 45 |
| ABSTRACT | 46 |
| KAYNAKLAR | 47 |

KISALTMALAR

| | |
|--------|---|
| ATP | : Adenozin Trifosfat |
| CFTR | : Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör Geni |
| DHT | : Dihidrotestosteron |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| EMA | : Erken maturasyon aresti |
| FSH | : Follikül Uyarıcı Hormon |
| FS+SCO | : Fokal spermatogenez+Sertoli Cell Only |
| GMA | : Geç maturasyon aresti |
| GnRH | : Gonadotropin Serbestleştirici Hormon |
| HHG | : Hipotalamo-Hipofizer-Gonodal Aks |
| HS | : Hipospermatogenez |
| ICSI | : İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu |
| İVK | : İnférieur Vena Kava |
| JS | : Johnsen Skorlama |
| LH | : Luteinize Edici Hormon |
| MA | : Maturasyon aresti |
| NOA | : Nonobstrüktif Azoospermi |
| NS | : Normal Spermatogenez |
| OA | : Obstrüktif Azoospermi |
| OAT | : Oligoastenoteratospermi |
| ROT | : Reaktif Oksijen Türleri |
| SCOS | : Sertoli Cell Only Sendromu |
| SHBG | : Seks Hormon Bağlayıcı Globülin |
| TESE | : Testiküler Sperm Ekstraksiyonu |
| TRUS | : Transrektal Ultrasonografi |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Erkek infertilitesi etiyolojisinde rol alan durumlar ve sınıflandırmaları | 14 |
| Tablo 2. Subfertil erkek değerlendirmesinde öykü | 16 |
| Tablo 3. Semen parametrelerinin alt referans değerleri | 18 |
| Tablo 4. Primer testiküler yetmezlik etiyolojik sebepleri | 21 |
| Tablo 5. Obstrüktif tip Azoospermi sınıflaması ve nedenleri | 22 |
| Tablo 6. Testis Biyopsi Skorlama Sistemi (Johnsen Skorlaması) | 32 |
| Tablo 7. Histolojik sınıflama ve Johnsen skor karşılıkları | 33 |
| Tablo 8. Hastaların varikozel derece, venöz reflü ve çap durumuna göre dağılımı | 34 |
| Tablo 9. Preoperatif histolojik bulgular ve hasta sayılarına göre dağılımı. | 35 |
| Tablo 10. Hastaların klinik başarı parametrelerine göre dağılımı. | 36 |
| Tablo 11. Klinik başarının preoperatif histolojik sınıflandırmaya göre dağılımı | 36 |
| Tablo 12. Serum FSH, venöz çap, varikozel derece ve venöz reflünün klinik başarı üzerine etkisinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi. | 37 |
| Tablo 13. Preoperatif ve postoperatif histolojik sınıflandırmaya göre dağılımı | 38 |
| Tablo 14. Preoperatif ve postoperatif JS ve EYJS ortalamalarının karşılaştırılması | 38 |
| Tablo 15. Serum FSH, varikozel derece, venöz çap ve reflünün histolojik başarı üzerine etkisi | 39 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Erkekde hipotalamo-hipofizer- testiküler aksın şematik görünümü | 3 |
| Şekil 2. Seminifer tübül histolojisi şematik görünümü | 6 |
| Şekil 3. Germ hücrelerinin olgun sperme dönüşümü, spermatogenez ve spermiyogenez | 8 |
| Şekil 4. Memeli spermatozoası tipik şekli | 9 |
| Şekil 5. Testis içi genital kanallar şeması | 10 |
| Şekil 6. Duktus deferens histolojisi | 12 |
| Şekil 7. Erkek infertilitesine yol açan durumların dağılımı | 15 |
| Şekil 8. Varikozel etiyolojisinde rol oynayan faktörlerin şematik gösterimi | 25 |

1. GİRİŞ:

İnfertilite üreme yaşındaki çiftlerin % 15' ini etkileyen ciddi bir sağlık problemidir. İnfertilite olgularının % 30' u tek başına erkek faktöründen kaynaklanırken, % 50' sinden fazlasında da bir erkek faktörü bulunmaktadır (1).

Varikosel erkek infertilitesinin en sık tedavi edilebilir sebebidir. Genel erkek popülasyonunda prevalansı yaklaşık %15 iken, primer infertil erkeklerde % 35 ve sekonder infertil erkeklerde ise bu oran %81' e kadar yükselmektedir (2). Klinik varikoseli mevcut olan hastalarda semen analizlerinde oligospermi, teratospermi, astenospermi veya genellikle her 3 patolojinin birlikte bulunduğu oligoastenoteratospermi (OAT)' den azospermiye kadar değişen spektrumda patoloji saptanabilmektedir (3).

Palermo ve ark' larının 1990' lı yılların başlarında tanımladığı "İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)" yöntemi (4) ile yardımcı üreme tekniklerinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. Bu gelişmenin yanısıra ilk olarak konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) sonrasında ise mikroskop yardımcı TESE (mikro-TESE) (5) yöntemleri ile azospermik hastalarda sperm elde etme teknikleri tanımlanmıştır.

Klinik varikoseli ve OAT olan erkeklerde varikosektomi sonrası semen parametresinde % 65 oranında artış ve % 24-71 oranında gebelik geliştiğinin bilinmesine (6, 7) rağmen klinik varikosel ile birlikte nonobstrüktif azospermi (NOA) mevcut olgularda varikosektominin yeri tartışmalıdır.

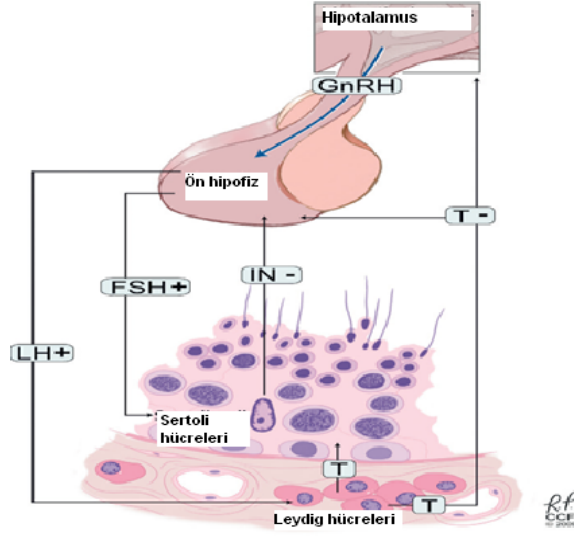
Çalışmamızda, NOA ve klinik varikoseli olan hastalarda, klinik ve histopatolojik veriler ile varikosektominin etkinliğini ve bunun üzerine etkili olabilecek faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ERKEK ÜREME SİSTEMİNDE HİPOTALAMUS-HİPOFİZ TESTİS AKSI

Erkek üreme fonksiyonu, reproduktif aksı oluşturan 3 temel komponent olan hipotalamus, ön hipofiz ve testisler tarafından kontrol edilmektedir(8). Bu aksın temel 2 işlevi bulunmaktadır. Birincisi reproduktüif performans için belirli fizyolojik düzeyde bulunması gereken hormonları kontrol etmek, ikincisi ise neslin devamı için gerekli olan sağlıklı spermatogenetik hücrelerin oluşmasını sağlamaktır.

Genel bilgi olarak hipotalamustan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salgılanmakta, hipotalamus ile hipofiz arasındaki kan damarlarının oluşturduğu hipotalamo-hipofizer-portal sistem ile yüksek konsantrasyonlarda ön hipofize (adenohipofiz) ulaşmaktadır. GnRH ön hipofizdeki reseptörleri aracılığı ile gonadotropik hücreleri uyarmakta ve bu hücrelerden follikül uyarıcı hormon (FSH) ile luteinize edici hormon (LH) salgılatmaktadır. Sistemik dolaşım aracılığı ile FSH ve LH testislere ulaşmaktadır. LH testislerde interstisyumda bulunan leydig hücrelerini uyarak testesteron salınımına yol açarken, FSH sertoli hücrelerini uyarak seminifer tübül epitelinde spermatogenez başlatılması ve devam ettirilmesini ve başta seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve inhibin olmak üzere birçok molekülün salgılanmasında rol oynamaktadır (8) (Şekil 1).



Şekil 1. Erkeklerde hipotalamo-hipofizer- testiküler aksın şematik görünümü

2.1.1. HİPOTALAMUS- HİPOFİZ

Gonadotropik hormonlar olan LH ve FSH hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın merkezinde bulunan ön hipofizinin gonadotropik hücrelerinde üretilmekte ve salgılanmaktadır. Bu üretim ve salgılanma iki mekanizma ile düzenlenmektedir. Birincisi hipotalamustan salgılanan GnRH' un stimüle edici etkisi ikincisi ise testis sertoli hücrelerinden salgılanan inhibinin inhibe edici ve aktivinin stimüle edici ve leydig hücrelerinden salgılanan testosteron ve metabolitlerinin inhibe edici etkileri ile gerçekleşmektedir.

LH ve FSH ön hipofizden salgılanan glikoprotein yapıda olan hormonlardır. Bu hormonlar gonadların gelişimi, maturasyonu ve fonksiyonlarını kontrol etmektedirler. Alfa ve beta alt ünitelerinden oluşmaktadır. Alfa alt üniteleri benzer olmakla birlikte beta alt üniteleri yapısal benzerlik göstermesine rağmen fonksiyonel farklılık göstermektedir (9). LH yarılanma ömrü 20 dakika iken FSH' ın yarılanma ömrü 2 saattir (10). Gün içerisinde serum LH ve FSH seviyeleri dalgalanma göstermektedir. LH daha pulsatil (%50-70), FSH ise daha az pulsatil (%5-10) salınım göstermektedir. Bu

nedenle serum düzeylerini belirlemede FSH için tek kan örneği yeterli olmaktadır LH için sabah 20' şer dakika ara ile kan örneği alınmalıdır.

2.1.2. TESTİS

2.1.2.1. Testis Histolojisi

HHG aksının son yapısı testislerdir. Testisler sperm üretimi, depolanması ve testosteron salınımından sorumlu erkek üreme organları olup oval yapıdadırlar ve yaklaşık olarak 4 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlıktaadırlar. Embriyolojik dönemde testisler retroperitoneal olarak gelişirler ve bu gelişimle birlikte strotuma göç ederler. Skrotuma bir miktar periton dokusunuda beraberinde taşırlar ve bu doku tunika vajinalisi oluşturur. Tunika vajinalisin oluşturduğu kavite sayesinde testisler bu kompartmanda kısmi hareket özelliğine sahiptirler.

Testisler düzenli olmayan kollajen yapısındaki bağ dokusundan oluşan ve tunika albuginea adı verilen bir kapsül ile çevrilidirler. Tunika albuginealar testis parankimine bağ dokusu yapısında septalar göndererek testisleri piramit şeklinde her bir testis için yaklaşık 250 adet olan ve testiküler lobüller adı verilen bölümlere ayırmaktadırlar (11).

Testis iki fonksiyonel histolojik yapıdan oluşmaktadır. Bu yapılar interstisyel doku ve seminifer tübüllerdir. Erişkin testis ağırlığının yaklaşık %90' ı seminifer tübüllerden oluşmaktadır (8).

2.1.2.1.1. İnterstisyel Doku

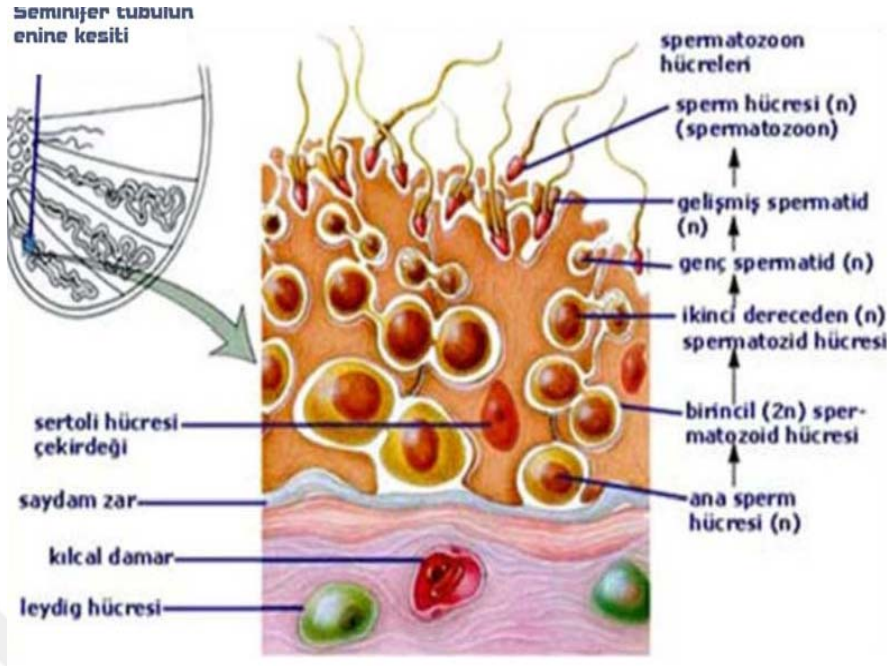
İnterstisyel doku, seminifer túbüller arasında bulunur ve kan damarları, lenf damarları, makrofajlar, mast hücreleri, fibroblastik destek hücreleri ve leydig hücrelerini içerir (12, 13). Leydig hücreleri çok kenarlı, yuvarlak şekilli, merkezi çekirdekli, lipid damlacıklarından zengin eozinofilik sitoplazması bulunan hücrelerdir. Bu hücrelerden salgılanan testosteron spermatogenez, embriyonal ve fötal yaşam sırasındaki cinsiyet farklılaşması ve gonodotropin salgısının düzenlenmesi üzerine etkilidir (14). Testosteron kolestroiden sentezlenir ve testiste sentezlenen ana steroidtir.

2.1.2.1.2. SeminiferTúbüller

Seminifer túbüller, epitelini sertoli hücreleri ve spermatogenik hücrelerin (spermatogonyum, spermatoisit, spermatid) oluşturduğu lümenli bir yapıdır. Túbül duvarını kollajen lifler, fibroblastlar ve kısılabılır myoid hücreleri oluşturmaktadır. Seminifer túbül epiteli bu duvara bazal membran yardımı ile tutunmaktadır. Myoid hücreler hareketsiz sperm hücrelerinin rete testise iletilmesini sağlamaktadırlar.

2.1.2.1.2.1. Sertoli Hücreleri

Sertoli hücreleri túbül lümenine ipliksi sitoplazmik dallanmalar gönderirler. Spermatogenik hücreler bu sitoplazmik uzantılar arasında bulunurlar (15). Diferansiye olmamış spermatogonyumlar bazal membrana yakın bulunurken, spermatoisit ve spermatidler bu epitelin daha lümen merkezine yakın seviyelerinde bulunmaktadırlar (Şekil 2).



Şekil 2. Seminifer tübül histolojisi şematik görünümü

Sertoli hücrlerinin fonksiyonları,

1. Gelişmekte olan spermatogenez hücreleri desteklemek, korumak ve beslemek
2. Spermiyogenez sonunda spermatisidler tarafından atılan rezidüel cisimlerini fagosite etmek
3. Spermiyasyon olarak adlandırılan olgun spermatisidlerin seminifer tübül lümenine atılımını kolaylaştırmak
4. Seminifer tübül lümenine protein ve iyonlardan zengin bir sıvı salgılamak olarak sıralanabilir.

Sertoli hücre fonksiyonu FSH kontrolü altındadır. FSH, sertoli hücrelerinden androjen bağlayıcı protein (ABP) sentez ve salınımını düzenlemektedir. ABP, testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) androjenlerine yüksek afinite ile bağlanarak seminifer tübüllerde serum seviyesine göre yaklaşık 50 kat daha fazla miktarda bulunmasını sağlamaktadır. İnhibin ve aktivin salınımında sertoli hücrelerince gerçekleştirilmektedir. İnhibin, hipotalamus ve ön hipofizden salgılanan gonodotropin salgılayıcı faktör ve FSH üzerine negatif feedback etki gösterirken aktivin FSH üzerine pozitif feedback etki göstermektedir (16).

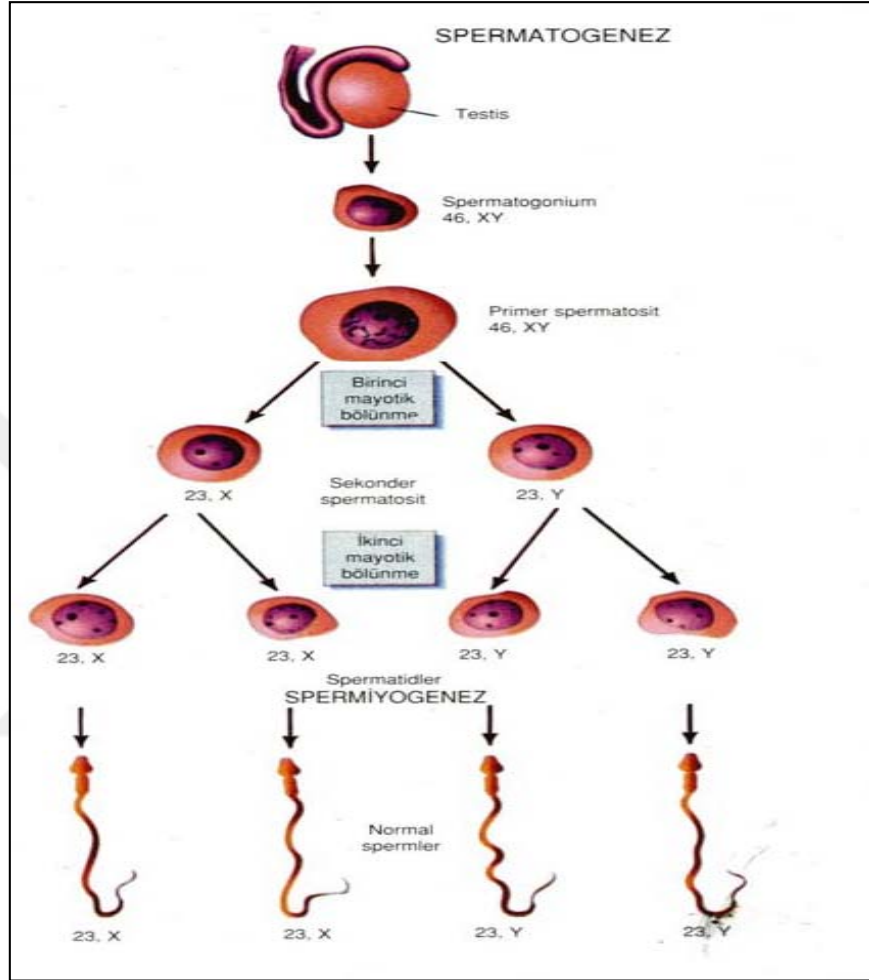
2.1.2.1.2.2. Germ Hücreleri

Seminifer tübül germinal epitelinde günlük yaklaşık olarak 123 milyon spermatozoa üretilmektedir (17). Spermatogonyumlar, seminifer tübüllerin bazal kompartmanında bazal lamina ile direk ilişkili içerisinde olan diploit ($2n$ DNA' lı) yapılı germ hücreleridir ve puberteye kadar bölünmezler (18, 19). Spermatogonyumlar ışık mikroskopisinde belirgin koyu nükleusa sahiptirler (20). Bu hücreler gelişim basamağına göre farklı tiplere dönüşmektedirler. Sırasıyla, koyu tip A spermatogonyum, açık tip A spermatogonyum ve tip B spermatogonyum olarak adlandırılırlar (21). Bu germ hücreleri puberte sonrası mitoz bölünme ile çoğalırlar. Böylelikle hem kendi sayılarını artırırlar hem de bir sonraki basamaktaki hücelere öncülük ederler. Öncül ve en ilkel olan tip A spermatogonyum mitoz ile bölünür. Tam nükleus bölünmesi gerçekleşirken bunu tam bir sitoplazma bölünmesi takip etmez ve oluşan hücreler ince sitoplazmik köprülerle birbirine bağlı kalırlar (19, 22, 23). Bu hücrelerin kök hücre özellikleri bulunmaktadır. Radyoterapi ve kemoterapiye dirençlidirler. Bu nedenle erkek infertilitesinde önemli özellikleri vardır. Spermatozidler ve farklılaşmakta olan spermatidler radyoterapi ve kemoterapiye duyarlıdır. Bu özellik nedeni ile bu tedavileri gören hastalarda tedavi sonrasında spermatogenez süreci tekrar başlatılabilmektedir.

Tip B spermatogonyumlar mitoz ile bölünme ile çoğalarak primer spermatozidler oluştururlar (19). Primer spermatozidler, DNA replikasyonu sonucunda $4n$ durumuna geçerler. Bu hücreler mayoz bölünmenin profaz aşamasına girerler ve bu aşamada uzun süre kalırlar. Sonrasında birinci mayoz bölünme ile sekonder spermatozidlere ($2n$) dönüşürler. Sekonder spermatozidler, mayoz bölünmenin interfaz bölümünde kısa süre kalarak hızla ikinci mayoz bölünmeye girerler. Bu bölünme sonucunda haploid yapıda spermatidler (n) oluşur (14, 24) (Şekil 5).

Spermatid oluşumunun ardından spermatogenez aşaması tamamlanmış olur. Bu aşamadan sonra spermiyogenez süreci başlar. Spermiyogenez spermatozoa üretiminin son aşamasıdır. Hücre bölünmesi gerçekleşmez. Bu farklılaşma sürecinde akrozom

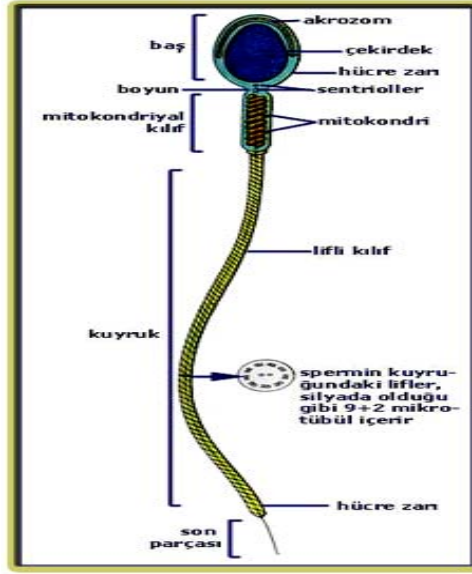
oluşumu, çekirdek yoğunlaşması ve uzaması, kuyruk gelişimi ve sitoplazmanın büyük bölümünün kaybolması gibi karmaşık olaylar meydana gelmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Germ hücrelerinin olgun sperme dönüşümü (spermatogenez ve spermiyogenez)

2.1.2.2. Sperm Yapısı

Olgun sperm hücresi yaklaşık olarak 60 mikron boyutunda olup baş, boyun ve kuyruk olmak üzere 3 morfolojik bölümden oluşmaktadır (25) (Şekil 4).



Şekil 4. Memeli spermatozoası tipik şekli

Baş kısmı yaklaşık 4,5 mikron boyunda ve 3 mikron enindedir ve sıkı bir kromatin yapısı bulunan çekirdek ve membran bağlı organel olan akrozomu içermektedir. Başın büyük kısmını çekirdek kaplar. Çekirdeğin 2/3 ön kısmı akrozom ile çevrilidir (Şekil 6). Akrozom fertilizasyondan önce yumurtaya sperm penetrasyonunu sağlayan lizozomal enzimler (proteazlar, asit fosfatazlar, hiyaluronidazlar, nöraminidaz) içerir (8).

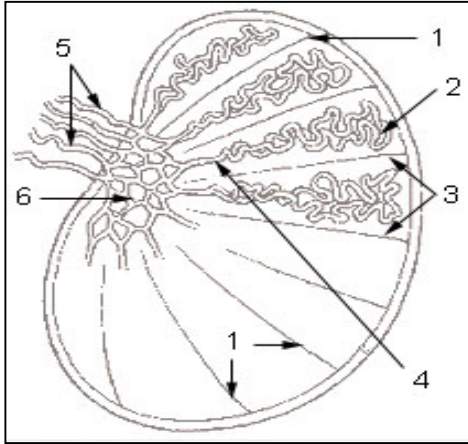
Boyun kısmı baş ve kuyruk arasında bağlantı sağlar ve bir çift sentriyolün bulunduğu dar bir parçadır (Şekil 6).

Kuyruk; orta, esas ve son parçalardan oluşmaktadır. Orta parça sarmal olarak dizilmiş mitokondrilerin oluşturduğu tabaka, 9+2 mikrotübüler yapıli aksomen ve dış yoğun lifler adı verilen boyundaki bağlantı parçasından kuyruk boyunca uzanan 9 adet kolondan oluşmaktadır (26). Aksonem etrafını çevreleyen mitokondriyal yapı, sperm primer enerji molekülü olan adenzin trifosfat (ATP) üretimi için gerekli enzimleri içermektedir. Esas parça kuyruğun en uzun parçası olup 7 dış yoğun lifçe sarılı merkezi aksonem ve fibröz kılıftan oluşmaktadır. Son parça ise kuyruğun en kısa bölümüdür. Dış yoğun lifler ve fibröz kılıf erken sonlanmaktadır ve sadece aksonem bulunur (14).

Son parça dışında spermatozoa iyon ve moleküllerin transmembran hareketini kontrol eden özelleşmiş bir plazma membranı ile sarılıdır (27).

2.1.2.3. Testis İçi Genital Kanallar

Seminifer tübüller testis dokusu içerisinde kıvrıntılı bir şekilde bulunurlar ve tubuli rekti ismi verilen düz tübüller ile rete testise bağlanırlar. Rete testis tunika albuginea' nın kalınlaşması ile oluşan ve mediastinum testis olarak anılan bölgede bulunur ve sertoli hücrelerine yapısal olarak benzeyen tek katlı kübik epitelyum ile döşelidir. Rete testis ile epididimi birbirine bağlayan sayısı 10-20 arasında değişen eferent kanalcıklar (Duktuli efferentes) mevcuttur. Bu kanallar hala hareket yeteneği bulunmayan spermlerin epididime iletimini sağlayan sili hücreleri ve lümen içerisindeki sıvı emilimini gerçekleştiren sterosilyalı hücreleri içerir (14, 16). (Şekil 5)



Şekil 5. Testis içi genital kanallar şeması (1: Tunika Albuginea ve septalar, 2: Seminifer tübüller, 3: Testiküler lobüller, 4: Tubuli rekti, 5: Duktuli Efferentes, 6: Rete Testis)

2.1.3. Genital Boşaltım Kanalları

2.1.3.1. Epididim

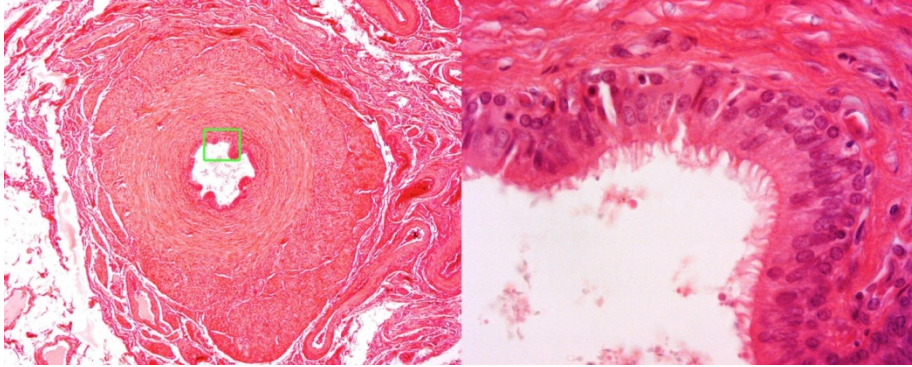
Epididimin asıl görevi spermatozoalara fertilizasyon yeteneğine kavuşabilmesi için gerekli olan ileri hareketliliğin kazandırmaktır. Oldukça kıvrımlı ve 4-6 metre uzunluğunda tübüler bir yapıdır. Yalancı çok katlı prizmatik epitelyum ile döşelidir. Epitelyum altında spermatozoların tübül içerisinde ilerletilmesini sağlayan düz kas hücreleri ve yoğun kapiller damarlardan zengin bağ dokusu ile çevrelenmiş bazal lamina bulunmaktadır (14, 16).

Epididim boyunca spermatozoa hareketsiz kabul edilir ve spermatozoa hareketinden esas olarak bazal laminadaki düz kas hücrelerinin ritmik hareketleri sorumludur (28-31). Bu sayede epididim spermatozoları vaz deferense doğru nakleder. Bu işlem 2 gün ile 12 gün arasında değişmektedir (32). Epididim bu geçen zaman içerisinde spermatozoanların depolanması işlevini yerine getirmektedir. Bu süreçte spermatozoalar olgunlaşıp hareket ve fertilizasyon yeteneği kazanırlar.

Baş, gövde ve kuyruk olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Baş kısmındaki düz kaslar kendiliğinden peristaltik olarak kasılır ancak kuyruktaki kasılma cinsel uyarı sırasındaki ejakülasyonu başlatan adrenerjik uyarı sonucu gerçekleşmektedir (33). Epididimal spermatozoa sayısının yaklaşık yarısı kuyruk bölgesinde depolanmaktadır (34). Kuyruk bölgesinde depolanan spermatozoalar ileri hareket ve fertilizasyon yeteneğini kazanmışlardır (35-37).

2.1.3.2. Duktus Deferens

Epididimden sonra spermilerin prostatik üretraya iletilmesini sağlayan kalın bir kas tabakası içeren tübüler yapıdır (Şekil 6). Kas tabakası ve lümen çapı oranı (10/1) insan vücudundaki en yüksek orandır ve bu sayede ejakülasyon sırasında spermilerin fişkırmasını sağlayan güçlü peristaltik hareketler oluşmaktadır. Stereosilyaya sahip yalancı çok katlı epitelyum ile döşelidir. Bu stereosilyalar sayesinde ejakülasyon sonrası kanalda kalan spermiler epididime geri gönderilmektedir.



Şekil 6. Duktus deferens histolojisi

Duktus deferens prostata girmeden önce genişler ve ampulla ismini alır. Ampullanın son kısmında seminal vezikül kanalı ile birleşir ve prostata girer. Prostata giren bölüme ejakülatuar kanal denir. Duktus deferensin mukozal tabakası ejakülatuar kanal içerisine devam ederken kas tabakası ampulladan sonra bitmektedir.

2.2. Erkek İnfertilitesi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından infertilite, 12 ay veya daha uzun süre ile düzenli korunmasız cinsel ilişki sonrasında gebelik elde etmedeki yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (38). DSÖ verilerince infertilite için 12 aylık prevalans sınırları gelişmiş ülkelerde % 3,5 ile %16,5 arasında, az gelişmiş ülkelerde % 6,9 -9,3 arasında değişmekte olup, median prevalansın %9 seviyelerinde olduğu tahmin edilmektedir (39). Yapılan çalışmalarda genel olarak çiftlerin % 15' inde çocuk sahibi olmakta problem yaşadıkları saptanmıştır (40-42).

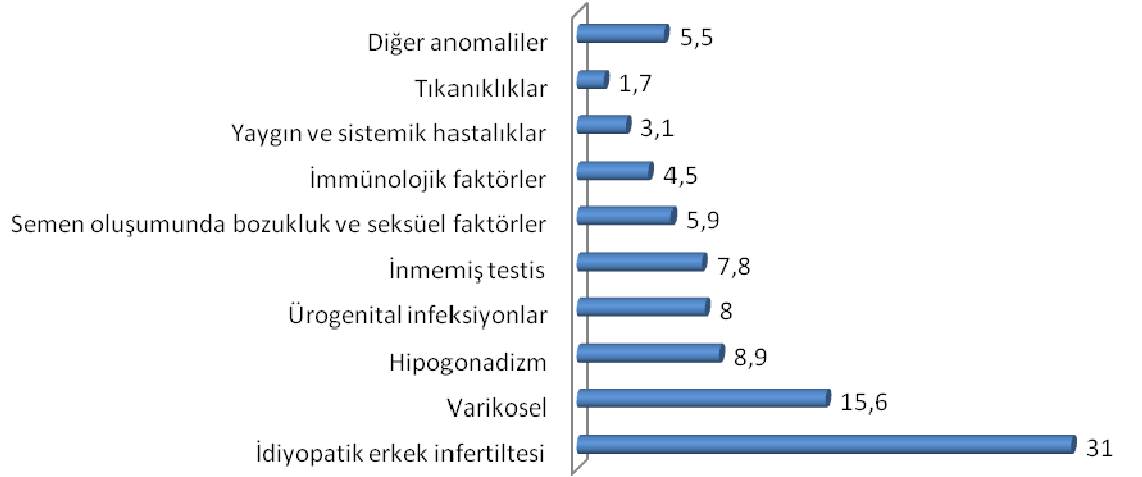
Üreme yaşındaki sağlıklı bir çiftin bir ay içerisinde gebe kalma şansı %20-25, 6 ay içerisinde %75, bir yıl içerisinde ise % 90' dır (43). Bu hastaların %30' unda infertilite sadece erkek faktörüne bağlı iken, %20'sinde her iki cinse ait faktöre bağlı gelişmektedir (1). Bu nedenle infertil çiftlerin yarısında erkeğe ait patolojiler infertiliteden sorumludur.

Son dönemlerde infertilite tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. Bu gelişmelerin en son ulaştığı yöntem olan, 1992 yılında Palermo ve ark.' larının tanımladığı "İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)" dir (4). Bu yöntem ile hem kadın hem erkek kaynaklı birçok problem geride bırakılarak çiftler çocuk sahibi olabilmektedirler. Bu nedenle daha önceden steril olarak kabul edilen hastalar için bu tanımlama yerine subfertilite/ infertilite kavramları kullanılmaya başlanmıştır(44). Erkek infertilitesine yol açabilecek durumların sınıflaması ve nedenleri Tablo 1' de verilmiştir.

| | |
|---|---|
| <p>I. Düşük Ejakülat Volümü</p> <p>A. İlaçlar</p> <p>B. Retroperitoneal veya mesane boynu ameliyatları</p> <p>C. Ejakülatuvar kanal tıkanıklıkları</p> <p>D. Diyabetes Mellitus</p> <p>E. Spinal kord yaralanmaları</p> <p>F. İdiyopatik</p> <p>G. Örnek toplama hataları</p> | <p>II. Oligoastenoteratospermi</p> <p>A. Varikosel</p> <p>B. İnmemiş testis</p> <p>C. İdiyopatik</p> <p>D. İlaçlar, ısı, toksinler</p> <p>E. Sistemik enfeksiyonlar</p> <p>F. Endokrinolojik patolojiler</p> |
| <p>III. Azospermi</p> <p>A. Hipogonadotropik hipogonadizm</p> <p>1. Kallman Sendromu</p> <p>2. Hipofiz tümörleri</p> <p>B. Spermatogenez bozuklukları</p> <p>1. Kromozom bozuklukları</p> <p>2. Y kromozomu mikrolelesyonu</p> <p>3. Gonadal toksinler</p> <p>4. Varikosel</p> <p>5. Viral orşit</p> <p>6. Torsiyon</p> <p>7. İdiyopatik</p> <p>C. Duktal Tıkanıklıklar</p> <p>1. Konjenital bilateral vaz agenezisi</p> <p>2. Vazal tıkanıklık</p> <p>3. Epididim tıkanıklığı</p> <p>4. Ejakülator kanal tıkanıklığı</p> | <p>IV. Astenospermi</p> <p>A. Spermatozoanın yapısal defekti</p> <p>B. Uzamış cinsel perhiz süresi</p> <p>C. İdiyopatik</p> <p>D. Genital sistem enfeksiyonu</p> <p>E. Antisperm antikorlar</p> <p>F. Varikosel</p> <p>G. Parsiyel tıkanıklıklar</p> <p>V. Normal ama infertil</p> <p>A. Jinekolojik bozukluklar</p> <p>B. Koit alışkanlığında bozukluk</p> <p>C. Akrozom defektleri</p> <p>D. Antisperm antikorlar</p> <p>E. Açıklanamayan</p> |

Tablo 1. Erkek infertilitesi etiyolojisinde rol alan durumlar ve sınıflandırmaları (44)

Yukarıda özetlenmiş olan birçok durum ve hastalık erkek fertilitisini azaltabilmektedir. Erkek infertilitesine neden olan etiyolojik faktörler ve sıklıkları şekil 7’ de özetlenmektedir.



Şekil 7. Erkek infertilitesine yol açan durumların dağılımı

2.2.1. Erkek İnfertilitesinde Değerlendirme

Tüm diğer sağlık sorunu olan hastalarda olduğu gibi infertilite değerlendirilmesinde de öykü, fizik muayene ve laboratuvar analizleri (semen analizleri) ile başlanır. Bunların sonuçlarına göre tam değerlendirme yapılması amacı ile ek semen analizleri, endokrinolojik değerlendirme, post-ejakülatuar idrar analizi, radyolojik görüntüleme, ileri semen ve sperm testleri ile genetik testler gibi incelemeler yapılabilir.

2.2.1.1. Öykü

Detaylı bir öykü ile infertiliteye neden olabilecek birçok patoloji ortaya konulabilir ve tedavisi düzenlenebilir. Ayrıntılı öyküde üreme, cinsel yaşam, çocukluk çağı hastalıkları, sistemik hastalıklar, geçirilmiş cerrahi, ilaç öyküsü ve gonadotoksinlerin sorgulanmasını içeren özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleri sorgulanmalıdır. Subfertil erkekte sorgulanması gereken öyküler Tablo 2’ te özetlenmiştir.

Tablo 2. Subfertil erkek değerlendirmesinde öykü

| | |
|--|--|
| <p>Kısırlık Öyküsü Süresi Önceki gebelikler Şimdiki ve/ veya önceki eşler Gebelik sonuçları Önceki fertilitte değerlendirmesi Kadın eşin durumu ve aldığı tedaviler</p> <p>Cinsel Yaşam Öyküsü Libido, ereksiyon, ejakülasyon Kayganlaştırıcılar Cinsel ilişki zamanlaması ve ilişki sıklığı Mastürbasyon</p> <p>Çocukluk Dönemi Hastalıkları ve Gelişim Öyküsü Genitoüriner anomaliler (ekstrofia-epispadiyas) Orta hat defektleri(yarık damak-dudak) Testiküler torsiyon İnmemiş testis ve orşiopeksi İnguinal herni ve skrotal cerrahiler Testiküler travma Puberte başlangıcı</p> <p>Gonadotoksinler Çevresel maruziyet (ağır metaller, pestisitler) Isı (sauna) Radyasyon Alışkanlıklar (sigara, anabolik steroid, madde bağımlılığı)</p> <p>Sistemlerin gözden geçirilmesi Solunum yolu enfeksiyonları (Young sendromu) Anosmi (Kallman sendromu) Galatore (Prolaktinoma) Görme alanı bozuklukları (Hipofiz tümörü)</p> | <p>Cerrahi Öykü Retroperitoneal ve pelvik cerrahi Herniorafi Vazektomi Prostatektomi Mesane boynu cerrahileri</p> <p>İlaçlar Antibiyotikler Antiandrojenikler Antipsikotik ve antidepresanlar H2- reseptör blokerleri Alfa blokerler(silodosin, tamsulosin) Diğerleri</p> <p>Tıbbi Öykü Diyabet Nörolojik Hastalıklar Kafa Travması ve serebrovasküler hastalıklar Multipl Skleroz Spinal kord yaralanması Enfeksiyonlar Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar Kabakulak orşiti Üriner enfeksiyonlar Prostatit ve epididimitler Tüberküloz Febril-viral hastalık Renal Hastalıklar(kronik böbrek yetmezliği) Kanser Cerrahi Kemoterapi ve/veya radyoterapi</p> <p>Aile Öyküsü Kistik fibrozis Androjen reseptör eksikliği veya direnci Birinci derece yakınlarında kısırlık</p> |
|--|--|

2.2.1.2. Fizik Muayene

Genel vücut bakışı ile başlanmalıdır. Hastanın sendromlar ile ilişkili olabilecek muayene bulguları virilizasyon, ikincil seks karakterleri, obezite değerlendirilmelidir. Ardından genital muayeneye geçilir. İlk olarak peniste ejakülat iletimine engel olabilecek patolojiler (epispadiyas, hipospadias, şiddetli kordi, mikropenis, penil kurvatur, peyronie plağı) değerlendirilir. Sonrasında skrotum ve testis muayenesi yapılır. Testislerin hacmi (Prader orşidometri), kitle varlığı, pozisyonu (inmemiş testis) ve epididimal patolojiler yönünden palpasyon muayenesi yapılır. Skrotum muayenesine vaz deferens ve varikozel muayenesi ile devam edilir. Bilateral veya tek taraflı vaz deferens yokluğunda kistik fibrozis, fuziform şişlikler varlığında tüberküloz akla gelmelidir.

Ardından hasta ayakta iken valsalva manevrası öncesi ve sonrası spermatik kord muayene edilir. Varikozel tanısı bu muayene yöntemi ile konulur ve 3 derecede sınıflandırılır.

Derece 1: Valsalva manevrası sonrası palpe edilen varikozel

Derece 2: Valsalva manevrası yapmadan palpe edilebilen varikozel

Derece 3: Dışarıdan bakı ile tespit edilebilen varikozel

Varikozel tanısı konulduktan sonra hasta sırtüstü pozisyonda tekrar değerlendirilir. Varikozelin kaybolduğu görülmelidir. Kaybolma olmuyorsa kord lipomu veya herni akla gelmelidir (45).

2.2.1.3. Laboratuvar İnceleme

2.2.1.3.1. Semen Analizi

Erkek infertilitesi değerlendirmesi temel olarak öykü, fizik muayene ve en az 2 adet semen incelemesinden oluşmaktadır. İlk semen incelemesi normal ise ikinci incelemeye gerek yoktur (46). İki semen analizi arasında 1 ay süre olması gerekir. Hasta azospermik ise aradaki süre 15 gün olabilir. Semen analizi DSÖ tarafından yapılan çalışmalar eşliğinde ilk kez 1980, son olarak ise 2010 yılında standardize edilmiştir. 2010 DSÖ kriterlerine semen parametrelerinin alt değerleri tablo 3' de özetlenmiştir (47).

| Parametre | Alt referans değerleri |
|--|------------------------|
| Semen hacmi (ml) | 1.5 (1.4 - 1.7) |
| Toplam sperm sayısı (milyon/ejakülat) | 39 (33 - 46) |
| Sperm konsantrasyonu (milyon/ml) | 15 (12 - 16) |
| Toplam hareketlilik (İleri hareket (PR)+ Yerinde hareket (NP), (%)) | 40 (38- 42) |
| İleriye doğru hareketlilik (PR), (%) | 32 (31 - 34) |
| Vitalite (canlı sperm), (%) | 58 (55- 63) |
| Sperm morfolojisi (normal formlar), (%) | 4 (3 - 4) |
| Ph | ≥ 7.2 |
| Lökosit (milyon) | < 1 |

Tablo 3. Semen parametrelerinin alt referans değerleri, DSÖ 2010 (47)

Semen incelemesine göre aşağıdaki sonuçlar elde edilir.

Oligozoospermi : < 15 milyon spermatozoa / ml

Astenospermi : < % 32 ileri hareketli spermatozoa

Teratospermi : < % 4 normal form

Azoospermi : Ejakülatta sperm olmaması

2.2.1.3.2. Genetik İnceleme

Genetik değerlendirme Y kromozom delesyonları ve karyotip analizini içermektedir.

Fertilite problemi olan hastaları % 5.1' inde, azoospermik hastaların ise %13.7' sinde karyotip anomalileri izlenmektedir (48). İnfertil erkeklerde görülen en sık karyotip anomalisi Klinefelter Sendromu' dur (47 XXY) (49). Azoospermik olguların yaklaşık %14 kadarında izlenir. Bu hastaların yaklaşık %44' ünde olgun spermatozoa saptanabilir (50). Doğumsal vaz deferens agenezisine neden olan gen kistik fibrozis genidir. Bu hastalık kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) genindeki, otozomal resesif geçiş gösteren mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır.

Erkek infertilitesinin önemli nedenlerinden birisi olan Y kromozom mikrodelesyonları spermatogenetik bozukluklara yol açmaktadır. Azoospermik olgularda % 9.7 oranında tespit edilmiştir. Y kromozomunun uzun kolunda AZFa, AZFb, AZFc bölgelerinde spermatogenezis ile ilgili genler bulunmaktadır. Tüm Y delesyonlarının %79' unu AZFc mikrodelesyonları oluşturur. AZFb %9, AZFbc %6, AZFa ve AZFabc mikrodelesyonları ise %5 oranında görülmektedir. AZFa bölgesinin tamamında delesyon olması durumu Sertoli Cell Only Sendromu (SCOS) ile sonuçlanmaktadır. Bu durumda yardımcı üreme teknikleri için sperm elde etmek mümkün değildir. AZFb veya AZFc bölgelerinde mikrodelesyonlar sonucunda spermatogenik duraklama ile sonuçlanabilmekte ve bu olgularda sperm elde etmek mümkün olabilmektedir.

2.3. AZOOSPERMİ

Azoospermi ejakülatta hiç sperm olmaması durumudur. Tanısı santrifüj edilmiş en az iki semenin incelenmesi sonrasında konur. Azoospermi tüm erkeklerin % 1' inde görülürken infertil erkeklerin % 10-15 kadarında tespit edilmektedir (51).

2.3.1. Etiyoloji

Azoospermiye neden olan faktörler etiyolojik olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Bunlar pretestiküler, testiküler ve posttestiküler nedenlerdir. Pretestiküler ve testiküler nedenler obstrüktif olmayan azoospermi (NOA), posttestiküler nedenler ise obstrüktif tip azospermi (OA) olarak sınıflandırılabilir.

2.3.1.1. Pretestiküler nedenler (Sekonder testiküler yetmezlik)

Bu grupta temel sorun HHG akstadır. Testisler normal ancak testislerden testosteron üretimi ve spermatogenezi uyaracak gonadotropinlerde eksiklik mevcuttur. Doğumsal veya edinsel hipogonadotropik hipogonadizme bağlı olabilir. Bu hastalar genellikle puberte ve seks karakterlerinin gelişmemesi nedeni ile başvurular. Doğumsal nedenler arasında Kallmann sendromu varken edinsel nedenler arasında hipofizer tümörler (hiperprolaktinoma), hipofiz operasyonları, travma, enfarktüs, veya enfeksiyonlar sayılabilir (52).

2.3.1.2. Testiküler nedenler (Primer testiküler yetmezlik)

Bu grup hastalarda endokrinolojik veya genital yollarda obstrüktif problem yoktur. Testislerde spermatogenezde sorun mevcuttur. Erkek fertilitésinin azalmasına yol açan en sık nedenlerdendir. Primer testiküler yetmezlik farklı etiyojik faktörlere bağıli gelişir ve klinik olarak ağır oligoastenospermi (<1 milyon spermatozoa/ml) veya obstrüktif olmayan tip azospermi olarak karşımıza çıkmaktadır (53) (Tablo 4).

Tablo 4. Primer testiküler yetmezlik etiyojik sebepleri (EAU 2013)

| Faktörler | Nedenler |
|------------------|---|
| Doğumsal | Anorşi |
| | Testiküler disgenezis/ Kriptorşidizm |
| | Genetik anormallikler (Karyotip, Y delesyonları) |
| Edinsel | Travma |
| | Testiküler torsiyon |
| | Post- inflamatuvar, özellikle kabakulak orşiti sonrası |
| | Ekzojen faktörler (ilaçlar, sitotoksik veya anabolik ilaçlar, radyasyon, ısı) |
| | Sistemik hastalıklar (siroz, böbrek yetmezliğı) |
| | Testiküler tümörler |
| | Varikosel |
| | Testis kanlanması bozarak testis atrofine yol açabilen cerrahiler (herni operasyonları) |
| İdiyopatik | Bilinmeyen etiyoji |
| | Bilinmeyen patoloji |

2.3.1.3. Post-testiküler nedenler (Obstrüktif tip azospermi)

Ejakülatuar disfonksiyon veya genital kanallardaki tıkanıklık sonucu sperm taşınmasındaki bozukluk sonucu oluşur. Azoospermi nedenlerinin yaklaşık %40' ını oluşturur (54). Genital kanal tıkanıklığı rete testis, duktuli efferentes, epididim, duktus deferens veya ejakülatuar kanallarda olabilir. OA etiyolojisi Tablo 5' te özetlenmiştir.

Tablo 5. Obstrüktif tip Azoospermi sınıflaması ve nedenleri (EAU 2013)

| Durum | Doğumsal | Edinsel |
|--------------------------------|--|--|
| Epididimal Tıkanıklık | İdiyopatik Epididimal Tıkanıklık Testisten bağımsız epididim (bazı İnmemiş testis vakaları) | Enfeksiyon sonrası(epididimit) Cerrahi sonrası (epididim kisti) |
| Duktus deferensiyal Tıkanıklık | Doğumsal duktus deferens yokluğu | Vazektomi sonrası Cerrahi sonrası (herni, skrotal cerrahi) |
| Ejakülatuar Kanal Tıkanıklığı | Prostatik kist (Müllerien kisti) | Cerrahi sonrası (mesane boynu cerrahileri) Enfeksiyon sonrası |

2.3.2. Azoospermik Hastanın Değerlendirilmesi

İnfertilite nedeni ile başvuran hastalardan öykü, fizik muayene ve en az 2 adet semen analizi incelemesi yapılır. Semen analizi sonucunda azoospermi tespit edilir ise ilave olarak hormonal ve genetik inceleme yapılmalıdır. Öykü de yukarıda bahsedilmiş olan etiyolojik faktörlere yönelik sorgulama yapılır. Fizik muayenede testis volümü OA hastalarda genellikle normaldir. Her iki testiste atrofi mevcutsa pretestiküler veya testiküler nedenler akla gelmelidir.

Semen sıvısının % 10' luk kısmı testislerden, % 70' i seminal veziküllerden geri kalan % 20' lik bölümü ise prostatik salgılardan oluşmaktadır. Yani ejakülatın önemli bir kısmı seminal veziküller salgısı tarafından oluşmaktadır. Seminal vezikül salgısı ejakülate alkali özellik sağlar ve yüksek fruktoz konsantrasyonuna sahiptir. Düşük ejakülat volümü (< 1 ml), düşük pH (< 7.2) ve fruktoz yokluğu özelliğinde olan semen örnekleri sadece prostatik sıvıyı içerirler. Bu durumda ya doğumsal duktus deferens yokluğu ve bilateral seminal vezikül yokluğu ya da ejakülatuar kanal tıkanıklığı tanıda yer alır. Epididimal tıkanıklıklarda epididim dolgun ve sıkı olarak muayene bulgusu verir (55). Tanı için fizik muayene ve transrektal ultrasonografi (TRUS) yapılmalıdır.

Hormonal incelemede serum FSH, LH, Prolaktin ve Testosteron düzeylerine bakılır. Yapılan hormonal incelemede sekonder testiküler yetmezliği olan hastalarda düşük testosteron seviyelerine düşük FSH seviyeleri de eşlik etmektedir. Ayrıca bu hastalarda serum LH seviyeleri de genellikle düşük düzeydedir. Bu durumda prolaktin düzeyine bakılır. İleri inceleme için endokrinoloji konsültasyonu yapılır.

FSH salınımı sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin- B tarafından negatif feedback ile düzenlenmektedir. SCOS ve testise uygulanan radyasyon durumlarında spermatogenezis yanında inhibin-B düzeyleri düşer ve buna bağlı olarak FSH seviyeleri yükselir (56). Yapılan incelemede normal veya düşük testosteron düzeylerine yüksek FSH eşlik ediyorsa primer testiküler yetmezlik vardır. Bu hastalara genetik inceleme yapılmalıdır. Doğumsal olmayan primer testiküler yetmezlik durumlarında hormonal inceleme normal aralıkta tespit edilebilir.

2.4. VARİKOSEL

Varikozel farklı etiyojik nedenler sonucunda pleksus panpiniformiste oluşan venöz dilatasyon nedeni ile erkek infertilitesine en sık yol ačan düzeltilebilir patolojidir. Toplumun genelinde erkeklerin %15' inde, infertilite nedeni ile değerlendirilen hastaların %19-41' inde varikozel bulunmaktadır (57). Sol izole varikozel görölme sıklığı yaklaşık % 90 iken, izole saę varikozel sıklığı %2' dir. İki taraflı varikozel tespit edilme oranı sağlık kişilerde % 1 iken, infertilite nedeni ile araştırılan hastalarda %20 oranında tespit edilmektedir.

2.4.1. Varikozel Etiyolojisi

Varikozel etiyojisinde 3 farklı teori öne sürölmektedir.

2.4.1.1. Anatomik farklılıklar

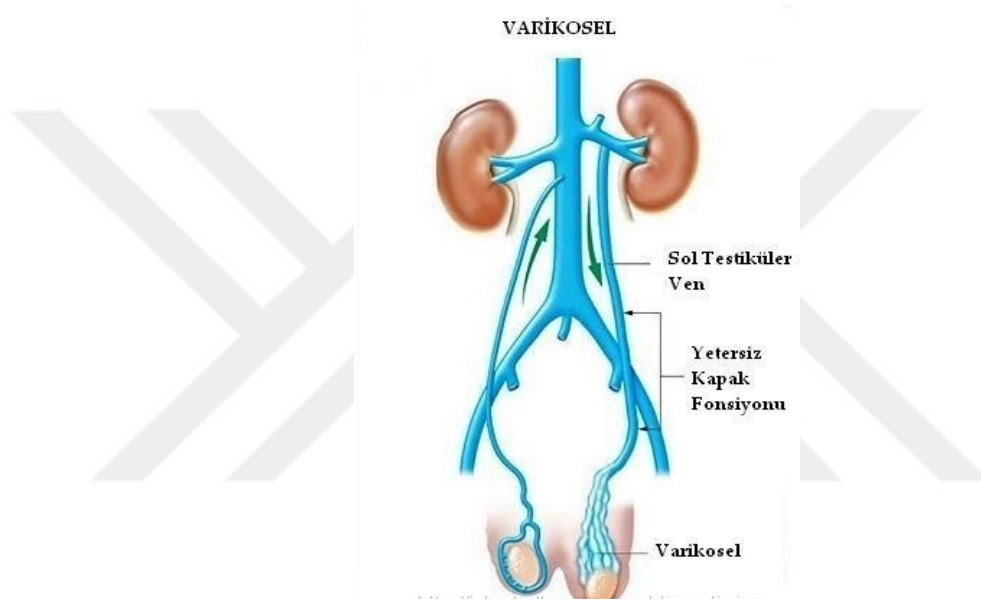
Sol testiköler ven sol renal vene dik açı ile bağlanırken, sağ testiköler ven inferior vena kava (İVK)' ya oblik olarak bağlanmaktadır. Ayrıca sol spermatik venin İVK' ya bağlantısı sağa göre 8-10 cm daha kranial pozisyondadır. Bunların sonucunda ise sol testiköler vende 8-10 cm H₂O daha fazla basınç oluşmaktadır. Buna bağlı olarak sol tarafta dilatasyon ve tortüyözite meydana gelmektedir (58). (şekil 8)

2.4.1.2. Venöz Reflü

Bu teoride ise internal spermatik venlerdeki kapakçıkların yokluğu veya yetersizliği ya da venöz kollateral varlığı nedeni ile gonadal venöz sisteme venöz kanın geri dönüş yapmasıdır (58) (şekil 8). Yapılan araştırmada varikozeli olan erkeklerde sol testiköler ven ile renal ven bağlantısında kapakçık sisteminin bulunmadığı gösterilmiştir (59).

2.4.1.3. Testiküler Venin Kısmi Tıkanıklığı (Nutcracker fenomeni)

Diğer faktörlere göre daha nadir bir patolojidir. Sol renal venin süperior mezenterik arter ile aorta arasında sıkışması sonucu sol testiküler venede basınç artışı meydana gelmesi ve buna bağlı olarak dilatasyon gelişmesidir (Proksimal, Klasik tip). Diğer tipinde ise sol common iliak arterin basısına bağlı olarak sol common iliak venin basıya uğraması durumudur (Distal tip)(58).



Şekil 8. Varikozel etiolojisinde rol oynayan faktörlerin şematik gösterimi

2.4.2. Varikozel Fizyopatolojisi

Yapılan çalışmalarda varikozelin spermatogenezisi etkilediği (sperm sayısı ve motilitesinde azalma), Leydig hücre fonksiyonlarını azalttığı ve testiküler hacimde azalmaya yol açtığı kesin bir şekilde ortaya konulmuştur (60). Varikozel fizyopatolojisinde birçok neden rol almaktadır.

2.4.2.1. Testiküler Kan Akımı

Varikoselin vasküler bir olay olması, fizyopatolojisinin aydınlatılması amacı ile damarlara yönelik birçok çalışma yapılmasına yol açmıştır. Deneysel hayvan modellerinde, varikosel ve testiküler kan akımı değişiklikleri konusunda birbirleri ile çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Turner ve arkadaşları tek taraflı varikosel varlığında her iki testiste de kan akımı artışı gösterirken (61), erişkin ratlarda aynı bulguları saptayan ve varikoselektomi sonrası uzun ve kısa dönemlerde kan akımının normale döndüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (62). Tek taraflı varikoselin neden iki taraflı etki yaptığı henüz tam olarak anlaşılmasına rağmen, nöral veya hormonal faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Ancak Hurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sol varikosel varlığında sol testisin çıkarılmasına rağmen sağdaki kan akımının halen yüksek olmasının, hormonal sinyaller ile açıklanamayacağını bildirmektedirler (62). Bunlara karşın, sol renal venin parsiyel ligasyonu ile oluşturulan deneysel varikosel modelinde kan akımının azaldığını gösteren çalışmada bulunmaktadır (63). Renkli Doppler ultrasonografi çalışmalarında varikoseli olmayan kontrollere göre varikoseli olanlarda kan akımında anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir (64).

2.4.2.2. Testis- İnterstisyel sıvı ilişkisi

Testiküler interstisyel sıvı; testiküler hücreler ve dolaşım arasında endokrin etkileşimi ve hücreler arasındaki parakrin mekanizmaları düzenler. Bu sıvının oluşumu testiküler kapillerlerdeki kan akımı ve geçirgenliği tarafından belirlenir. Varikosele bağlı testiküler vende oluşan basınç artışı, testiküler kapillerlerde değişikliğe dolayısıyla testiküler interstisyel sıvı oluşumunda değişikliğe yol açar (57). Seminifer tübül ve interstisyel dokuları saran ve fonksiyonları ile ilişkili olan bu sıvı testis işlevinde önemli rol oynamaktadır.

2.4.2.3. Hipertermi

Varikosele bağlı olarak gelişen testiküle işlev değişikliği için en yaygın kabul gören mekanizmadır. Skrotal ısıyı 2 termoregülatör sistem düzenlemektedir.

- a- **Skrotumun kendisi:** Skrotum cildi incedir ve subkütan yağ bulunmaz ve dartos kası tarafından kontrol edilen yüzey alanı değişken olarak kalır.
- b- **Countercurrent ısı sistemi:** İlk kez 1959 yılında tanımlanmıştır (65). Spermatik kord içerisindeki pampiniform pleksus, arteriyel ve venöz kan arasında 'countercurrent' ısı değişim sistemini sağlamaktadır. Bu sayede testise girecek olan spermatik arter kanının ısısı pampiniform pleksustaki düşük ısılı kan tarafından soğutulmakta ve testisin düşük ısısı sağlanmaktadır (66).

Yukarıdaki mekanizmalar ile varikoselli hastalarda testiküler ısı artar ve durum spermatogezisi olumsuz etkiler. Normalde skrotum ısısı, vücut ısısından daha düşüktür. Varikoseli olan hastalarda intraskrotal ısının varikoseli olmayanlara göre 0,6-0,8 °C, intratestiküler ısısında 0,78 °C daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca skrotum yüzey ısı ölçümlerinde de varikoseli olan hastalarda ortalama 33 °C iken kontrol grubunda 35-36 °C ölçüldüğü belirtilmiştir (67).

Artmış intratestiküler ısının hangi mekanizma ile spermatogenezisi etkilediğı tam olarak bilinmemekle birlikte; fosforilaz aktivitesinde artışa yol açarak hücre içi glikojen depolarını tüketerek testiküler parankimal hasar ve seminifer tübül ve leydig hücre düzeyinde nükleer DNA ve RNA bağlayıcı proteinlerde direkt termal hasar sonucu geliştiğı düşünülmektedir.

2.4.2.4. Venöz Basınç

Varikosel nedeniyle oluşan venöz staz, kan akımının azalmasına sebep olur. İntratestiküler hipoksiye yol açarak metabolizmada etkilenmeye ve spermatogenezisde bozulmaya yol açmaktadır (57, 68).

2.4.2.5. Renal-Adrenal Reflü

Erkeklerin yaklaşık %50' sinde sol spermatik vende retrograd akımın olduğu bilinmektedir (69). Varikoseli olan hastalarda böbrek ve adrenallerden katekolaminler, prostaglandin E ve F gibi metabolitlerin reflüsü olabilmektedir. Bu metabolitler countercurrent sistemi ile arteriyal sisteme geçerek intratestiküler arterlerde vazokonstriksiyona sekonder hipoksiye ve buna bağlı olarak spermatogenezis üzerine olumsuz etki göstermektedir.

2.4.2.6. Oksidatif Stres

Normal sağlıklı bireylerde seminal sıvı, aşırı reaktif oksijen türlerini (ROT) nötralize edebilen antioksidanlar içerir. Ancak patolojik seviyelerde ROT üretimi antioksidan seviyeyi aşan artmış oksidatif strese neden olur (70-73). ROT sperm üretimini, motilitesini veya sperm-oosit birleşmesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (74, 75). Ayrıca sperm DNA hasarına yol açabilmektedir. Bu nedenlerle ROT erkek fertilitesi üzerine etkilidir. Varikoseli olan hastalarda, olmayan hastalara göre ROT seviyeleri yüksek tespit edilmiştir (75).

Ayrıca hormonal disfonksiyon, otoimmünite, akrozom reaksiyonu gibi nedenler varikosel fizyopatolojisinde rol oynamaktadır.

2.4.3. Varikoselde histolojik değişiklikler

İnsanlarda testiküler dokudaki histolojik değişiklikler varikosele için patognomonik değildir. Yapılan çalışmalarla varikosele bağlı gelişen testiküler histolojik değişiklikler; leydig hücre hiperplazisi, her bir túbülde sertoli hücre sayısında azalma, spermatogenik arrest ve germinal epiteldeki yapısal değişikliklerdir. Ayrıca seminifer túbül bazal membranında kalınlaşma olduğu da tespit edilmiştir (76). Yapılan bir çalışmada dilate venlerde düz kas lif sayısının ve damar duvar kalınlığının arttığı ve normalde varolan sirküler tabakaya ilave olarak longitudinal bir tabakanın daha olduğu gösterilmiştir (77).

2.4.4. Varikosele Tedavisi

Varikosele tedavisinde altın standart tedavi yöntemi açık cerrahidir. Açık cerrahi; yüksek inguinal, inguinal, subinguinal ve skrotal yaklaşımlarla yapılabilir. Alternatif tedavi yöntemleri arasında perkütan embolizasyon ve laparoskopik cerrahi sayılabilir (78). Varikosele tedavisinde amaç testiküler arteri, lenf damarlarını, vas deferens ve damarlarını koruyarak tüm internal ve eksternal spermatic ven damarlarını bağlamaktır. Ameliyat sonrası testiküler venöz drenaj vas deferensin venleri aracılığı ile olur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Androloji Polikliniğine 2009-2014 yılları arasında infertilite nedeni ile başvuran, yapılan tetkiklerde NOA ve klinik varikozel tespit edilen ve çalışma kriterlerine uygun olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Androloji Polikliniğinde ayrıntılı anamnez, fizik muayene (testis boyutları ve varikozel muayenesi içeren), semen analizi, hormon analizini içeren infertilite muayenesi olması
- Eşlerinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları- Doğum Polikliniği tarafından jinekolojik değerlendirme (bifazik bazal vücut ısısı, luteal fazdaki progesteron değerlendirmesi, hematolojik ve biyokimyasal testler, hormon profili, over ve uterusun ultrason ile değerlendirilmesi, tubal değerlendirme için histerosalpingogram) yapılmış olması
- En az 3 en fazla 7 gün cinsel perhiz sonrası en az 15 gün ara ile iki kez tekrarlanmış semen analizlerinde NOA tespit edilmiş olması
- Yapılan fizik muayenede tek taraflı veya çift taraflı varikozel tespit edilmesi

3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

- Genital sistemde sperm iletimini engelleyen obstrüksiyonu olanlar
- Genetik incelemede Y kromozom delesyonu veya karyotip analizi anormal saptanan hastalar
- Testis histolojisini etkileyebilecek sistemik hastalığı ve/veya geçirilmiş cerrahisi olanlar
- Serum Total testosteron seviyesi düşük hastalar

3.3. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan çalışma ile ilgili aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden 45 hastaya inguinal varikoselektomi (Ivanisevic) operasyonu yapıldı. Varikoselektomi operasyonu sırasında biyopsi alınması amacı ile skrotum orta hatta 5 mm insizyon yapıldı. Otomatik yaylı biyopsi tabancası ve 18G x 20 cm biyopsi iğnesi kullanılarak tru-cut yöntemi ile her iki testisten 3' er adet (üst, orta, alt pol) biyopsi alındı. Biyopsi materyalleri % 10 formalinde tespit edildikten sonra rutin takiplerden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5 mikron kalınlığında kesitler, Hematoksilen Eozin ile boyanarak mikroskopik inceleme yapıldı (preoperatif histoloji).

Varikoselektomi operasyonu sonrası en erken 3. ayda semen analizi tekrarı yapılan hastalar ICSI amacı ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezine yönlendirildi.

Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezine 21 hasta başvurdu. Bu hastaların hepsine mikro-TESE yöntemi ile sperm aranması işlemi uygulandı. İşlemin tamamlanmasının ardından sonucuna (motil sperm bulunması) bakılmaksızın hastaların her iki testisinden histolojik değerlendirme için örnekler alındı. Örnekler, % 10 formalinde tespit edildikten sonra rutin takiplerden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5 mikron kalınlığında kesitler, Hematoksilen Eozin ile boyanarak mikroskopik inceleme yapıldı (postoperatif histoloji).

Histopatolojik değerlendirmeler tek bir patalog tarafından yapıldı. Varikoselektomi öncesi ve sonrası materyaller her olguda, enine geçen on seminifer tübül kesiti için germ hücre varlığına göre, testis biyopsisi skorlama sistemi (Johnsen skorlaması) (Tablo 6) kullanılarak skorlandı. Bu skor toplamları seminifer tübül sayısına bölünerek ortalama Johnsen skoru (JS) elde edildi. En yüksek JS kaydedildi. Bunun yanında testis dokusu histopatolojik sınıflaması yapıldı (Tablo 7).

Tablo 6. Johnsen Skorlama Sistemi.

| |
|--|
| 10. Çok sıralı, bol spermatozoa ve santralde açık lümen içeren tübüluslar |
| 9. Germinal epitelde çok sıralı, ancak disorganize görünüm |
| 8. Germinal epitel çok sıralı, ancak lümeninde 10' dan az sayıda spermatozoa |
| 7. Bol spermatid mevcut, ancak spermatozoa yok |
| 6. Spermatozoa yok, 10' dan az spermatid mevcut |
| 5. Spermatozoa veya spermatid yok, ancak spermatositler var |
| 4. Spermatozoa veya spermatid yok, 5' ten az spermatosit var |
| 3. Var olan tek germ hücreleri spermatogonyumlar |
| 2. Germ hücreleri yok, yalnızca Sertoli hücreleri görülüyor |
| 1. Seminifer tübüluslarda hücre yok |

Tablo 7. Histopatolojik sınıflama ve Johnsen skor karşılıkları

| Histopatolojik Sınıflama | Johnsen Skor karşılığı |
|--|-------------------------------|
| Normal Spermatogenez (NS) | JS 10-9 |
| Hipospematogenez (HS) | JS 8 |
| Fokal spermatogenez ile birlikte olan SCO paterni (FS+SCO) | |
| Spermatid aşamasında maturasyon aresti (Geç) (GMA) | JS 7-6 |
| Spermatosit aşamasında maturasyon aresti (Erken) (EMA) | JS 5-4-3 |
| SCO paterni (SCO) | JS 2 |
| Tubular Hyalinizasyon (TH) | JS 1 |

Çalışmada klinik başarı postoperatif semen analizi veya mikro-TESE işleminde motil sperm elde edilmesi olarak kabul edildi. Histopatolojik başarı ise sadece mikro-TESE uygulanan hastalar üzerinden alt grup analiz yapılarak, preoperatif ve postoperatif incelemedeki JS ortalamasında veya en yüksek JS ortalamasında artış olması olarak kabul edildi. Bunların yanında sonuçlar üzerine, klinik varikosel derecesinin, variköz venin USG ile ölçülen çapının (3 mm üzerinde olması) ve pampiniform pleksusta reflü varlığının, serum FSH seviyelerinin ve testisin histopatolojik paterninin etkileri araştırıldı.

Hastaların serum FSH değerleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında immunassay yöntemi kullanılarak ölçüm yapıldı. Serum FSH normal aralığı 1,27-19,26 mIU/mL olarak alındı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı. Bunun yanında sürekli değişkenler için parametrik test varsayımları sağlandığında (Parametrik test) paired t testi, sağlanmadığında (nonparametrik test) Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı. Değişkenler arasında anlamlı korelasyon değerlendirmek amacıyla tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR:

Kırkbeş erkek hasta çalışma için değerlendirildi. Altı hasta operasyon öncesi alınan tru-cut biyopsinin histopatolojik değerlendirmesinde testis dokusuna rastlanmaması (yalnızca skrotum cildi veya tunuka albuginea saptanması) nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan mikro-TESE operasyonu uygulanan ve varikoselektomi öncesi ve sonrası histopatolojik değerlendirmesi bulunan 21 hasta altgrup analizi ile değerlendirildi.

Hastaların ortalama yaşı 31, 59 (23-46) idi. Tüm hastalarda NOA ve klinik varikosel (çift taraflı 21 (% 53,8), sol taraflı 18 (% 46,2)) mevcuttu. Hastaların hepsinin skrotal doppler USG ölçümleri vardı. Muayenede tespit edilen varikosel derecesi, USG' de reflü varlığı ve ölçülen venöz çapa göre dağılımı Tablo 8' de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hastaların klinik varikosel derecesi, venöz reflü varlığı ve venöz çap durumuna göre dağılımı.

| | | Genel (n=39) | | Altgrup (n=21) | |
|--------------------|--------------|--------------|------|----------------|------|
| | | n | % | n | % |
| Varikosel | Sol | 21 | 53,8 | 10 | 47,6 |
| | Çift taraflı | 18 | 46,2 | 11 | 52,4 |
| | | | | | |
| Venöz reflü | var | 24 | 61,5 | 10 | 47,6 |
| | yok | 15 | 38,5 | 11 | 52,4 |
| | | | | | |
| Ven çapı (mm) | <3 | 11 | 28,2 | 5 | 23,8 |
| | ≥3 | 28 | 71,8 | 16 | 76,2 |
| | | | | | |
| Varikosel derecesi | 1 | 9 | 23,1 | 4 | 19 |
| | 2 | 18 | 46,2 | 12 | 57,1 |
| | 3 | 12 | 30,8 | 5 | 23,8 |

Serum FSH değeri ortalaması 18,1 (0,45-62,7) mIU/mL idi. Hastaların 1 (%2,6) 'inde serum FSH değeri normalin altında, 23 (%59) 'ünde normal aralıkta ve 15 (%38,4) 'inde ise normal değerin üstünde saptandı.

4.1. Preoperatif histopatolojik değerlendirme

Tüm hastaların preoperatif histopatolojik incelemesinde JS ortalaması 3,44 (1,2-10), en yüksek JS ortalaması ise 4,3 (2-10) olarak saptandı. Preoperatif histolojik bulgular ve hasta sayılarına göre dağılımı Tablo 9' da özetlenmiştir. En sık preoperatif histopatolojik bulgu SCO (%64,1) olarak saptandı. Bunun yanında 3 hastada da (%7,7) normal spermatogenez saptandı.

Tablo 9. Preoperatif histolojik bulgular ve hasta sayılarına göre dağılımı.

| Histolojik Sınıf | n | % |
|-------------------------|----------|----------|
| NS | 3 | 7,7 |
| HS | 3 | 7,7 |
| FS+SCO | 4 | 10,3 |
| GMA | 2 | 5,1 |
| EMA | 2 | 5,1 |
| SCO | 25 | 64,1 |

4.2. Klinik Başarı

Hastaların klinik başarı durumları Tablo 10' da özetlenmiştir. 1 hastada hem postoperatif spermiyogram analizinde hem de mikro-TESE' de motil sperm saptandı. Hastaların % 46,2 (18/39)' sinde klinik başarı elde edildi. Klinik başarının histolojik sınıflamaya göre dağılımları ise Tablo 11' de özetlendi. Buna göre varikoselektomi öncesi NS ve HS olan tüm hastaların yanısıra SCO tespit edilen 7 hastada ve EMA tespit edilen 1 hasta da motil sperm tespit edildi.

Tablo 10. Hastaların klinik başarı parametrelerine göre dağılımı.

| Motil Sperm | Ejakülat | | TESE | | Klinik başarı | |
|--------------------|-----------------|----------|-------------|----------|----------------------|----------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Var | 8 | 20,5 | 11 | 52,4 | 18 | 46,2 |
| Yok | 31 | 79,5 | 10 | 47,6 | 21 | 53,8 |
| Toplam | 39 | 100 | 21 | 100 | 39 | 100 |

Tablo 11. Klinik başarının preoperatif histolojik sınıflandırmaya göre dağılımı

| | NS | HS | FS+SCO | GMA | EMA | SCO | Toplam |
|--|-----------|-----------|---------------|------------|------------|------------|---------------|
| Preoperatif histoloji (n) | 3 | 3 | 4 | 2 | 2 | 25 | 39 |
| Klinik başarı elde edilen hasta (n) | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 7 | 18 |
| Klinik başarı oranı (%) | 100 | 100 | 50 | 100 | 50 | 28 | 46,2 |

Serum FSH, variköz ven çapı ve venöz reflü varlığı ve varikösel derecesinin klinik başarı üzerine etkisi tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 12). Preoperatif venöz reflü olması ile klinik başarı arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p= 0,010$). Buna karşın diğer parametrelerde anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Serum FSH, varikozel derece, venöz çap, reflünün klinik başarı üzerine etkisinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

| | OR (CI) | p |
|-------------------------|-------------------|--------------|
| Serum FSH | 3,85 (0,94-15,65) | 0,060 |
| Varikozel derece | 0,29 (0,07-1,238) | 0,094 |
| Ven apı | 0,96 (0,23-3,89) | 0,950 |
| Venöz reflü | 6,68 (1,57-28,29) | 0,010 |

4.3. Histopatolojik Başarı

Histopatolojik başarı sadece altgrup analizi yapılan hastalar üzerinde değerlendirildi. Olguların varikoselektomi operasyonu ile mikro-TESE işleminde geçen ortalama süre 16,1 (3-45) ay idi. Ortalama yaş 31,95 (23-46) idi. 10 (% 47,6) hastada iki taraflı, 11 (% 52,4) hastada ise sol taraflı varikozel mevcuttu. Serum FSH değeri ortalaması 23,39 (0,45-62,7) mIU/mL idi. FSH değeri, olguların 9 (% 42,9) ‘ unda normal aralıkta iken 12 (% 57,1) ‘ sinde ise normal değerin üzerinde saptandı.

Hastaların preoperatif ve postoperatif histopatolojik sınıflara göre dağılımı Tablo 13’ de özetlendi. Bu hastaların preoperatif ve postoperatif JS ve en yüksek JS ortalamaları ile bunların karşılaştırılması Tablo 14’ te verildi. Varikoselektomi operasyonu sonrası hem ortalama JS hem de en yüksek JS’ unda anlamlı düzeyde artış saptandı ve hastaların % 52,4 (11/21)’ ünde histopatolojik başarı elde edildi.

Tablo 13. Preoperatif ve postoperatif histolojik sınıflandırmaya göre hastaların dağılımı.

| | Preoperatif | | Postoperatif | |
|---------------|-------------|------|--------------|------|
| | n | % | n | % |
| NS | 2 | 9,5 | 2 | 9,5 |
| HS | 2 | 9,5 | 2 | 9,5 |
| FS+SCO | 2 | 9,5 | 5 | 23,8 |
| GMA | 0 | 0 | 2 | 9,5 |
| EMA | 1 | 4,8 | 1 | 4,8 |
| SCO | 14 | 66,7 | 9 | 42,9 |

Tablo 14. Preoperatif ve postoperatif JS ve en yüksek JS ortalamalarının karşılaştırılması

| | Preopratif | Postoperatif | p |
|------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| Ortalama JS | 3,34 (1,4-10) | 4,28 (1,4-10) | 0,003 |
| Ortalama en yüksek JS | 4,14 (2-10) | 5,87 (2-10) | 0,011 |

Serum FSH, variköz ven çapı, venöz reflü varlığı ve varikösel derecesinin histolojik başarı üzerine etkisi tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 15). Preoperatif venöz reflü olması ile histolojik başarı arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p= 0,010$). Buna karşın diğer parametrelerde anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Serum FSH, varikozel derece venöz çap ve reflünün histolojik başarı üzerine etkisinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

| | OR (CI) | p |
|-------------------------|------------------|--------------|
| Serum FSH | 7 (0,96-50,56) | 0,054 |
| Varikozel derece | 0,66 (0,08-5,12) | 0,690 |
| Ven apı | 1,5 (0,19-11,53) | 0,069 |
| Venöz reflü | 18 (2,03-159,09) | 0,009 |

5. TARTIŞMA

Varikosel erkek infertilitesinin en sık tedavi edilebilir sebebidir. İlk olarak 1952 yılında Tulloch tarafından semen analizinde NOA ve muayenede iki taraflı varikosel tespit edilen hastaya varikosektomi operasyonu yapılmıştır (79). Sonrasında spontan gebelik elde edilmesinin ardından varikosel patofizyolojisi ve varikosektominin klinik etkinliği üzerine ürologlar tarafından oldukça fazla sayıda araştırma yapılmıştır.

Varikoselin infertilite üzerine etki mekanizması açık olmasa da yapılan çalışmalarda testislerde ısı artışı, adrenal hormon ve gonadotropik metabolit reflüsü, testis kan akımında değişim, antisperm antikor oluşumu, HHG akstaki değişiklikler ve oksidatif stres gibi patofizyolojik etkilerle spermatogenezisi azalttığı bilinmektedir (80-87).

Klinik varikoseli olan hastalarda oligospermiden azospermiye kadar geniş bir spektrumda histolojik değişiklikler gözlenir. Azospermi, genel erkek popülasyonunda % 1, infertil erkeklerde % 10 oranında saptanırken varikoseli olan erkeklerin % 4,3-13,3' ünde saptanmaktadır (88). Tüm azospermik erkeklerin ise % 5' inde varikosel bulunmaktadır (89). Buna karşın NOA ve varikoseli mevcut olgularda varikosektominin yeri tartışmalıdır.

NOA hastalarında varikosektominin yeri ile ilgili ilk çalışma 1976 yılında Mehan ve ark. tarafından yapılmıştır (90). İkisinde varikosel saptanan 10 azospermik hastaya internal spermatik ven ligasyonu uygulanmış ve 2 olguda spontan gebelik elde edildiği bildirmiştir. Mehan ve ark bu sonuçlar ile azospermik hastalarda varikosel olmasına bakılmaksızın internal spermatik ven ligasyonu yapılması gerektiğini ileri sürmüştür (90). 1979 yılında Czaplicki ve ark tarafından ise varikoseli olan NOA hastalarında varikosektominin etkinliği araştırılmıştır (88). Bu çalışmada varikosektomi yapılan 33 NOA olgusunun 12 (%34)' sinde 2-14 ay sonrası ejakülatında sperm bulunduğunu ve bu olguların 3 tanesinin eşinde toplam 4 gebelik elde edildiğini belirtmişlerdir. Matthews ve ark tarafından yayınlanan çalışmada 22 NOA olgusuna mikrovarikosektomi uygulanmış ve 12 (%55) olguda ejakülatta motil sperm saptanmıştır. Bu olguların 3 (%15) ' ünün eşinde spontan gebelik geliştiğini

bildirmişler ve NOA olgularında varikoselektomi yapılmasını önermişlerdir (91). Kim ve ark ise varikoselektomi sonrası ortalama 24 ay takip sonucunda 28 NOA hastanın 12 (%43)' sinde ejakülatta sperm saptamıştır. Bu hastaların 2' sinde yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde edildiği bildirmiştir (92). Kadıoğlu ve ark yaptığı çalışmada 24 pellet (-) olguya varikoselektomi yapılmış ve bu olguların 5 (%21)' inde ejakülatta sperm saptamışlardır. Bu hastaların hiç birinde spontan gebelik elde edilmemiştir (93). Pasqualotto ve ark. 2003 yılında yayınladıkları çalışmada 15 NOA olgusuna mikrovarikoselektomi uygulamışlar ve 7 (% 47) olguda ejakülatta sperm saptandığını, 6 ay sonra yapılan semen analizlerinde ise bu 7 olgunun 6' sında tekrar azoospermi geliştiğini ve 1 olgunun eşinde spontan gebelik geliştiğini belirtmişlerdir (94). 2004 yılında Schlegel ve ark yayınlamış oldukları çalışmada 31 NOA hastanın varikoselektomi sonrası 7 (% 22)' sinde ejakülatta sperm tespit edilmiş ancak hiçbir hastanın eşinde spontan gebelik gelişmediğini belirtmişlerdir (95). Aynı yıl yayınlanan başka bir çalışmada 8 NOA olgusuna varikoselektomi uygulanmış ancak 24 aylık takipte hiçbir olgunun ejakülatta sperm tespit edilmediğini bildirmiştir (96). 2010 yılında Lipshultz son 20 yıllık dönemdeki NOA hastalarına varikoselektomi yapılması ile ilgili çalışmaları bir metaanaliz ile değerlendirmiştir. İncelenen 11 çalışmada toplam 233 hasta değerlendirilmiştir. 91 (%39,1) hastanın ejakülatta motil sperm saptanmış ancak bu hastaların 11 (% 4,6)' inde 2-6 aylık takipte semen analizlerinde azoospermi geliştiğini raporlanmıştır. 14 (% 6) hastanın eşinde ise spontan gebelik elde edilmiştir (97). Çalışmamızda ise ejakülatta motil sperm tespit etme oranımız % 20,5 (8/39) idi. Bu oran metaanalizde yayınlanan sonuca göre düşük tespit edilmiştir. Metaanalizde tüm hastalar arasında SCO oranı %28,2 iken çalışmamızda bu oran % 64,1 idi. Bu dağılım farkı çalışmamızdaki başarının düşük olmasını açıklayabilmektedir.

Çalışmamızda mikro-TESE uygulanan 21 hastanın 11 (% 52,4)' inde motil sperm saptandı. Literatürde NOA hastalarda varikosel tamiri ile TESE sonuçlarının değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Schlegel ve ark, NOA ve varikoseli olan hastaların retrospektif incelemelerinde varikoselektomi yapılan (n=68) ve yapılamayan (n=70) gruplar arasında TESE' de motil sperm saptanma oranını aynı (%60) bulmuşlardır (95). Ancak bu çalışmada subklinik varikoseli olan hastalarda tedavi grubuna alınmıştır. Buna karşın subklinik varikosel tamirinin yararlı olmadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (98, 99). Bu durum her iki grupta da TESE ile motil

sperm elde etme oranlarının aynı olmasının bir açıklaması olabilir. İnci ve ark ile Haydardedeoğlu ve ark, yayınladıkları 2 farklı çalışmada varikosektomi yapılan gruplarda TESE ile motil sperm elde etme oranlarının anlamlı yüksek olduğunu [(% 53- % 30, p= 0,036), (% 60,8- 38,4, p= 0,010)] ileri sürmüşlerdir (100, 101). 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada ise NOA ve varikoseli olan hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Hastaların bir kısmına varikosektomiden 3 ay sonra mikro-TESE uygulanırken, diğerlerine varikosektomi operasyonu ile eş zamanlı mikro-TESE uygulanmıştır. Varikosektomi sonrasında TESE’ de sperm elde etme oranı % 57,8 saptanırken, eş zamanlı yapılan TESE’ de ise % 27 olarak tespit edilmiştir (p=0,05) (102).

Çalışmalarda NOA olgularında varikosektominin başarısını etkileyebilecek faktörler de değerlendirilmiştir. Serum FSH seviyesinin NOA hastalarında varikosektomi sonrası başarıya etkisinin incelendiği bir metaanalizde, serum FSH seviyesi 10 mIU/ml altında olanlarda motil sperm bulunma oranı % 25 iken, 10 mIU/ml üstünde olanlarda bu oran % 21 (p =0,79) olarak saptanmıştır. Otörler, serum FSH seviyesi ile başarı arasında ilişki olmadığını belirtmiştir (97). Çalışmamızda da benzer şekilde serum FSH seviyesi ile klinik (p=0,060) veya histolojik (p=0,054) başarı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Varikozel derecesine göre elde edilen başarının değerlendirildiği bir çalışmada ise varikozel derecesi 1, 2 ve 3 olan hastalarda elde edilen başarı oranları sırası ile % 0, % 22, % 40 saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p = 0,07) (97). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak varikozel derecesi ile klinik (p=0,094) ve histopatolojik (p=0,690) başarı arasında ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda ayrıca venöz çapın klinik (p=0,950) veya histolojik (p=0,069) başarıyı etkilemediği ancak venöz reflü varlığının her iki başarıyı da (p=0,01) artırdığı saptanmıştır. Literatürde varikosektomi yapılan NOA hastalarında ven çapı veya venöz reflünün başarıya etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Ancak varikosektomi ile ilgili yapılan bir çok çalışmada ven çapı > 2,5 mm ve venöz reflü varlığında sperm parametrelerinde iyileşmenin daha iyi olduğu belirtilmektedir (103, 104).

Yayınlanan birçok çalışmada NOA olgularında varikosektomi sonrası ejakülat veya TESE’ de motil sperm elde edilmesini etkileyen en önemli faktörün testis histolojisi olduğu belirtilmektedir. Testis biyopsisi ile SCO saptanan hastalarda sperm

elde etme oranı % 0- 40 arasında, maturasyon aresti (MA) tanılı hastalarda % 21-100, HS tanılılarda ise %22-100 arasında değişmektedir (97). Sekiz araştırma ve 156 olguyu içeren bir metaanalizde (97) testis biyopsisi ile SCO tanısı konulan 44 hastanın 5 (%11)' inde postoperatif sperm tespit edildiği belirtilmiştir. Bu oran HS tanısı olanlarda % 55 (30/55), GMA' de % 46 (11/24), EMA' da % 0 (0/11) olarak bulunmuştur. Yapılan analizde ise SCO tanılı hastalar ile HS ve MA tanılı hastalar karşılaştırılmış ve SCO ile motil sperm bulma oranı her ikisinden istatistiksel anlamlı oranda ($p<0,001$) düşük saptanmıştır. Bunun yanında HS ile MA arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,26$). MA tanılı hastalar erken ve geç gruplarda incelendiğinde ise GMA olgularında EMA' ya göre başarı anlamlı oranda ($p=0,007$) yüksek saptanmıştır. Yayınlanan bazı çalışmalarda ise testis biyopsisi ile elde edilen histolojik tanının varikozel sonucunu öngörmeye belirleyici olmadığı ileri sürülmüştür (95, 96, 105). Çalışmamızda ise NS, HS, GMA tanılı olgularda % 100, FS+SCO ve EMA' da % 50, SCO' da ise % 28 klinik başarı elde edilmiştir.

Varikozelin testiste birçok histopatolojik değişikliğe yol açtığı bilinmektedir. Bu değişikliklerden birisi de JS ortalamasında azalmaya yol açmasıdır. 2010 yılında yayınlanan hayvan modelli bir çalışmada 25 rat 3 gruba ayrılmış. Birinci grupta internal spermatik venin sol renal vene bağlantı noktasının medialinde, ikinci grupta ise lateralinde sol renal vende parsiyel obstrüksiyon oluşturulmuştur. Üçüncü grup ise kontrol olarak ayrılmıştır. 8 hafta sonrasında bilateral orşiektomi yapılarak histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Birinci grupta JS ortalaması her iki testiste de azalmış (Sol: $8,1\pm 0,35$, Sağ: $8,7\pm 0,47$) diğer gruplarda ise normal (JS: 10) olarak değerlendirilmiştir. Bunun yanında birinci grubun JS' nun diğer gruplara göre anlamlı oranda düşük olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (106). Yakın zamanda yayınlanan başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (107). Varikozektomi sonrası histopatolojik değişikliklerin değerlendirildiği çalışmalarda ise operasyon sonrası JS ortalaması ve en yüksek JS' da anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (108, 109). Bilgilerimiz dahilinde azospermik hastalarda varikozektomi öncesi ve sonrası histopatolojik karşılaştırma yapılan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda preoperatif JS ortalaması 3,34 iken postoperatif bu oran 4,28' e yükselmektedir ($p=0,003$). Ayrıca en yüksek JS ortalamasında da istatistiksel anlamlı artış tespit edilmiştir ($p=0,011$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Varikosel erkek infertilitesinin düzeltilebilir en sık sebebidir. Yapılan çalışmalarda NOA ve varikoseli bulunan hastalarda varikosektomi klinik olarak etkin ve birçok otör tarafından yapılması önerilmesine rağmen bazı otörler ise hem zaman hem de maliyet açısından kayıp olarak değerlendirdikleri için varikosektomi önermemekte ve bu hastalara doğrudan mikro-TESE ve ICSI önermektedirler.

Çalışma bulgularımıza göre histopatolojik değerlendirmede NOA ve klinik varikoseli olan olgularda varikosektomi spermatogeneziste iyileşme sağlamaktadır. Ayrıca klinik değerlendirmede ise hem semen incelemelerinde hem de mikro-TESE' de motil sperm elde etme oranını artırdığını göstermektedir. Bu başarı üzerine ise yalnızca venöz reflünün etkisi bulunmaktadır.

Bulgularımız ışığında NOA ve varikoseli olan hastalarda varikosektomi operasyonu başarıyı artırmakta ve yapılması önerilmektedir.

Ancak bu çalışmada kontrol grubu olmaması ve hasta uyumsuzluğu nedeni ile asıl başarı olan çocuk sahibi olma oranını içermemesi nedeniyle iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: NOA ve varikoseli bulunan hastalarda varikosektomi etkinliğini klinik ve histopatolojik veriler ile değerlendirmeyi ve bu sonuç üzerine etkili olabilecek faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: İnfertilite nedeni ile 2009-2014 yılları arasında başvuran, yapılan tetkiklerde nonobstrüktif azoospermi ve fizik muayenede varikosel tespit edilen ve çalışma kriterlerine uygun olan 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastadan varikosektomi operasyonu sırasında her testisten 3 adet toplam 6 adet tru-cut yöntemi ile testis biyopsisi elde edildi. Postoperatif 3. ayda semen incelemesi yapıldı. Bu hastalardan 21' ine mikro-TESE uygulandı. Bu işlem sırasında da histopatolojik inceleme için biyopsi materyali alındı. Klinik başarı olarak postoperatif semen analizinde veya mikro-TESE' de motil sperm elde edilmesi, histolojik başarı olarak da ortalama Johnsen skoru (JS) veya en yüksek JS' unda artış olması olarak kabul edildi. Ayrıca bu başarılar üzerine serum FSH, varikosel derece, venöz çap ve venöz reflü varlığının etkisi incelendi.

Bulgular: Hastaların %20,5 (8/39)' inde ejakülatta, %52,4 (11/21)' ünde ise mikro-TESE' de motil sperm tespit edildi. Klinik başarı %46 (8/39) hastada elde edildi. Bu başarı üzerine serum FSH, varikosel derece ve venöz çapın etkisi yokken venöz reflü varlığının başarıyı artırdığı (p= 0,010) saptandı. Histopatolojik incelemede ise ortalama JS preoperatif 3,34 (1,4-10) postoperatif 4,28 (1,4-10) saptandı. En yüksek JS ortalaması ise sırası ile 4,14 (2-10), 5,87 (2-10) bulundu. Her iki parametrede istatistiksel anlamlı başarı sağlandığı tespit edildi. Genelde ise olguların % 52,4 (11/21)' ünde histolojik başarı elde edildi. Klinik başarıda olduğu gibi histolojik başarı üzerine de yalnızca venöz reflü varlığı anlamlı oranda (p=0,009) etki ettiği saptandı.

Sonuç: NOA ve varikoseli olan olgularda varikosektomi spermatogenezde iyileşme sağlamaktadır. Ayrıca motil sperm elde etme oranını artırdığını göstermektedir. Bu başarılar üzerine ise yalnızca venöz reflünün etkisi bulunmaktadır. NOA ve varikoseli bulunan hastalara varikosektomi başarıyı artırmakta ve yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nonobstrüktif Azoospermi, Varikosel, Varikosektomi

8. ABSTRACT

Aim: To evaluate the efficiency of varicocelectomy in nonobstructive azoospermic (NOA) men with clinical varicocele according to clinical and histopathological parameters and to determine predictive factors for the success of surgery.

Material and methods: Between 2009 and 2014 years a total of 39 NOA men with clinical varicocele who underwent tru-cut testicular biopsy and inguinal varicocelectomy were included in this prospective noncontrolled study. Postoperative semen analyses were performed in each patient after 3 months of varicocelectomy. Microsurgical testicular sperm extraction (micro-TESE) was performed to 21 men. In this procedure we performed a second testicular biopsy. Clinical success was defined as the detection of motile sperm in ejaculate or micro-TESE and histopathological success was defined as increasing of the mean Johnsen score (JS) and mean of the highest JS. Outcomes of clinical and histopathological successes were correlated with the variables of serum FSH level, varicocele grade, venous reflux, diameter of most dilated pampiniform plexus vein and the histology of testis.

Results: . After a mean follow-up of 16.1 (3-46) months, sperm retrieval rate in ejaculate, in micro-TESE and overall were 20.5 % (8/39), 52.4 % (11/21) and 46.2 % (18/39), respectively. Among the variables only venous reflux demonstrated a significant correlation with recovery of motile sperm ($p=0.010$). In histopathological assessment, preoperative and postoperative mean JS was 3.34 (1.4-10) and 4.28 (1.4-10), respectively. Preoperative and postoperative mean highest JS was 4.14 (2-10), 5.87 (2-10), respectively. In both of the parameters significant success was detected. There were 52.4 % (11/21) histopathological success in 21 men. Among the variables only venous reflux demonstrated a significant correlation with recovery of motile sperm ($p=0.009$).

Conclusion: Varicocele repair can provide motile sperms and improve spermatogenesis in NOA men with clinical varicocele. NOA men who had clinical varicocele with venous reflux had better sperm improvement after varicocele repair.

Key Words: Nonobstructive Azoospermia, Varicocele, Varicocelectomy

9. KAYNAKLAR

1. Ford WC, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MG, Golding J. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Human reproduction*. 2000 Aug;15(8):1703-8. PubMed PMID: 10920089.
2. Gorelick JJ, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertility and sterility*. 1993 Mar;59(3):613-6. PubMed PMID: 8458466.
3. Sofikitis NV, Miyagawa I, Incze P, Andrighetti S. Detrimental effect of left varicocele on the reproductive capacity of the early haploid male gamete. *The Journal of urology*. 1996 Jul;156(1):267-70. PubMed PMID: 8648820.
4. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992 Jul 4;340(8810):17-8. PubMed PMID: 1351601.
5. Schlegel PN. Male infertility: evaluation and sperm retrieval. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2006 Mar;49(1):55-72. PubMed PMID: 16456343.
6. Schlesinger MH, Wilets IF, Nagler HM. Treatment outcome after varicocelectomy. A critical analysis. *The Urologic clinics of North America*. 1994 Aug;21(3):517-29. PubMed PMID: 8059505.
7. Cozzolino DJ, Lipshultz LI. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. *Human reproduction update*. 2001 Jan-Feb;7(1):55-8. PubMed PMID: 11212075.
8. Schlegel PN HM, editor. *Male reproductive physiology*. 8. ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
9. Gharib SD, Leung PC, Carroll RS, Chin WW. Androgens positively regulate follicle-stimulating hormone beta-subunit mRNA levels in rat pituitary cells. *Molecular endocrinology*. 1990 Nov;4(11):1620-6. PubMed PMID: 2126339.
10. Jockenhovel F, Fingscheidt U, Khan SA, Behre HM, Nieschlag E. Bio and immuno-activity of FSH in serum after intramuscular injection of highly purified urinary human FSH in normal men. *Clinical endocrinology*. 1990 Nov;33(5):573-84. PubMed PMID: 2123758.
11. Gardner LP, James LH. *Color textbook of Histology*, 2. Edition Editors: Gardner LP, James LH. Philadelphia, W.B Saunders Company, 2001;487-508
12. Hutson JC. Testicular macrophages. *International review of cytology*. 1994;149:99-143. PubMed PMID: 8119784.
13. Trainer T. Testes and Excretory Duct System. In: Sternberg S, editor. *Histology for pathologist*. 2 ed. Philadelphia-New York: Lippincott- Raven; 1995. P. 1019-39.
14. Junqueira CL, Carneiro J, Kelley RO. *Basic histology, Text and Atlas*, 11. edition . Editors: Luiz Carlos Junqueira, Jose Carneiro. Çeviri editorleri: Seyhun Solakoğlu, Yener Aytekin. Nobel Tıp Kitapevi, 2009; 377-98.
15. Fawcett D. *The Cell Biology of Gametogenesis in The Male*, 1979
16. Kierszenbaum AL. *Histology and Cell Biology*. 1 st Edition. Editor: Kierszenbaum AL. Missouri, Mosby, Inc. Çeviri Editörü: Demir R. 2002;531-64

17. Amann RP, Howards SS. Daily spermatozoal production and epididymal spermatozoal reserves of the human male. *The Journal of urology*. 1980 Aug;124(2):211-5. PubMed PMID: 6772801.
18. Barratt C. Spermatogenesis. In: Grudzinskas JG YJ, editor. *Gametes- The Spermatozoon*. Cambridge University Press, 1995. P.250-67.
19. Gardner L, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1997
20. Santen RJ. Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in men? *The Journal of clinical investigation*. 1975 Dec;56(6):1555-63. PubMed PMID: 1104659. Pubmed Central PMCID: 333134.
21. Coşkun B, Çayan S. Spermatogenez. In: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Usta MF, Kendirci M, editor. *Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi*. İstanbul: Acar Matbaacılık; 2004. P.91-101
22. Ross M, Kaye GI, Pawlina W. *Histology: A text and Atlas*. 4 Ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2003. .
23. Syed V, Hecht NB. Disruption of germ cell-Sertoli cell interactions leads to spermatogenic defects. *Molecular and cellular endocrinology*. 2002 Jan 25;186(2):155-7. PubMed PMID: 11900889.
24. Parks JE, Lee DR, Huang S, Kaproth MT. Prospects for spermatogenesis in vitro. *Theriogenology*. 2003 Jan 1;59(1):73-86. PubMed PMID: 12499019.
25. Flechon J, Hafez ESE. Scanning Electron Microscopy of Human Spermatozoa In: Hafez E, editor. *Human Semen and Fertility Regulation in Men*. St Louis: CV Mosby; 1976. p. 76. .
26. Bedford JM, Calvin H, Cooper GW. The maturation of spermatozoa in the human epididymis. *Journal of reproduction and fertility Supplement*. 1973 Jul;18:199-213. PubMed PMID: 4516681.
27. Friend DS. Sperm maturation: membrane domain boundaries. *Ann NY Acad Sci*. 1989; 567: 208-21.
28. Bedford JM. Maturation, Transport and Fate of Spermatozoa in The Epididymis. In: Greep R, Astman EB, Editor. *Handbook of Physiology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1975.p.303-17.
29. Jaakkola UM, Talo A. Relation of electrical activity to luminal transport in the cauda epididymidis of the rat in vitro. *Journal of reproduction and fertility*. 1982 Jan;64(1):121-6. PubMed PMID: 7054487.
30. Hamilton D. The Epididymis. In: Greep R, Koblinsky MA, editor. *Frontiers in Reproduction and Fertility Control*. Cambridge: MIT Press; 1997. p. 411.
31. Courot M. Transport and Maturation of Spermatozoa in The Epididymis of Mammals. In: Bollack C, Clavert A, editor. *Progress in Reproductive Biology*. Basel: Karger; 1981. p. 67.
32. Rowley MJ, Teshima F, Heller CG. Duration of transit of spermatozoa through the human male ductular system. *Fertility and sterility*. 1970 May;21(5):390-6. PubMed PMID: 5508505.
33. Ovalle WK, Nahirney P. *Netter's Essential Histology*. 1 st Edition. Editor: Ovalle WK. Çeviri editörleri: Muftuoglu S, Kaymaz F, Atilla P. Saunders Elsevier, 2009; 377-98
34. Johnson L, Varner DD. Effect of daily spermatozoan production but not age on transit time of spermatozoa through the human epididymis. *Biol Reprod*. 1998 Nov; 39 (4): 812-7
35. Schoysman RJ, Bedford JM. The role of the human epididymis in sperm maturation and sperm storage as reflected in the consequences of epididymovasostomy. *Fertility and sterility*. 1986 Aug;46(2):293-9. PubMed PMID: 3732537.
36. Silber SJ. Apparent fertility of human spermatozoa from the caput epididymidis. *Journal of andrology*. 1989 Jul-Aug;10(4):263-9. PubMed PMID: 2777717.

37. Jardin A, Izard V, Benoit G, Testart J, Belaisch-Allart J, Volante M, et al. [In vivo and in vitro fertilizing ability of immature human epididymal spermatozoa]. *Reproduction, nutrition, development*. 1988;28(5):1375-85. PubMed PMID: 3253906. Fecondance in vivo et in vitro de spermatozoides epididymaires humains immatures.
38. Zegers- Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum. Reprod*. 2009; 24:2683-7
39. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human reproduction*. 2007 Jun;22(6):1506-12. PubMed PMID: 17376819.
40. Alikal JP, Lipshultz LI. Why treat the male in the era of assisted reproduction? *Semin Reprod Med*. 2009 Mar;27(2):109-14
41. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *British medical journal*. 1985 Dec 14;291(6510):1693-7. PubMed PMID: 3935248. Pubmed Central PMCID: 1418755.
42. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertility and sterility*. 1990 Dec;54(6):978-83. PubMed PMID: 2245856.
43. Spira A. Epidemiology of human reproduction. *Human reproduction*. 1986 Feb;1(2):111-5. PubMed PMID: 3549765.
44. Sigman M, Jarow JP. Male Infertility. In: Walsh P, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editor. *Campbell's Urology*. 8ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1475-531.
45. Halliday J. Outcomes for offspring of men having ICSI for male factor infertility. *Asian journal of andrology*. 2012 Jan;14(1):116-20. PubMed PMID: 22157986. Pubmed Central PMCID: 3735141.
46. Dohle G, T Diemer, A Giwercman, A Jungwirth, Z Kopa, C Krausz. Male Infertility. In: EAU Guidelines Office, editor. *European Association of Urology Guidelines*. Arnhem: Drukkerij Gelderland bv; 2010. p. 1-64.
47. World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*. 5th edn. WHO, 2010.
48. Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, Guarducci E, Maiolo E, Pignatti E, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian journal of andrology*. 2012 Jan;14(1):49-56. PubMed PMID: 22138902. Pubmed Central PMCID: 3735150.
49. McLachlan RI, O'Bryan MK. Clinical Review#: State of the art for genetic testing of infertile men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010 Mar;95(3):1013-24. PubMed PMID: 20089613.
50. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 Jan;90(1):152-6. PubMed PMID: 15509635.
51. *Mucus Interaction*. 1999. New York, Cambridge University Press.
52. Aydos K. Erkek İnfertilitesi. In: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, editor. *Temel Üroloji*. 3 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2007. p. 967-1011.
53. World Health Organization. *WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
54. Krausz C. Male Infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25:271-85.

55. Chipkevitch E, Nishimura RT, Tu DG, Galea-Rojas M. Clinical measurement of testicular volume in adolescents: comparison of the reliability of 5 methods. *The Journal of urology*. 1996 Dec;156(6):2050-3. PubMed PMID: 8911388.
56. Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *The New England journal of medicine*. 1995 Jun 1;332(22):1475-80. PubMed PMID: 7739684.
57. Kendirci M, Miroglu C. Varikosel fizyopatolojisi. *Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi. Türk Androloji Derneği*. 2004; 427-46.
58. Naughton CK, Nangia AK and Agarwal A. Varicocele and male infertility: Part 2. *Hum Rep Update*. 2001; 7: 473-81.
59. Shiraishi K, Matsuyama H, Takihara H. Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2012 Jun;19(6):538-50. PubMed PMID: 22417329.
60. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *World Health Organization. Fertility and sterility*. 1992 Jun;57(6):1289-93. PubMed PMID: 1601152.
61. Turner TT, Brown KJ, Spann CL. Testicular intravascular volume and microvessel mitotic activity: effect of experimental varicocele. *Journal of andrology*. 1993 May-Jun;14(3):180-6. PubMed PMID: 8407573.
62. Hurt GS, Howards SS, Turner TT. Repair of experimental varicoceles in the rat. Long-term effects on testicular blood flow and temperature and cauda epididymidal sperm concentration and motility. *Journal of andrology*. 1986 Sep-Oct;7(5):271-6. PubMed PMID: 3771366.
63. Li H, Dubocq F, Jiang Y, Tiguert R, Gheiler EL, Dhabuwala CB. Effect of surgically induced varicocele on testicular blood flow and Sertoli cell function. *Urology*. 1999 Jun;53(6):1258-62. PubMed PMID: 10367865.
64. Grasso Leanza F, Pepe P, Panella P, Pepe F. [Velocimetric evaluation of spermatic vessels with echo color doppler in patients with idiopathic varicocele]. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. 1997 Dec;49(4):179-82. PubMed PMID: 9557498. Valutazione velocimetrica delle arterie spermatiche mediante eco color-Doppler in pazienti affetti da varicocele idiopatico.
65. Dahl EV, Herrick JF. A vascular mechanism for maintaining testicular temperature by counter-current exchange. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1959 Jun;108(6):697-705. PubMed PMID: 13659355.
66. Mieuisset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *International journal of andrology*. 1995 Aug;18(4):169-84. PubMed PMID: 7591190.
67. Lund L, Nielsen KT. Varicocele testis and testicular temperature. *British journal of urology*. 1996 Jul;78(1):113-5. PubMed PMID: 8795412.
68. Sweeney TE, Rozum JS, Desjardins C, Gore RW. Microvascular pressure distribution in the hamster testis. *The American journal of physiology*. 1991 May;260(5 Pt 2):H1581-9. PubMed PMID: 2035678.
69. Tefekli A, Cayan S, Uluocak N, Poyanli A, Alp T, Kadioglu A. Is selective internal spermatic venography necessary in detecting recurrent varicocele after surgical repair? *European urology*. 2001 Oct;40(4):404-8. PubMed PMID: 11713394.
70. de Lamirande E, Gagnon C. Human sperm hyperactivation in whole semen and its association with low superoxide scavenging capacity in seminal plasma. *Fertility and sterility*. 1993 Jun;59(6):1291-5. PubMed PMID: 8388337.
71. Aitken RJ, Clarkson JS, Hargreave TB, Irvine DS, Wu FC. Analysis of the relationship between defective sperm function and the generation of reactive oxygen species in cases of oligozoospermia. *Journal of andrology*. 1989 May-Jun;10(3):214-20. PubMed PMID: 2501260.

72. Alkan I, Simsek F, Haklar G, Kervancioglu E, Ozveri H, Yalcin S, et al. Reactive oxygen species production by the spermatozoa of patients with idiopathic infertility: relationship to seminal plasma antioxidants. *The Journal of urology*. 1997 Jan;157(1):140-3. PubMed PMID: 8976236.
73. Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *Journal of reproduction and fertility*. 1987 Nov;81(2):459-69. PubMed PMID: 2828610.
74. Alvarez JG, Touchstone JC, Blasco L, Storey BT. Spontaneous lipid peroxidation and production of hydrogen peroxide and superoxide in human spermatozoa. Superoxide dismutase as major enzyme protectant against oxygen toxicity. *Journal of andrology*. 1987 Sep-Oct;8(5):338-48. PubMed PMID: 2822642.
75. Weese DL, Peaster ML, Himsl KK, Leach GE, Lad PM, Zimmern PE. Stimulated reactive oxygen species generation in the spermatozoa of infertile men. *The Journal of urology*. 1993 Jan;149(1):64-7. PubMed PMID: 8417218.
76. Paduch DA, Skoog SJ. Current management of adolescent varicocele. *Reviews in urology*. 2001 Summer;3(3):120-33. PubMed PMID: 16985704. Pubmed Central PMCID: 1476052.
77. Tanji N, Fujiwara T, Kaji H, Nishio S, Yokoyama M. Histologic evaluation of spermatic veins in patients with varicocele. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 1999 Jul;6(7):355-60. PubMed PMID: 10445305.
78. Kadioğlu A, Çayan S, Aydos K, Aşçı R, Alıcı B. *Türk Androloji Derneği Yayınları Varikosel Kılavuzu*. İstanbul, 2004; 1-15.
79. Tulloch WS. Varicocele in subfertility; results of treatment. *Br Med J*. 1955 Aug 6;2(4935):356-8. PubMed PMID: 13240102. Pubmed Central PMCID: 1980570.
80. Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Human reproduction update*. 2001 Sep-Oct;7(5):473-81. PubMed PMID: 11556494.
81. Fujisawa M, Yoshida S, Kojima K, Kamidono S. Biochemical changes in testicular varicocele. *Archives of andrology*. 1989;22(2):149-59. PubMed PMID: 2665680.
82. Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia*. 2007 Dec;39(6):203-15. PubMed PMID: 18076419.
83. Sofikitis N, Miyagawa I. Left adrenalectomy in varicocele rats does not inhibit the development of varicocele-related physiologic alterations. *International journal of fertility and menopausal studies*. 1993 Jul-Aug;38(4):250-5. PubMed PMID: 8401685.
84. Turner TT, Caplis LA, Rhoades CP. Testicular vascular permeability: effects of experimental lesions associated with impaired testis function. *The Journal of urology*. 1996 Mar;155(3):1078-82. PubMed PMID: 8583568.
85. Oshinsky GS, Rodriguez MV, Mellinger BC. Varicocele-related infertility is not associated with increased sperm-bound antibody. *The Journal of urology*. 1993 Sep;150(3):871-3. PubMed PMID: 8345603.
86. Çayan S, Kadioğlu A, Orhan I, Kandirali E, Tefekli A, Tellaloglu S. The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU international*. 1999 Dec;84(9):1046-9. PubMed PMID: 10571633.
87. Hurtado de Catalfo GE, Ranieri-Casilla A, Marra FA, de Alaniz MJ, Marra CA. Oxidative stress biomarkers and hormonal profile in human patients undergoing varicocelectomy. *International journal of andrology*. 2007 Dec;30(6):519-30. PubMed PMID: 17573856.
88. Czaplicki M, Bablok L, Janczewski Z. Varicocelectomy in patients with azoospermia. *Archives of andrology*. 1979;3(1):51-5. PubMed PMID: 485660.
89. Esteves SC, Glina S. Recovery of spermatogenesis after microsurgical subinguinal varicocele repair in azoospermic men based on testicular histology. *International braz j urol* :

- official journal of the Brazilian Society of Urology. 2005 Nov-Dec;31(6):541-8. PubMed PMID: 16386122.
90. Mehan DJ. Results of ligation of internal spermatic vein in the treatment of infertility in azoospermic patients. *Fertility and sterility*. 1976 Jan;27(1):110-4. PubMed PMID: 1245239.
91. Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertility and sterility*. 1998 Jul;70(1):71-5. PubMed PMID: 9660424.
92. Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *The Journal of urology*. 1999 Sep;162(3 Pt 1):737-40. PubMed PMID: 10458356.
93. Kadioglu A, Tefekli A, Cayan S, Kandirali E, Erdemir F, Tellaloglu S. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology*. 2001 Feb;57(2):328-33. PubMed PMID: 11182347.
94. Pasqualotto FF, Lucon AM, Hallak J, Goes PM, Saldanha LB, Arap S. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocele repair. *Human reproduction*. 2003 Jan;18(1):108-12. PubMed PMID: 12525449.
95. Schlegel PN, Kaufmann J. Role of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia. *Fertility and sterility*. 2004 Jun;81(6):1585-8. PubMed PMID: 15193481.
96. Tung MC, Huang WJ, Chen KK. Modified subinguinal varicocelectomy for painful varicocele and varicocele-associated infertility. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2004 Jun;67(6):296-300. PubMed PMID: 15366407.
97. Weedon JW, Khera M, Lipshultz LI. Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *The Journal of urology*. 2010 Jun;183(6):2309-15. PubMed PMID: 20400156.
98. Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA. Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *The Journal of urology*. 1996 Apr;155(4):1287-90. PubMed PMID: 8632555.
99. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *The Journal of urology*. 1996 May;155(5):1636-8. PubMed PMID: 8627841.
100. Inci K, Hascicek M, Kara O, Dikmen AV, Gurgan T, Ergen A. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with nonobstructive azoospermia, and treated and untreated varicocele. *The Journal of urology*. 2009 Oct;182(4):1500-5. PubMed PMID: 19683732.
101. Haydardedeoglu B, Turunc T, Kilicdag EB, Gul U, Bagis T. The effect of prior varicocelectomy in patients with nonobstructive azoospermia on intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective pilot study. *Urology*. 2010 Jan;75(1):83-6. PubMed PMID: 19913887.
102. Zampieri N, Bosaro L, Costantini C, Zaffagnini S, Zampieri G. Relationship between testicular sperm extraction and varicocelectomy in patients with varicocele and nonobstructive azoospermia. *Urology*. 2013 Jul;82(1):74-7. PubMed PMID: 23680120.
103. Hussein AF. The role of color Doppler ultrasound in prediction of the outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy. *The Journal of urology*. 2006 Nov;176(5):2141-5. PubMed PMID: 17070279.
104. Mehraban D, Taghdiri M, Nategh S, Ahmadzadeh A, Ranjbarnovin N, Hashemi Taheri AP. Ultrasonic predictors of improved seminal parameters after bilateral laparoscopic varicocelectomy. *International urology and nephrology*. 2012 Aug;44(4):1121-5. PubMed PMID: 22350839.

105. Saleh R, Mahfouz RZ, Agarwal A, Farouk H. Histopathologic patterns of testicular biopsies in infertile azoospermic men with varicocele. *Fertility and sterility*. 2010 Nov;94(6):2482-5. PubMed PMID: 20416871.
106. Ko KW, Chae JY, Kim SW, Moon du G, Kim JJ, Yoon DK, et al. The effect of the partial obstruction site of the renal vein on testis and kidney in rats: is the traditional animal model suitable for varicocele research? *Korean journal of urology*. 2010 Aug;51(8):565-71. PubMed PMID: 20733964. Pubmed Central PMCID: 2924562.
107. Najari BB, Li PS, Ramasamy R, Katz M, Sheth S, Robinson B, et al. Microsurgical rat varicocele model. *The Journal of urology*. 2014 Feb;191(2):548-53. PubMed PMID: 23954374.
108. Johnsen SG, Agger P. Quantitative evaluation of testicular biopsies before and after operation for varicocele. *Fertility and sterility*. 1978 Jan;29(1):58-63. PubMed PMID: 620844.
109. Agger P, Johnsen SG. Quantitative evaluation of testicular biopsies in varicocele. *Fertility and sterility*. 1978 Jan;29(1):52-7. PubMed PMID: 620843.

