



**T.C. FATİH ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AZOOSPERMİK HASTALARDA SEROPATOLOJİK PARAMETRELERİN  
MİKROTESE BAŞARISI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. MEHMET EROL YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. ERSİN ÇİMENTEPE**

**ANKARA  
2010**

**T.C. FATİH ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AZOOSPERMİK HASTALARDA SEROPATOLOJİK PARAMETRELERİN  
MİKROTESE BAŞARISI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. MEHMET EROL YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. ERSİN ÇİMENTEPE**

**ANKARA  
2010**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezim sırasında her zaman yardım ve katkılarını sunan Prof. Dr. Doğan Ünal ve tez danışmanım Doç. Dr. Ersin Çimentepe'ye, uzmanlık eğitim sürecime katkıda bulunan Doç. Dr. Ömer Bayrak ve Yrd. Doç. Dr. Ömer Faruk Karataő'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca mesai ve nöbetlerde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, desteklerini her zaman yanı başımda hissettiğim anneme ve kız kardeşlerime;

Hayatımın her anında varlıkları, destekleri ve sevgileri ile yolumu aydınlatan eşim Ayőe Yıldırım'a ve Zeynep Yıldırım'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Erol Yıldırım

Aralık 2010

Ankara

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	iv
ABSTRACT-KEYWORDS.....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Erkek Genital Sistem Anatomisi .....	2
2.1.1. Testis.....	2
2.1.2. Epididim.....	4
2.1.3. Duktus Deferens.....	4
2.1.4. Ejakülatuar Kanal.....	4
2.1.5. Seminal Veziküller.....	5
2.1.6. Prostat.....	5
2.2. Erkek Üreme Fizyolojisi.....	6
2.2.1 Hipotalamohipofizer aks.....	6
2.2.2 Spermatogenez.....	6
2.2.3 Spermiyogramın değerlendirilmesi.....	8
2.3. Erkek İnfertilitesi.....	10
2.3.1. Pretestiküler Nedenler.....	12
2.3.2. Testiküler Nedenler.....	13
2.3.3. Posttestiküler Nedenler.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR.....	46

## **TABLO LİSTESİ**

Tablo 1: Semen analizinin referans değerleri.

Tablo 2: FSH düzeyi normal ve yüksek olan gruplarda sperm bulunma, gebelik ve işlemin doğumla sonuçlanma oranları

Tablo 3: mikroTESE sonrası sperm bulma, gebelik oluşumu ve işlemin doğumla sonuçlanması açısından pozitif ve negatif grupların ortalama FSH ve LH düzeyleri.

Tablo 4: Hormonal açıdan normal, Hipotalamo-Hipofizer hasar ve Testiküler fonksiyon bozukluğu şeklinde oluşturulan gruplarda mikroTESE ile sperm bulunması, gebelik oluşması ve işlemin doğumla sonuçlanması oranları

Tablo 5: mikroTESE sonrası sperm bulma, gebelik oluşumu ve işlemin doğumla sonuçlanması açısından pozitif ve negatif grupların yaş ortalamaları.

Tablo 6: Patoloji sonuçlarına göre sperm bulma, gebelik oluşumu ve işlemin doğumla sonuçlanması oranları .

Tablo 7: FSH değerleri ile histolojik bulguların görülme sıklığı arasındaki ilişki

## ÖZET

İnfertilite günümüzde evli çiftlerin yaklaşık % 15'ini içeren bir sağlık sorunu olup sosyal hayatı da olumsuz etkilemektedir. Erkek infertilitesi bu sorunun yaklaşık %50'sini teşkil etmektedir. Sperm elde etme ve yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ile geçmişte infertil kabul edilen birçok çiftin çocuk sahibi olma şansı artmıştır.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde 2006-2010 tarihleri arasında mikroTESE işlemi uygulanmış 82 hastamızın verilerini inceleyerek, bu hastalardaki sperm bulunma, gebelik ve gebeliklerin doğumla sonuçlanması oranlarını değerlendirdik. Hastalar FSH<15 ve >15 IU/ml olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Hastaların ortalama yaşları  $34,2 \pm 5,8$  (23-54) idi. 82 hastanın 45'inde sperm bulundu. Normal FSH grubunda sperm bulma ve gebelik oranları (%73 ve %29,7), yüksek FSH grubundaki oranlardan (%40 ve %8,9) yüksekti. İki grubun doğum oranları ise benzerdi (% 16,2 ve % 6,7). Maturasyon arresti grubunda sperm bulma oranları 10/19 (% 52,6) , tübüler atrofi grubunda 9/19 (% 47,4 ) , sertoli cell only grubunda 10/28 (%35,7) ve hipospermatogenez grubunda %100 idi.

Sonuç olarak FSH düzeyi normal ve yüksek gruplarda sperm bulma ve doğum oranları benzerken, doğum oranları farklı bulundu. Histopatolojik bulgular ile sperm bulma, gebelik ve doğum oranları arasında bir ilişki saptanamadı.

**Anahtar Kelimeler;** İnfertilite, mikroTESE, FSH, Azoospermi, histopatoloji

## **ABSTRACT**

Approximately %15 of the couple is infertile and %50 of these couple has male factors. After revolutionary changes at sperm retrieval techniques and assisted reproductive techniques, delivering a child chance get increased for infertile couples. We examined the data of 82 infertile men with non-obstructive azoospermia, who has undergone microTESE operation. The men were classified into two groups based on serum FSH levels <15 and >15 IU/ml. Mean age was  $34,2 \pm 5,8$  (23-54). Testicular sperm was retrieved from 45 of 82 patients.

Sperm retrieval and pregnancy rates were %73 and %29,7 in normal FSH group, respectively. These parameters were higher than those of men with FSH >15 (%40 and %8,9, respectively). Of those men who had sperm retrieved, live birth rates were similar in two groups (% 16,2 and % 6,7). Sperm was retrieved from 10/19 (%52,6) patients with maturation arrest, 9/19 (%47,4 ) with tubular atrophy, 10/28 (%35,7) sertoli cell only syndrome and %100 with hypospermatogenesis.

These results demonstrate that FSH levels are in a significant correlation with sperm retrieval and pregnancy rates. But there was no significant association between FSH level and live birth rates. Histopathological findings were also not in a association with successful testicular sperm retrieval, pregnancy rates and live birth rates.

**Keywords;** Infertility, microTESE, FSH, Azoospermia, histopathology

## **GİRİŞ ve AMAÇ**

İnfertilite, bir çiftin herhangi bir korunma yöntemi kullanmaksızın düzenli ve doğru bir şekilde uygulanan cinsel ilişkiye rağmen bir yıllık sürede çocuk sahibi olamamaları şeklinde tarif edilmektedir. Günümüzde evli çiftlerin yaklaşık olarak %15'i infertildir ve çocuk sahibi olabilmek için çareler aramaktadır (1). Bu infertil çiftlerin yarısına yakınında sebep erkek faktörü olarak bulunmuştur (2). Erkek infertilitesinin sebepleri çeşitli olmakla birlikte testiküler sebepler ana faktörlerdir.

IVF (İnvitro fertilizasyon) ve ICSI (İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu) gibi üremeye yardımcı tekniklerin (ÜYT) gelişmesi ile infertilite tedavilerinde devrim niteliğinde sayılabilecek yöntemler sonrasında çiftler için yeni umutlar oluşmuştur. Özellikle azospermik hastalarda kullanılan mikroTESE yöntemi ile mikroskop altında testislerin en dilate tübülleri alınıp, içerisinde sperm bulunmaya çalışılarak ICSI işlemi denenmektedir.

Her başarısız işlem, çiftler için hem psikolojik olarak hem de mali açıdan bir yıkım olmaktadır. Son yıllarda bu alandaki çalışmalar TESE başarısını önceden tahmin edebilecek bir prediktör bulma üzerine yoğunlaşmaktadır. Tekrarlayan TESE kararı vermede kullanılmak üzere hastanın hormonal durumu ve biyopsi histolojisinin özellikleri, üzerinde çalışılan konulardır (3).

Biz bu çalışmamızda hormonal durumun, biyopsi histolojisinin, erkek yaşının azospermisi bulunan hastalarda, mikro-TESE işlemi sonrasında



sperm bulma, gebelik oluşması ve gebeliğin doğumla sonuçlanması üzerindeki prediktif değerlerini incelemeyi amaçladık.

## **1. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Erkek Genital Sistem Anatomisi:**

Erkek üreme sisteminin ana fonksiyonel organları testisler, epididim, vaz deferens, seminal vezikül ve prostattır.

#### **2.1.1 Testis:**

Genç, sağlıklı bir erkekte skrotum içine yerleşmiş, bir septum ile birbirinden ayrılan iki tane testis bulunur. Her bir testis oval şekilde olup, yaklaşık 4,5 cm boy ve 2,5 cm enindedir (15-25 ml hacim)(4). Testisler embriyonal dönemin 3. haftasında sölom epitelinin proliferasyonu ile karın arka duvarında gonadal kabartı içinden gelişir. Sölom epitelinden sertoli hücreleri, mezensimal hücrelerden ise Leydig hücreleri gelişir. Testis parankimi 3 tabakadan oluşan bir kapsül ile çevrilidir; Tunika vajinalis, Tunika albugenia ve Tunika vaskülaris. Tunika vajinalis, embriyonel hayatta, testisin skrotuma inmesi sırasında testise eşlik eden peritondan kaynaklanmış ince seröz bir zardır. Tunika albugenia, çok sayıda dallanmış kas liflerinin içerisinde dağıldığı testisi doğrudan çevreleyen, fibröz bir zardır. Testisin damarları tunika albugeniayı penetre ettikten sonra testis parankimi üzerinde transvers olarak arka yüze doğru ilerlerler. Aynı zamanda testis içine kıvrımlanarak, testisi yaklaşık 250-300 lobüle ayırır.

Her bir lob içinde bir seminifer tübül ve en az bir sentrifugal arter bulunur. Seminifer tübüller sperm oluşununun (spermatogenez) gerçekleştiği yerdir. Kıvrımlar halinde bulunan her bir seminifer tübül uzatıldığında yaklaşık 70 cm uzunluğuna gelir. Seminifer tübül duvarlarında spermatogenezden sorumlu sertoli hücreleri bulunur. Seminifer tübüller arasında, Leydig hücreleri, lenfatikler, damarsal yapılar ve mast hücreleri gibi hücreleri içeren interstisyum bulunur. İnterstisyum total testis hacminin %20-30'unu oluşturmaktadır. Leydig hücrelerinin ana görevi erkek seks hormonlarının salgılanmasıdır. Seminifer tübüller hep beraber sonlanarak Rete testisleri oluştururlar. Rete tesisler testiküler sıvının oluşumu ve spermatozoanın epididime taşınmasında rol oynar.

Testis ve epididimin kanlanması 3 farklı damar tarafından sağlanır. İnternal spermatik arter (testiküler arter), deferensiyal arter, external spermatik arter (kremasterik arter). Testiküler arter abdominal aortadan renal arterin seviyesinin hemen altından çıkar ve spermatik kord ile birlikte seyreder. Yapılan otopsi çalışmalarında %56 oranında tek, %31 oranında çift ve % 13 oranında  testiküler arterin olduğu saptanmıştır (5). Testisin drenajı ise testiküler venler tarafından sağlanır. Testiküler ven sağda doğrudan inferior vena kavaya, solda sol renal vene drene olur. Testisler torakal 10 segmentinden kaynaklanan sensöryel ve motor lifler içeren testiküler sinirler tarafından innerve edilirler. Genelde uyarı sempatik sistemden olmakla birlikte, sınırlı bir parasempatik uyarım da vardır.

### **2.1.2. Epididim:**

Epididim, testisin arkasına yerleşmiş, kendi üzerine kıvrılarak yumak şeklini alan ve duktus deferense bağlanan kanal yapısında bir organdır. Açılıp uzatıldığında epididimin boyu yaklaşık 5,5 metre ölçülmektedir. Baş, gövde ve kuyruk olarak 3 parçadan oluşmaktadır. Spermier kuyruk bölümü ve duktus deferenste depolanır. Kanal dışındaki miyofibriller kontraksiyonunu sağlar(6).

### **2.1.3.Duktus Deferens:**

Duktus deferens (vaz deferens) spermi epididimden, ejakülatuar kanallara taşıyan yaklaşık 45 cm uzunluğunda, 2,5 mm çapında fibromüsküler bir kanaldır. Embriyonel olarak Wolf kanalından gelişmiştir. Lümenin en içini psödostratifiye kolumnar siliyal epitel döşer. Dışa doğru 3 kat müsküler tabaka bulunur. Duktus deferens skrotumdan çıkıp inguinal kanaldan geçer ve peritonu delerek mesane arkasından prostatın posterolateralinde ejakülatuar kanala açılır. Kanlanması deferensiyal arterden olur. Sempatik ve parasempatik sistemden innerve olur, sempatik sistem daha ağırlıklıdır.

### **2.1.4. Ejakülatuar Kanal:**

Ejakülatuar kanal duktus deferensin ampullası ile seminal vezikülün kanalının birleşmesinden oluşan yaklaşık 2 cm çaplı bir kanaldır. Prostat kapsülünü delerek, prostatik üretraya açılır.

### **2.1.5. Seminal Veziküller:**

Her biri yaklaşık 5 cm uzunluğunda ovoid şekilli 2 adet organdır. Mesanenin altında rektumla komşu olarak uzanır. Arterleri inferior vezikal, internal pudental ve orta rektal (hemoroidal) arterden gelir. Venleri derin dorsal (penis) ven ve internal iliak venlerle ilişkili olan periprostatik venlere boşalır. Ejakülatın oluşmasına katkı sağlar (%60). Yapışkan, alkalın sarımsı renkte mukoid bir salgısı vardır. Bu salgı spermin alkalizasyonunu sağlayarak vajenin asidik ortamında spermlerin canlılığına yardımcı olur.

### **2.1.6. Prostat:**

Mesanenin hemen altında üretranın başlangıç noktasında bulunan, yaklaşık ceviz büyüklüğünde glandüler bir organdır. Üretra ve ejakülatuar kanal ile loblara ayrılır. Arterleri inferior vezikal, internal pudental ve orta rektal (hemoroidal) arterden gelir. Venleri derin dorsal (penis) ven ve internal iliak venlerle ilişkili olan periprostatik venlere boşalır. Sinirsel uyarımında sempatik sistem baskındır (7). Süt kıvamında alkali bir salgısı vardır ve ejakülatın % 40'ını oluşturur. Prostattan salgılanan kandaki trombin benzeri pıhtı oluşturucu enzim ejakülasyondan hemen sonra semen sıvısını pıhtılaştırır. Bu pıhtılaşma sayesinde semen koitus sonrasında vajenin derin bölgelerine sağlamca tutunabilir ve kadın genital traktusundan dışarı atılamamış olur. Ejakülasyondan 15-30 dk sonra ise yine prostat salgısında bulunan fibrinolizin ile pıhtı eritilir.

## **2.2 Erkek Üreme Fizyolojisi:**

### **2.2.1 Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal aks:**

Erkek üreme sistemi hipotalamus, hipofiz ve testislerden oluşan reproduktif aks tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamustan salgılanan GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) hipofiz ön lobunu (adenohipofiz) uyararak LH (Lüteinizan Hormon) ve FSH (Folikül Stimüle Edici Hormon) salgılanmasını sağlarlar. GnRH pulsatil olarak salgılanır. İlkbahar aylarında, sabah saatlerinde ve her 90-120 dakika arasında salınımı pik yapar. FSH ve LH dolaşımıyla testise ulaştıktan sonra, FSH sertoli hücrelerini uyararak seminifer tübül epitelinde spermatogenezi, LH ise Leydig hücrelerinden testosteron salgılanmasını uyarır. Testosteron ve östradiol negatif feedback ile hipotalamo-hipofizer sistemi baskılar. Östrojenler hipofiz düzeyinde etkinken, testosteron hipotalamus üzerinden negatif feedback yapar. Ayrıca sertoli hücrelerinde üretilen bir glikoprotein olan İnhibin, direkt olarak gonadotropin seviyesinde FSH üretimini baskılar.

### **2.2.2 Spermatogenez:**

Spermatogenez, testiste seminifer tübüllerde spermin üretimini ifade eder. Fetüsün 12 ve 18. haftalarında ilk testosteron piki gerçekleşir. Bu dönemde yolk kesesinden testise migrate olan kök hücrelere spermatogonia denir ve bunlar seminifer tübüllerin dış katmanına yerleşmişlerdir. Spermatogonialar diploiddir (n:46). 1. mayoz bölünme sonrasında haploid olan (n:23) primer spermatidler oluşur. Takiben 2. mayoz bölünme olur ve primer spermatidden 2 tane haploid olan sekonder

spermatidler gelişir. Tüm bu işlemler seminifer tübüllerin germinal epitel deneni kısmında gerçekleşir. Yani bu bölünmeler sonrasında 1 spermatogoniadan (n:46), 4 adet sekonder spermatid (n:23) oluşur. Sekonder spermatidlerin stoplazması tam olgunlaşmamıştır. Zaman içinde spermiogenez denilen sürecinde metamorfoz geçirerek sekonder spermatid, olgun spermatozoaya dönüşür. Tüm spermatogenetik işlem 64 gün alır.

Olgun bir sperm ovoid şekilli bir baş, gövde ve hareketli bir kuyruktan meydana gelir ve boyu yaklaşık 0,06 milimetredir. Baş kısmında mitokondri yoktur. Sadece nükleus mevcuttur ve 23 kromozom içermektedir. Spermin başı akrozom denilen bir membran ile çevrilidir. Bu membran akrozom reaksiyonuna yol açarak spermin ovuma penetre olmasında yardımcı olur. Akrozom reaksiyonu sonrası ovumun kumulus ooforusunu eriten hyalürinidaz, korona radiata'sını eriten corona penetrating enzim, zona pellusidayı eriten akrozim ve spermin penetrasyonu sonrasında zonayı tamir eden nöraminidaz enzimi salgılanır. Spermin gövde kısmında mitokondri bulunur. Bu mitokondri spermin kuyruk hareketini sağlar. Bir sperm en fazla saatte 3 mm hızla ilerleyebilir.

Spermler testiste üretildikten sonra matürasyonunun son kısmını epididimde geçirirler. Olgunlaşmış spermler epididim kuyruğu ve duktus deferenste depolanırlar. Spermlerin epididimden geçişleri 2-12 gün arasında olur. Seminal veziküllerde sperm alkali hale getirilir, enerji kaynağı olarak fruktoz eklenir. Spermlere sitrik asit, prostoglandinler ve koagülasyon proteinleri eklenir. Spermin hareketlilik ve dayanıklılığı

vezikula seminaliste arttırılır, sonunda ejakulat volümünün % 60'ı burada oluşturulur. Geri kalan %40'lık volüm ise prostat sekresyonunun eklenmesi ile oluşur. Prostat sıvısı süt benzeri bir sıvıdır. Prostat sekresyonu, pıhtı benzeri bir kıvamda olan ejakulatın akışkanlığının artmasına ve alkalinizasyonu ile vajenin asidik ortamına karşı spermin dayanıklılığın arttırılmasına yardımcı olur.

Fötal yaşamda gonadal dokuların farklılaşp, çoğalmalarını Y kromozomu sağlar. Y kromozomu üzerindeki SRY genomunun salgıladığı TDF denilen enzim sayesinde testislerin morfogenezi sağlanır. Y kromozomunun uzun kolu üzerinde 3 adet spermatogenezden sorumlu gen bulunur. AZFa defektinde Sertoli cell only sendromu, AZFb gen defektinde matürasyon arresti ve AZFc bölgesindeki gen defektinde ise değişik derecede Azoospermi görülür.

### **2.2.3 Spermioqramın Değerlendirilmesi:**

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde anatomik ve fizyolojik faktörlerin yanında, spermin incelenmesi de önemlidir. Sperm incelenmesi spermioqram denen bir tetkik ile yapılır. En az 3 farklı spermioqram ile tanı konur. Verilen örnek en fazla 2 saat içinde incelenmelidir. Spermioqram testi için 3-5 gün arası bir cinsel perhiz gerekir. Toplam hacim 2-5 ml arası olmalıdır. Ejakulat hacmi bize seminal veziküllerin çalışması hakkında da bilgi verir. Ejakulat ilk çıktığında koagülüm kıvamındadır. Oda ısısında beklediğinde 15-30 dk içinde likefiye olur. Likefiye olduktan sonra homojen bir opalesan renk oluşur. Sperm pipetten



aşağı bırakıldığında damla damla akmalıdır. Viskozitede artış, sperm motilite ve konsantrasyon sonuçlarını etkileyebilir. Ejakülat pH'ı 7,2-8 arası olmalıdır. pH'ın artması seminal veziküllerin enfeksiyonunu, azalması ise ejakülatuar kanal tıkanıklığı veya ejakülatın idrarla karışmış olabileceğine işaret eder. Ortalama sperm sayısı  $\geq 20$  milyon/ml olmalıdır. Mikroskopik muayenede spermin motilite ve morfolojisi değerlendirilir. Motilite genelde 4 kategoriye ayrılarak değerlendirilir; a- ileri-hızlı, b- ileri-yavaş, c- yerinde hareketli, d- hareketsiz. Motil sperm sayısının artması gebelik şansını yükseltmektedir. Morfoloji ise Kruger (8) kesin kriterlerine göre değerlendirilir. Morfoloji fertilitate potansiyelini gösteren en önemli parametredir.

Tablo-1: Semen analizinin referans değerleri.

Volüm	2-5 ml
Sperm Aglütinasyonu	15-30 dk
Vizkosite	Normal
pH	7,2-8
Konsantrasyon	$\geq 20$ milyon/ml
Total sperm sayısı	$\geq 40$ milyon
Motilite (hızlı ve yavaş ileri) a+b	$\geq \%50$
Normal morfoloji	$\geq \%14$

Sperm sayısının azlığına oligozoospermi, motilitedeki bozukluğa astenozoospermi, morfolojideki bozukluğa teratozoospermi, hiç sperm olmamasına azoospermi ve tüm bu faktörlerin beraber görülmesi durumuna ise oligoastenoteratozoospermi (OAT) denir.

### **2.3 ERKEK İNFERTİLİTESİ**

Sağlıklı çiftlerde son bir yıl içinde kontrasepsiyon olmaksızın, düzenli ve ovulasyona uygun zamanlama ile yapılan cinsel ilişkilere rağmen çocuk sahibi olamama durumuna infertilite denir (9). İnfertilite dünya üzerinde çiftlerin %10-15'ini etkileyen en önemli sağlık sorunlarından biridir (9). İnfertilitenin %30-50 arasında sebebi erkek faktörüdür (10). Erkek infertilitesinin de en büyük etkeni oligoastenoteratozoospermidir (11). Sperm sayı ve motilite bozukluklarının yanında enfeksiyonlar, hormonal dengesizlikler, kromozomal bozukluklar, spermin fiziksel iletimindeki zorluklar gibi etmenler erkek infertilitesinin ana sebepleri olarak görülmektedir (1).

İnfertilite etiyolojik olarak pretestiküler, testiküler ve posttestiküler şeklinde ayrılabilir. Ekstra testiküler sebepler, testiküler sebeplere göre daha nadir görünmektedirler (1).

Erkek infertilitesinin tanı ve tedavisi ile gebelik sağlanması günümüzde birbirinden farklı kulvarlarda ilerlemektedir. Yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ile infertil çiftlerin IVF (in vitro fertilizasyon) ve ICSI (intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) yöntemleri kullanılarak çocuk sahibi olması kolaylaşmıştır. Ancak bu yöntemlerin gerek maliyet, gerekse

genetik hastalıkların çocuğa geçişini arttırma riskleri nedeni ile bir infertilite tedavi yöntemi değildirler. Günümüzde erkek infertilitesinin % 30'unun babadan geçen genetik hastalıklar sonucu olduğu düşünülmektedir (12).

### **Etiyoloji.**

#### **A) Pretestiküler Nedenler:**

- 1- Hipogonadotropik hipogonadizm
- 2- Hipofizer yetmezlik
- 3- Adrenal bozukluklar
- 4- Diğer endokrin ve metabolik hastalıklar
- 5- Dışarıdan hormon kullanımı

#### **B) Testiküler nedenler.**

- 1- Sertoli cell only sendromu (germ hücre aplazisi)
- 2- Kromozomal anomaliler
- 3- Sistemik hastalıklar
- 4- Testis torsiyonu
- 5- Orşit
- 6- Gonadotoksinler
- 7- Maturasyon arresti
- 8- Hipospermatogenezis
- 9- İnmemiş testis
- 10- Varikozel
- 11- Fonksiyonel sperm bozuklukları
- 12- İdyopatik infertilite

### **C) Posttestiküler nedenler:**

#### 1- Sperm taşıma bozuklukları;

- Kistik fibrozis
- Obstrüksiyonlar
- Young sendromu
- Enfeksiyonlar
- Cerrahi girişimler
- İmmünolojik bozukluklar
- Seksüel bozukluklar
- Koital faktörler

#### A . Pretestiküler İnfertilite Nedenleri

##### A1. Hipogonadotropik Hipogonadizm:

Hipofiz bezinin tam çalışmaması sonucu oluşur. Genelde hastalar gecikmiş puberte ve sekonder seks karakterlerinin gelişmemiş olması nedeniyle doktora başvururlar. Tümör ve travma sonrası oluşabileceği gibi, izole GnRH eksikliği en sık görülen formudur. İdyopatik olabilir veya anosmi ile birlikte olursa Kallmann sendromu denir. Azoospermi vardır. Testesteron düşük, LH ise sınırdadır düşüktür. Özellikle kazanılmış hipogonadotropik hipogonadizmde hastaya haftada 3 kez subkutan 2000 IU hCG başlanır, eğer FSH eksikliği varsa tedaviden 6 ay sonra pür veya kombine FSH preparatları 75 IU'den haftada 3 kez olarak tedaviye eklenerek spermatogenez sağlanabilir (13). Eğer hipogonadizm hipotalamik kaynaklı ise 1 yıl süre ile pulsatil GnRH tedavisi verilmesi de

spermatogenezi başlatabilir (14). Konjenital hastalıkta bu şans daha düşüktür. YÜT ile fertilitte ihtimali azdır. Hipofizin tam fonksiyon göstermediği durumlarda ise 2 önemli hastalık görülür. Fertil önik sendrom ve izole FSH eksikliği. Fertil Önik sendromda testesteron ve LH düşük, FSH normaldir. Sekonder seks karakterleri geridir. Testisler büyük saptanır. FSH normal olduğundan spermatogenez de normal olur. İzole FSH eksikliğinde ise virilizasyonda sorun olmayıp, spermatogenez yoktur. Recombinant insan FSH'ı ile tedavi edilebilir. Hiperprolaktinemi de gonadotropin eksikliğinin sebeplerinden biridir. Tümör, stres, egzersiz ve ilaçlara bağlı yükselebilir.

## B. Testiküler İnfertilite Nedenleri:

### B1. Sertoli Cell Only Sendromu (SCOS)

Seminifer tübüllerde germinal hücrelerin hemen hemen hiç olmaması ve tübüllerin tamamen sertoli hücreleri ile dolu olması durumudur. FSH yüksektir. Azoospermi görülmekle birlikte miktoTESE yöntemi ile nadirde olsa sperm bulma şansı vardır. Kromozomal nedenler, enfeksiyon, radyasyon ve kemoterapi ana sebeplerindendir.

### B2. Kromozomal Sebepler:

İnfertilite nedenlerinden biri de %5,8 sıklıkta görülen kromozomal anomalilerdir. Kromozomal anomalilerin %4,2'si seks kromozomu anomalisi iken %1,5'i otozomal hastalıklardır (15). IVF ve ICSI tekniklerinin gelişmesi ile birlikte (16) çok düşük sperm sayılı erkeklerin bile çocuk sahibi olabilmesi mümkün kılınmıştır ancak burada başka bir sorun ortaya çıkmaktadır; babadaki muhtemel kromozomal hastalıkların

çocuğa geçme riski artmıştır. Bu sebeple yardımcı üreme teknikleri öncesinde erkeklere mutlaka genetik tanı ve danışma önerilmelidir. Önceleri genetik tanı pahalı ve zor bir yöntem iken 1990'larda FISH (Fluorescence in situ hybridization) yönteminin geliştirilmesi ile insan spermindeki anploidilerinin daha hızlı, ucuz ve kolay bir şekilde tespit edilebilmesi mümkün olmuştur (17). Belli başlı kromozomal hastalıkları inceleyecek olursak;

#### B2.1. Seks Kromozomu hastalıkları:

Klinefelter Sendromu ve Varyantları (47XXY): En sık görülen seks kromozomu anomalisidir ve %0,07 oranında görülür. Fenotipik zellikleri belirgindir. Uzun kol ve bacaklar, azalmış vücut kılı görülebilir. Testisler germ hücresinden yoksun, küçük ve serttir. Leydig hücre fonksiyonu da bozulmuştur (18). FSH yüksektir. Testesteron düşük olabilir fakat libido normaldir. Bazen azospermik olmakla birlikte, mozaik olgularda az da olsa semende sperm bulunabilir. TESE + ICSI ile ocuk sahibi olunabilir ancak öncesinde karyotip analizi ve mümkünse preimplantasyon tanı yapılarak aileye genetik danışmanlık verilmelidir.

#### B2.2. Otozomal Anomaliler:

X ve Y kromozomlarındaki bozukluklara bağlı oluşan defektleri içerir. X kromozomuna ait bozukluklar;

Kallmann Sendromu, infertilitede görülen en sık X'e bağlı bozukluktur. En sık Xp22.3 mutasyonu sonucu oluşan resesif formu görülmekle birlikte, otozomal dominant formu da seyrek olarak görülür. Bu hastalar hipogonadotropik hipogonadizm, anosmi, yarık damak,

sağırlık, fasyal asimetri, inmemiş testis gibi bulgularla izlenir. Hormon tedavisi ile düzelir.

Reifenstein Sendromu (androjen duyarsızlığı), Xq11-12 de bozukluk vardır. Klinik bulguları komplet testiküler yetmezlikten normal fertil erkeğe kadar değişir.

Y kromozomuna ait değişiklikler ise özellikle Yq kromozomu mikrolelesyonları ile karakterizedir (19). Azospermik erkeklerin %4-14'nde Yq mikrolelesyonları izlenmiştir (20). Özellikle AZFa, AZFb ve AZFc (DAZ) bölgelerindeki delesyonların infertilitede etkin olduğu tespit edilmiştir. AZFa bölgesindeki delesyonlar sertoli only cell sendromu ile karakterizedir. AZFb delesyonunda matürasyon arresti sık görülür. Bu delesyonların spermatogenez dışında fenotipe etkileri yoktur. En sık görülen delesyon AZFc delesyonudur ve genelde hipospermatogenez ve sertoli only cell sendromuyla karakterizedir. MikroTESE'de sperm bulma şansı en düşük olan AZFb delesyonlarıdır. Tüm bu delesyonlar sadece řu ana kadar tespit edilmiş olanlardır ve 47 tane daha yeni delesyon üzerinde çalışıldığı bilinmektedir.

Kistik Fibrozis; beyaz ırkta rastlanan en sık ölümcül otozomal resesif hastalıktır. Bilateral vaz deferens agenezisi mevcuttur. CFTR gen mutasyonu önemlidir ve 800'den fazla çeşidi bildirilmiştir. Erkek ve bayan beraber genetik olarak değerlendirilmeli ve hastalığın ölümcül olması konusunda bilgilendirilmelidirler. Bu iftler TESE + ICSI ile ocuk sahibi olabilirler.

### B3. Sistemik Hastalıklar:

Böbrek yetmezliği hastalarında libido azalması, empotans, jinekomasti, spermatogenezde değişikliklerle karakterize üremik hipogonadizm gelişir. Nedenleri çeşitlidir. Hastaların %25'inde hiperprolaktinemiye bağlı olarak gelişir. Hiperprolaktinemi düzeltilirse normale döner. Diğer bir neden Parathormon yüksekliğinin oluşturduğu nörotoksisitedir. Başka bir önemli sebep ise çinko eksikliğidir. Çinko replasmanı sonrası düzelir. Renal transplantasyon sonrası üremik hipogonadizm düzelmektedir.

Karaciğer sirozu, plazmadaki testesteronun azalması, periferik dokularda ise androjenlerin östrojene dönüşmesi sonucu spermatogenez hasarlanır. Alkolik sirozda etanolün direkt etkisi ile testisteki testesteron sentezi inhibe olur.

Orak Hücreli Anemi, hastalarında hipogonadizm görülür. Serum testosteronu düşük, FSH ve LH ise normal, düşük veya artmış olarak izlenebilir. Bu hastalarda primer-sekonder hipogonadizm ayırımı zordur.

Hemakromatozis, hastalığında %80 testis fonksiyonlarında bozulma görülür. Karaciğer, testis ve hipofizde demir birikimi tespit edilmiştir. Özellikle hipofizdeki demir birikiminin bu bozukluklara sebep olduğu düşünülmektedir.

Kabakulak, ergenlikten sonra geçirilirse %15-25 oranında orşit geçirilir. Orşit %10 bilateraldir ve testis atrofisi gelişir. Ancak günümüzde kabakulak aşısı sonrasında çok nadir görülmektedir. Kabakulak orşitinde



testiküler atrofiyi ve azospermiyi önlemek için sistemik interferon alfa-2b tedavisi bildirilmiştir (21).

#### B4. Testis Torsiyonu:

Testisin spermatik kordon çevresinde dönerek iskemik hale gelmesi ile karakterizedir. Testis torsiyonu prepubertal ve adölesan dönemde sık görülür. İlk 6 saat içinde tanı konulup manüel veya cerrahi olarak detorsiyone edilmelidir. Gerek testisin iskemik hasarı sonrası, gerekse de torsiyon sonrası gelişen reperfüzyon hasarı veya kan-testis bariyerinin bozulmasına bağlı immünolojik infertilite görülebilir.

#### B5. Orşit:

Orşit, testis içinde ağırlıklı lökositik eksuda ve dışında seminifer tübüllerde tübüler skleroza neden olan testisin inflamatuvar lezyonudur. İnflamasyon ağrı ve şişliğe neden olur. Seminifer tübüllerdeki kronik inflamatuvar değişiklikler spermatogenezisin normal sürecini bozar ve sperm sayısında ve kalitesinde değişikliğe neden olur (22). Orşit genel olarak geri dönüşümlü olabilen spermatogenetik duraklamanın önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir (23). Orşit sonrasında testiküler atrofi gelişebilir(23). Granulamatöz orşitte sperm bağlayıcı oto-antikolar oluşabilir.

#### B6. Gonadotoksinler:

Günümüzde teknoloji ve sanayinin gelişmesi ile birlikte özellikle sanayide kullanılan çeşitli kimyasal maddelerin gonadotoksik etkileri de yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır. Günümüze kadar 4000 civarı

gonadotoksik madde tespit edilmiştir. Aşağıda bu maddelerin günlük hayatta sıkça karşılaşılan belli başlıları sıralanmıştır.

Sigara, hakkında karşıt görüş bildiren birçok çalışma vardır. Ancak nikotinin peritübüler kollajen birikimini arttırdığı, seminifer tübüllerde deformasyon oluşturduğu bilinmektedir.

Alkol, serum testesteron ve gonadotropin seviyelerini düşürmekte, testise ise yapısal olarak zarar vermektedir.

Esrar, marihuana; sperm sayı ve motilitesinde azalma ve testis morfolojisinde bozulma yaptığı bilinmektedir.

Anabolik steroidler, daha çok sporcular tarafından kullanılmaktadır. Bu ilaçlar FSH ve LH sekresyonunu azaltarak hipogonadotropik hipogonadizme yol açarlar. İlaçların bırakılması durumunda 4-12 ay arasında normal sperm fonksiyonlarına ulaşılabilir.

İlaçlar; spironolakton, kolşisin, allopurinol, nitrofurantoin simetidin, siklosporin gibi ilaçlar infertiliteye sebep olmaktadır.

Endüstriyel gonadotoksinler; DBCP (dibromochloropropane) böcek ilacıdır ve azospermi yapar. Kadmiyum, kurşun ve manganez gibi metaller seminifer tübüller üzerine etkirler. Kurşun maruziyeti bunların içinde en önemli olanıdır.

Hipertermi, ortam veya skrotumun ısı artışıdır. Sıcak banyo, dar şort veya pantolonlar, varikosel hipertermiye sebep olabilir. Sperm fonksiyonlarında değişik derecelerde bozukluk meydana getirirler.

Radyasyon; hızlı bölünme potansiyeli nedeni ile germinal hücreler radyasyona duyarlıdır. Leydig hücreleri ise radyorezistandır. Sperm

hücrelerine zarar vermek için 100-300 rad ışın yeterlidir. Radyoterapi sonrası gebeliklerde konjenital anomali oranlarında bir farklılık izlenmemesine rağmen, en az 2 yıllık kontrasepsiyon önerilir. Radyoterapi sonrası sperm fonksiyonlarının tamamen normale dönmesi en az 5 yıl alır, hastaların ¼'ünde ise kalıcı infertilite gelişir.

Kemoterapi; değişik ajanların farklı etkileri olmakla birlikte kemoterapi öncesi sperm dondurma en garantili yöntemdir. Kemoterapi sonrası doğan çocuklarda anomali görülememiştir, ancak kemoterapi sırasında spermlerde seks kromozomal ve otozomal anöploidi izlenmiş olması nedeni ile kemoterapi sırasında veya takibinde 3 ay-24 ay arası korunma uygulanmalıdır. Siklofosfamid sonrası %35-100 oranlarında azoospermi izlenmiştir. Sisplantin sonrasında da azoospermi saptanmakta olup 4 yıl içinde fonksiyonlar tekrar geri kazanılmaktadır.

#### B7. Maturasyon Arresti:

Histolojik bir tanıdır. Spermatogenezin olduğu ancak bir safhada durduğu bir durumdur. Duraklama genelde primer spermatosit evresinde görülür. Hormon değerleri normaldir. İnfertilite nedeni ile yapılan biyopsilerin %4-30'unda izlenir. Genetik veya sekonder nedenlere bağlıdır. Trizomi, Y kromozomu delesyonları gibi genetik sebepler veya kemoterapi, radyoterapi gibi sekonder sebepler olabilir. Azoospermi veya oligoastenozoospermi görülür. Tedavi mikroTESE ve ICSI uygulanır.

#### B8. Hipospermatogenez:

Özellikle vazektomiye tersine çevirme operasyonları sonrasında sperm sayısının normal olmasına rağmen, harekette azlık ve olgunlaşmada gerilik izlenmez. Bunun operasyon sonrası oluşan epididimal disfonksiyona bağlı spermin normal olgunlaşma sürecini tamamlayamaması sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

#### B9. İnmemiş Testis:

Kriptorşidizm doğumdaki %2-5'lik insidansıyla erkek genitaliyasının en sık görülen doğumsal anomalisidir. Doğum sonrası üçüncü ayda insidansı spontan olarak %1-2'ye geriler.

Testisin inişi sırasında normal hipotalamo-pitüiter-gonadal aks gereklidir. İnmemiş testis hipogonadizm ve androjen duyarsızlığı olmak üzere iki hormonal nedenden kaynaklanabilir. İnmemiş testiste germ hücre dejenerasyonu birinci yılın sonunda görünmeye başlar. 2 yaşında germ hücre sayısı açık bir biçimde azalmaya başlar. Bu nedenle özellikle bilateral vakalarda spermatogenezini korumak amacıyla erken tedavi önerilmektedir.

Kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde semen parametreleri sıklıkla bozulmuştur. İnfertil hastaların %2-9'unda kriptorşidizm öyküsü vardır (24). Bununla birlikte tek taraflı kriptorşidizm öyküsü bulunan erkeklerle (%89,7), bulunmayanların (%93,7) çocuk sahibi olma oranları birbirine yakındır. Ayrıca tek taraflı kriptorşidizmi olan erkeklerin çocuk sahibi olma şansları orşiopeksi yaşından, ameliyat öncesi testis lokalizasyonu ve

büyüklüğünden bağımsız gibi görünmektedir (25). İki taraflı kriptorşidizmi olan erkeklerde oligozoospermi ve azoospermi görülme sıklıkları sırasıyla %31 ve %42'dir. Ayrıca bu erkeklerde çocuk sahibi olma şansı da %35-53 arasındadır.

Kriptorşidizmde tedavi seçenekleri hormon tedavisi ve cerrahi orşiopeksidir. GnRH, hCG ve plasebo için başarı oranları sırasıyla %21, %19 ve %4 olarak bildirilmektedir (26). Hormonal tedavi protokolü yüksek skrotal testislerde haftada bir defa olmak üzere üç enjeksiyondur. Tedavi dozu her enjeksiyonda 1-3 yaş arası için 1500 IU, 4-6 yaş arası için 3000 IU, 6-15 yaş arası için 5000 IU olarak uygulanmalıdır. İnmemiş testisli olgularda cerrahi tedaviyle başarı %70-90'dır.

#### B10. Varikozel:

Testisleri drene eden pampiniform pleksusu oluşturan spermatik venlerde kanın geriye reflüsü ile birlikte venlerin dilate ve kıvrımlı hal alması olarak tanımlanır. 3 kategoride değerlendirilir;

1. derece: Valsalva manevrası sırasında palpe edilebilen varikozel,
2. derece: Valsalva manevrası yapılmadan palpasyon ile saptanabilen varikozel,
3. derece: Valsalva manevrası yapılmadan gözle görülebilen varikozeldir.

Varikozel tanısı fizik muayene ile konulur, USG ile konfirme edilir fakat başka patoloji düşünülüyorsa yapılması şart değildir. Varikozel erişkin erkek popülasyonunun %2-20'sinde görülen bir anormalliktir (27).

Bozuk semen analizine sahip erkeklerin % 25-40'ında varikosel saptanması, infertil erkeklerde daha sıklıkla görüldüğünü göstermektedir (28). Varikosel %90 sol tarafta bulunur. adölesan varikoselde testis hipotrofisi görülür. Testis boyutlarının periyodik ölçüldüğü çocuklarda, varikosel tedavisi sonrası varikosel ilişkili testis hipotrofisinin gerileyerek testis boyutunun normal boyutunu yakaladığı gösterilmiştir (29).

Varikoselin infertilite üzerindeki etkisi kesin olmamakla birlikte çeşitli teoriler vardır. Metabolit reflüsü; renal vendeki kanın testislere geri dönmesi ile renal ve adrenal metabolitlerin testise zarar verebileceği düşünülmektedir. İnternal spermatik vendeki zararlı katekolaminler, fosfolipaz A2, prostoglandin E ve F<sub>2</sub>alfa, serotonin gibi metabolitlerin spermatogenez üzerine zararlı etki gösterebileceği düşünülmektedir. Artmış hidrostatik basınç; testislerde konjesyon ve hipoksi oluşturarak spermatogenezini etkileyebilir. Skrotal ısı artımı; 0,6-0,8 derecelik skrotal ısı artımının spermatogenezini olumsuz etkileme riski vardır. Varikosel tedavisi radyolojik olarak venöz skleroterapi şeklinde veya cerrahi olarak tedavi edilir.

Varikoselli hastalarda cerrahi veya medikal tedavi sonrasında sperm dansite ve motilite değerlerindeki artış operasyon öncesine göre anlamlı derecede yüksek saptanmasına rağmen, varikosel tedavisinin gebelik oranları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlamadığı izlenmiştir (30,31). Bu konuda geniş çaplı araştırmaların yapılmasına gerek duyulmaktadır.

## B11. İdyopatik İnfertilite:

İdyopatik erkek infertilitesi genelde oligoastenoteratozoospermi tablosu olarak görülen ve sebepleri açıklanamayan bir infertilite türüdür. Genelde kesin bir kanıt olmamakla birlikte ampirik tedavi yöntemleri tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda hormonal tedavilerin etkisiz olduğu veya yan etki profillerinin fazla olduğu izlenmiştir. Non-hormonal tedavilerde ise antioksidanların kesin kanıt olmamakla birlikte faydalı olabileceği düşünülmektedir.

## C. Post-testiküler Nedenler

### C1. Kistik Fibrozis:

Daha önce kromozomal hastalıklar bahsinde anlatıldığı üzere bilateral vaz deferens agenezisi görülebildiğinden post-testiküler nedenler arasında da değerlendirilebilir.

### C2. Obstrüksiyonlar:

Sperm taşıyan kanalların herhangi birindeki obstrüksiyon sonrası azospermi görülür. En sık obstrüksiyon epididimde görülür. Enfeksiyon, travma veya cerrahi gibi çeşitli sebeplere bağlı gelişebilir. Tedavisinde MESA (Mikroskopik epididimal sperm aspirasyonu) ile spermler toplanıp ICSI' de kullanılabilir (32). Mikrocerrahi ile uç-uç veya uç-yan epididimovazostomi yapılabilir. Operasyon sonrası çocuk sahibi olma oranı %60-87 arasındadır.

### C3. Young Sendromu:

Kronik sinüzit, bronşiektazi ve obstrüktif azospermi ile karakterizedir. Fizyopatoloji net olarak bilinmemekle birlikte, siliyer aktivitede bozukluk görülmektedir. Rekonstrüktif cerrahiye yanıt azdır.

### C4. Enfeksiyonlar:

Özellikle genç erkeklerde E. Coli ve C. Trachomatis enfeksiyonu sonrası epididimde oluşan nedbeleşme ve obstrüksiyonlar infertiliteye sebep olabilirler.

### C5. Cerrahi Girişimler:

Vazektomi sonrası vazovazostomi operasyonları sonrası veya inguinal bölge ve herni operasyonları sonrasında çeşitli derecelerde vaz deferens obstrüksiyonu görülebilir.

### C6. İmmünolojik Bozukluklar:

Spermatozoalar normalde antijen taşırlar ve immun sistem için yabancı olarak algılanırlar. Ancak immun sistem vücudumuzda spermlere saldırmamaktadır (33). Burada germ hücrelerini humoral dokulardan ayıran bir kan-testis bariyeri olduğu düşünülmektedir. Kan-testis bariyerini oluşturan esas hücreler peritübüler myoid hücreler ve Sertoli hücreleridir. Bu bariyeri oluşturan sıkı bağlantılar (tight junctions) tamamen homojen değildir ve zayıf noktalardan kaçaklar olabilir. Ancak bu zayıf noktalardan



çıkan spermelere karşı da ciddi bir direnç görülmemesi aktif immünsüpresyon denen bir mekanizma ile açıklanmaktadır (34). Sürekli az miktarda sperm sızıntısı olması nedeni ile T süpresör hücrelerinin sürekli uyarılması ile desensitizasyon oluşur. Ancak travma ve vazektomi gibi aşırı miktarda sperm antikorunun ortaya çıktığı durumlarda patolojik hasarlar meydana gelebilir. Aktif immünsüpresyon oluşmasında dolaşıma sızan sperm antijenlerinin kaynağı; rete testis ve efferent kanallar ile spermatogoniumlar ve preleptoten spermatozoidlerdir (35). Testosteron da T süpresör hücreleri uyararak aktif immünsüpresyonda etkilidir. Testosteron serum antisperm antikorları ile ters korelasyon gösterir. Epididim, vaz deferens ve prostatta da aktif bir immünite vardır.

İmmünolojik infertilitede ana rol oynayan antisperm antikorları (ASA), infertil erkeklerin % 3-12'sinde tespit edilmektedir (36). ASA en önemli etkisini servikal mukustan geçerken göstermektedir. ASA spermin ileri hareketini engeller ve postkoital testte "shaking" denen hareket oluşur. Ayrıca spermelerin kümeleşmesine sebep olarak da ilerlemelerini engeller. Ayrıca spermin oosite bağlanmasını da engellerler.

ASA'ya bağlı infertilitenin klinik bir belirtisi bulunmamakla birlikte geçirilmiş enfeksiyon, travma ve operasyonlar açısından uyanık olunmalıdır. Eğer başka bir sebep yoksa spermdeki motilite bozukluğunda ASA akla gelmelidir (37).

ASA serum, seminal plazma ve spermde bulunabilir, ancak serumdakinin tanıda bir önemi yoktur. Özellikle IgG ve IgA önemlidir. ASA tespiti için birçok test tanımlanmışsa da bugün iki tanesi rutinde

kullanılmaktadır. IBT (Immunobead test) ve MAR (Mixed antiglobulin reaction test).

IBT; Immunobead partikülleri, tavşan anti-immunglobülinlerine bağlı polyacrylamide tanecikleridir. Birkaç kez yıkanmış sperm süspansiyonu, immunobead süspansiyonu ile karıştırılır ve x400 büyütmede faz kontrast mikroskop altında incelenir. Sperm hareketi sonrası yüzeyine yapışan immunobead bağlı sperm oranı hesaplanır. %20 ve üzerinde test pozitif kabul edilir. Ancak %50 veya daha fazla spermatozoanın anikorla bağlı olması durumunda fertilizasyon anlamlı derecede bozulmaktadır. Bu nedenle %50 ve üzerinde ise test bozuk olarak kabul edilir. Sperm yüzeyine bağlanmış immunglobulinler de tespit edilerek IgG ve IgA oranları da belirlenebilir.

MAR; taze spermlerin immunglobulin bağlanmış lateks partikülleri veya koyun eritrositleri ile karşılaştırması sonucu, aglutine olan spermatozoaların oranına göre karar verilir. %50 ve üzeri aglütinasyon immünolojik infertilite olarak değerlendirilir. %10-50 arası ise şüpheli kabul edilir.

#### C7. Seksüel Bozukluklar:

Şimdiye kadar anlatılan infertilite sebepleri tamamen teorik sebepler olup, seksüel ilişki bozukluğu sonucu spermin vajene ulaşamaması sonucu tüm sebepler boşa çıkabilir. En sık ve önemli seksüel fonksiyon bozukluğu ejakülasyon bozukluklarıdır. Bunları ana olarak 4 grupta toplayabiliriz.

Retrograd ejakülasyon; mesane boynunun kapanamaması sonucu ejakülatın mesaneye kaçmasıdır. Özellikle prostat ve mesane boynuna yapılan girişimler sonrasında sık görülür. Tanı kateterizasyon ile alınan idrarda spermlerin saptanmasıdır. Bu spermler yeterli idrar alkalinizasyonu sağlandıktan sonra alınıp, yıkanarak yardımcı üreme tekniklerinde kullanılabilirler. Bunun yanında antegrad ejakülasyonu sağlamak amacı ile sempatomimetik ajanlar (psödoefedrin, efedrin sülfat) oral oldan kullanılabilir.

Prematüre ejakülasyon; net bir tanımı olmamakla birlikte, erkeğin eşinden önce orgazma ulaşması olarak tanımlanabilir. Ortak kanaat penetrasyon sonrası 1 dakikadan önce ejakülasyon olmasıdır. Kesin bir tedavisi yoktur. Davranış tedavisi, antidepresanlar, lokal anestetik pomadlar ve değişik bitkisel tedaviler uygulanmaktadır.

Anejakülasyon; seminal emisyonun hiç olmamasıdır. Paravertebral sempatik zincirin hasarlanması, genişletilmiş retroperitoneal lenf nodu rezeksiyonu, alfa adrenerjik ilaçlar (antihipertansifler, antidepresanlar), diyabet, multipl skleroz, transvers miyelit gibi hastalıklar sebepleri arasındadır. Tedavisi nedene yöneliktir. Seks terapisi, elektrovibrasyonla sperm elde edilmesi, subkutan fizostigmin enjeksiyonu, hCG ile gece emisyonları sağlanması ve tüm bu tekniklerle elde edilen spermlerin yardımcı üreme tekniklerinde kullanılarak çocuk sahibi olunabilmesi mümkündür.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 1- Hasta seçimi ve çalışmanın dizaynı:

Sperm analizinde azospermi saptanan 82 hasta çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Çalışmaya dâhil edilme şartları aşağıdaki gibiydi; santrifüje edilmiş ejakülatta sperme rastlanmaması, bilateral palpabl vaz deferens mevcudiyeti, transrektal USG ile seminal vezikül ve prostatın mevcudiyetinin saptanması, hastanın medikal hikayesinde geçirilmiş genital enfeksiyon, cerrahi ve vazektomi olmaması. Tüm hastalardan tanı sırasında ve operasyon öncesi olmak üzere en az iki sperm örneği alındı.

Tüm hastalara lokal anestezi altında mikroTESE uygulandı. Tüm hastalarda sperm bulunan dokular kriyoprezervasyona alındı. Tüm hastaların eşleri Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde değerlendirilmiş ve normal reproduktif kapasiteye sahip oldukları tespit edilmişlerdi. Tüm eşler hormonal olarak ICSI'ye hazırlanmıştı. Eşlere agonist ve antagonist protokolleri takiben recombinant FSH ile ovaryen stimülasyon uygulandı.

#### 2- Hormon ölçümleri:

Hormon ölçümleri kemilüminesans immunometrik yöntemi ile (İmmulite 2000, Siemens diagnostics) çalışıldı. FSH, LH ve total testosteron değerlerine bakıldı. FSH için referans değerler 1,5-15 mIU/ml, LH için referans değerler 4-8,6 mIU/ml, Total testosteron için referans değerler 245-1600 ng/dl olarak alındı.

### 3- Semen analizi:

Semen analizleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kılavuzlarında belirtildiği şekilde manüel olarak aynı operatör tarafından yapıldı (38). Semen volümü derecelendirilerek cam silindirde ölçüldü.

### 4- MikroTESE:

Hasta supin pozisyonda yatırılıp, damar yolu açılarak, intravenöz tek doz sefalosporin ile profilaksinin ardından ilk başlanacak tarafın vaz deferens çevresine ve skrotum orta hat rafe üzerinde yaklaşık 3 cm'lik bölgeye lidokain+levobupivakain ile lokal anestezi uygulandı. Orta hattan yapılan insizyonu takiben künt ve keskin diseksiyonlarla dokular geçilip tunica albugenia'ya kadar gelindi. Avasküler hattan yaklaşık 1,5 cm'lik sagittal kesi ile tunica albugenia açıldı. Çıkan testis dokusu 20 büyütmede mikroskop altında incelenerek dolgun ve daha beyazımsı olan seminifer tübüllerden örnekler alınarak embriyolog tarafından incelenmek üzere gönderildi. Açılan testisten gönderilen dokuların incelenmesinde sperm bulunamaması durumunda karşı taraf vaz deferense lokal anestezi uygulanıp, testis açılarak aynı şekilde o taraf testisten örnekler gönderildi ve sperm arandı. Her iki testis kapatılmadan patoloji için de birer örnek alınıp bovin solüsyonu içinde gönderildi. Tunica albugenia 4/0 monokril ile kapatıldı. Skrotum cildi ise 3/0 monokril ile separe olarak kapatıldı.

#### 5-Spermatozoanın elde edilmesi ve izolasyonu:

MikroTESE işlemi sonucu alınan dokular embriyolog tarafından iki iğne yardımıyla disseke edildi. Disseke edilen dokular; 200 veya 400 kat büyütme altında mikromanipülatörde incelendi. Sperm görülen dokular iyice disseke edildikten sonra bir pipet yardımıyla tüpe alındı. Tüp daha sonra 3-5 dakika vortekslendi. Vortekslenen tüp mediumlar ısınana kadar inkübatöre kaldırıldı. 15 ml'lik konik falkon tüpü içerisine aşağıdan yukarıya doğru her birinden 1 ml olacak şekilde %90 ve %45'lik gradient solüsyonları üst üste konularak iki tabaka halinde iki tüp hazırlandı. Isınan konik tüpün üzerine önceden inkübatöre kaldırılmış tüp içindeki TESE dokusu tabakaları sarsmayacak şekilde pipet yardımıyla eklendi. Konik tüpler 2000 devirde 20 dakika santrifüj edildi. Tüplerin dibinde 0,5 ml kalana kadar üstteki süpernatant kısmı bir pipet yardımıyla dışarı atıldı. Dibinde kalan 0,5 ml kısım 2-3 ml yıkama medimu ile karıştırıldı. 1800 devirde 10 dakika daha santrifüj edildi. Tüpün dibinde 0,4 ml kalana kadar üstteki süpernatant kısmı pipet yardımıyla atıldı. Kalan kısım ICSI işlemine kadar inkübatöre kaldırıldı.

#### 6-Biyopsi materyalinin hazırlanması:

MikroTESE sırasında testislerden alınan doku örnekleri bovin tespit solüsyonu içerisine konuldu ve incelenmek üzere patolojiye gönderildi. Doku takibi sonrasında rutin parafin blok kesitleri hazırlandı ve hematoksilin eosin ile boyamalar yapıldı. Seri kesitler ile incelenen örneklerde seminifer tübüllerin bazal membranları, lümeninde bulunan

germ hücrelerinin popülasyonu ve matür spermatozoa varlığı ile interstisyel alanların özellikleri değerlendirildi.

#### 7-TESE sonuçlarının değerlendirilmesi:

Tek bir spermatozoa bile bulunduğu TESE sonucu pozitif olarak kabul edildi.

#### 8-ICSI, Embriyo transferi:

Uygulanan hormon protokolünün ardından ovum elde edilmesinden yaklaşık 36 saat önce tek doz hCG ile ovülasyon indüksiyonu yapıldı. Ultrason kılavuzluğunda folliküllere ponksiyon yapılarak oosit-kümüülüs kompleksleri toplandı ve üniversal IVF mediumunun içine konuldu. 30 saniyelik hyaluronidaz (80IU/ml) uygulamasının ardından bir pastör pipeti yardımı ile aşağı, yukarı hareketlerle kumulus oositten ayrıldı. Oositler 37°C ve %5'lik CO<sub>2</sub> ortamında enjeksiyona kadar inkübe edildi (16). Steril polistiren IVF kabına sperm koymak için mediumlar yardımıyla havuz oluşturuldu. Hazırlanan sperm bir pipet yardımıyla havuza eklendi. Spermier PVP (Sperm hareketini yavaşlatan ve mikropipetin kontrollü sperm çekmesini sağlayan sıvı) solüsyonuna mikropipet yardımıyla konuldu. Mikro pipet yardımıyla kuyruğu kırılarak hareketsizleştirilen sperm PVP solüsyonundan alınarak ICSI işlemi yapıldı.

#### 9-Histoloji:

Gönderilen testis biyopsileri patologlar tarafından incelenip 4 farklı kategoride sınıflandırıldı. (1) hipospermatogenezis; tüm germinal hücrelerin sayısının azalması ve seminifer tübüllerde germ hücrelerin

daha inceleşmiş tabakalar olarak yer almalarıdır. (2) matürasyon arresti; spermatogenezisin erken safhaları görülmesine rağmen matür spermatidlerin görülememesi durumudur. (3) sertoli cell only; seminifer tübüllerde hiç germ hücresi görülmemesidir. (4) tübüler atrofi; seminifer tübüllerde germ hücresi yokluğunda sadece bazı lokalize sahalarda spermatogenezisin görülmesidir.

#### 10-İstatistik:

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Bağımsız gruplar Mann Whitney U, ve grup oranları ki-kare testleri ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Hastaların ortalama yaşları  $34,2 \pm 5,8$  (23-54) idi. Hastalarımız FSH düzeyi normal ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı ve bu değerler ile mikroTESE sırasında sperm bulunması, gebelik oluşması ve işlemin doğumla sonuçlanması ile aralarındaki ilişki değerlendirildi. FSH düzeyi normal ve yüksek olan gruplar arasında mikroTESE işleminde sperm bulunma ( $p=0.003$ ) ve gebelik oluşma ( $p=0.016$ ) oranları açısından anlamlı fark olduğu izlendi MikroTESE işlemi sonrasında oluşan gebeliğin doğumla sonuçlanma oranları açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ( $p=0.154$ ).

Tablo 2: FSH düzeyi normal ve yüksek olan gruplarda sperm bulunma, gebelik ve işlemin doğumla sonuçlanma oranları

	FSH normal (n=37) n (%)	FSH yüksek (n=45) n (%)	p*
Sperm bulunma	27 (73)	18 (40)	0.003
Gebelik	11 (29,7)	4 (8,9)	0.016
Doğum	6 (16,2)	3 (6,7)	0.154

\* Mann Whitney U.

FSH yüksekliğinin sperm bulunması ve gebelik oluşması üzerinde etkili olduğu ancak doğumla sonuçlanan gebelikler açısından bir fark oluşturmadığı görüldü.

Hormon düzeyleri açısından karşılaştırmak üzere hastalar mikroTESE sırasında sperm bulunan ve bulunmayan şekilde gruplara ayrıldı. Her iki grup arasında FSH ve LH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı

fark bulundu (sırasıyla  $p=0,02$  ve  $p=0,01$ ). Benzer şekilde gebelik oluşan ve oluşmayan hasta grupları arasında FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark varken ( $p=0,03$ ), LH değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,280$ ). Gebelikleri doğumla sonlanan ve doğumla sonlanamayan hasta grupları arasında ise FSH ve LH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla  $p=0,182$  ve  $p=0,929$ ).

Tablo 3: mikroTESE sonrası sperm bulma, gebelik oluşumu ve işlemin doğumla sonuçlanması açısından pozitif ve negatif grupların ortalama FSH ve LH düzeyleri.

	FSH (IU/ml)	LH (IU/ml)
Sperm var	33,97	35,39
Sperm yok	50,66	48,93
$p^*$	0,02	0,01
Gebelik var	29,47	35,5
Gebelik yok	44,19	42,84
$p^*$	0,03	0,280
Doğum var	31,5	42,17
Doğum yok	42,73	41,47
$p^*$	0,182	0,929

\* Mann Whitney U.

Hastalar hipotalamo-hipofizer-testiküler aksındaki hormonal durumlarına göre incelenmek üzere 3 ana gruba ayrıldı;

Grup I: normal fonksiyon

Grup II: hipotalamo-hipofizer aksı bozukluk

Grup III: testiküler fonksiyon bozukluğu

Bu şekilde oluşturulan Grup I-II ve III arasında sperm bulunma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken ( $p=0,208$ ) gebelik

oluşması ( $p=0,032$ ) ve doğum oranları ( $p=0,005$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

Tablo 4: Hormonal açıdan normal, Hipotalamo-Hipofizer hasar ve Testiküler fonksiyon bozukluğu şeklinde oluşturulan gruplarda mikroTESE ile sperm bulunması, gebelik oluşması ve işlemin doğumla sonuçlanması oranları

	Normal (n=48) n (%)	Hipotalamo- Hipofizer hasar (n=16) n (%)	Testiküler Hipofonksiyon (n=18) n (%)	p*
Sperm bulunma	30 (62,5)	8 (50)	7 (38,9)	0,208
Gebelik	13 (27.1)	2 (12,5)	0 (0)	0,032
Doğum	8 (16,7)	1 (7,3)	0 (0)	0,005

\* Mann Whitney U.

Sperm bulunan ve bulunmayan gruplardaki hastaların yaşları değerlendirildiğinde gruplar arasında ortalama yaş açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,127$ ). Benzer şekilde doğum olan ve olmayan gruplara arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark bulunmazken ( $p=0,295$ ), gebelik olan ve olmayan gruplar arasında ise ortalama yaş açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0,023$ ).

Tablo 5: mikroTESE sonrası sperm bulma, gebelik oluşumu ve işlemin doğumla sonuçlanması açısından pozitif ve negatif grupların yaş ortalamaları

	Yaş
Sperm var	33,3
Sperm yok	35,3
p*	0,127
Gebelik var	31,6
Gebelik yok	34,8
p*	0,023
Doğum var	32,2
Doğum yok	34,4
p*	0,295

\* Mann Whitney U.

82 hastanın 69'unun patoloji verilerine ulaşılabildi. Hastalar patolojik tanılarına göre gruplandırıldığında sperm bulma ( $p=0,183$ ), gebelik oluşumu ( $p=0.198$ ) ve gebeliğin doğumla sonuçlanması açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı( $p=0.066$ ).

Tablo 6: Patoloji sonuçlarına göre sperm bulma, gebelik oluşumu ve işlemin doğumla sonuçlanması oranları .

	n	Sperm bulma	Gebelik oluşumu	Doğum
Matürasyon arresti	19	10 (%52,6)	2 (%10,5)	1 (%5,3)
Tübüler atrofi	19	9 (%47,4)	2 (%10,5)	1 (%5,3)
Hipospermatogenez	1	1 (%100)	1 (%100)	1 (%100)
Sertoli Only Cell	28	10 (%35,7)	3 (%10,7)	1 (%3,6)
Normal	2	2 (%100)	1 (%50)	1 (%50)
p*		0,183	0,198	0,066

\* Ki-kare.

FSH değerleri ile patoloji sonuğları karşılaştırıldığında ise FSH yüksekliği ile SCOS görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark olmadığı izlendi.

Tablo 7: FSH değerleri ile histolojik bulguların görülme sıklığı arasındaki ilişki

	Matürasyon arrestı	Tübüler atrofi	SCOS	Hiposper- matogenez	Normal
FSH normal	%50	%20,8	%20,8	-	%8,3
FSH yüksek	%15,6	%31,1	%51,1	%2,2	-

## 5. TARTIŞMA

Normal bir çiftin bir ay içerisinde gebe kalma şansları %20-25, 6 ay içerisinde %75 ve bir yıl içerisinde ise %90'dır (39). Gebeliklerin çoğu, ovulasyon günü ya da ovulasyondan önceki 6 gün içerisinde bulunan cinsel ilişkiler sonucu oluşur. Sadece ovulasyonu takip eden günlerde bulunan cinsel ilişkilerin çok azı gebelikle sonuçlanır. Hem erkek hem de kadın için 24 yaşında fertilizasyon oranları en yüksektir. Fertilizasyon oranları bu yaştan sonra her iki sekste de düşmeye başlar. Günümüzde evli çiftlerin %15'i infertildir (2). İnfertil çiftlerin yaklaşık olarak %50'sinde etiyolojide erkek faktörü rol oynar (10). İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde özellikle fertilitiyi etkileyebilecek konulara dikkat edilerek detaylı bir hikaye alınmalıdır. Daha sonra fizik muayene yapılır. Başlangıç laboratuvar testlerinin yapılmasıyla da temel değerlendirme tamamlanmış olur. Hikaye, fizik muayene ve başlangıç laboratuvar testlerinin sonuçlarına bakılarak, daha spesifik testlere yönlendirecek bir ayırıcı tanıya gidilir. Erkek infertilitesinin farklı yönlerini değerlendiren çok sayıda test bulunmakla birlikte, bütün hastalarda hepsini de kullanmak gerekmez. İdeal olanı, bu değerlendirmelerin infertiliteden sorumlu spesifik bozukluğu ortaya koyabilmesidir. Her ne kadar bazı durumlarda bu mümkün olsaydı da, çoğu erkekte nedeni bulunamayan semen bozukluğuna rastlanılır (40). Sperm bozuklukları içinde de en sık rastlanılanı oligoastenoteratozoospermidir (OAT) (11) Eğer mümkünse, spesifik bir neden bulunup, buna yönelik spesifik tedavi başlanılmalıdır. Tedaviden yeterli sonuç alınabilmesi için, tanının iyi konması gerekir.

Örneğin obstrüksiyon ve hipogonadotropik hipogonadizm tedavi edilebilir patolojiler arasında sayılırken, viral orşite bağlı sekonder bilateral testis atrofi geri döndürülemez hasardır. Genel olarak bakıldığında seminal kanallarda obstrüksiyon infertilitede %7 oranında görülmektedir(41). Ayrıca, bazı azospermik erkeklerin testislerinde aktif spermatogenez odakları mevcut olup, tedavi ile sperm yapımı uyarılabilir. Eğer sperm analizindeki bozulmanın nedeni ortaya konamaz ise "idyopatik infertilite" olarak tanımlanır. Tam değerlendirme neticesi düzeltilemeyecek bir patolojiye sahip olduğunun anlaşılması, erkeğin gereksiz ve stres yaratacak uzun tedavi protokolleri içerisine girmesini önler. Böyle çiftler ejakülat spermi ya da epididim veya testislerden elde edilecek spermelerin in vitro fertilizasyon (IVF) / intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)'de kullanılması ile çocuk sahibi olabilirler (42). Ejakülatan yeterli sayı veya kalitede sperm elde edilemediği olgularda testisten ya da epididimden alınan spermeler ICSI işleminde kullanılarak olguların sırasıyla % 33,3 ve %44,3'ünde gebelik sağlanılabilir (43). Konvansiyonel IVF kadından toplanan oositlerin bir petri kutusu içerisinde spermatozoa ile 24-48 saat inkübe edilmesi, arkasından oluşan embriyoların uterus kavitesine transferini içerir. ICSI'nin uygulanmaya başlamasından sonra konvansiyonel IVF daha az yapılır duruma gelmiştir. ICSI; tek bir spermatozoanın oosit içerisine mikroskop altında mikroenjeksiyonudur. (16,44,45). TESE işlemi sırasında cerrahi mikroskop kullanılarak yapılan mikrodiseksiyon tekniği ile başarının arttığı görülmüştür (46,47). Günümüzde non-obstrüktif azospermide sperm elde etmenin en iyi

yöntemi mikroTESE olarak bilinmektedir. Geçmiş yıllarda ümitsiz olarak kabul edilen birçok infertil çift mikroTESE ve ICSI tekniklerinin klinik pratiğe girmesi ile çocuk sahibi olabilmektedir. MikroTESE işleminin bu sürece anlamlı katkısı olmakla birlikte, invaziv bir prosedür olması nedeniyle belirli bir organik ve psikolojik morbiditeye sahiptir. Bu sebeple klinisyeni mikroTESE kararı vermeye yönlendirecek veya tekrarlayan mikroTESE kararı aldırarak etkili prediktif belirteçler aranmaktadır. Geçmişte yapılan çalışmalarda özellikle testis histolojisi ve FSH değerleri üzerine odaklanılmıştır.

Bu çalışmada FSH için eşik değer olarak 15 IU/ml alınmıştır. Literatürdeki birçok çalışmada yüksek FSH değerlerinde testiküler atrofi bulunacağı ve mikroTESE ile sperm bulunamayacağı öngörülmüştür(43). Ayrıca FSH değerlerinin sperm bulma açısından prediktif bir değeri olmadığı da bildirilmiştir (48). Ezech ve ark. (49) FSH düzeyi ile mikroTESE başarısı arasında zayıf bir korelasyon olduğunu öne sürmüştür. Ancak ilerleyen çalışmalar göstermiştir ki yüksek FSH değerlerinde sperm bulunmakla birlikte, tam tersine düşük FSH değerlerinde de sperm saptanamayabilmektedir (50). Çalışmamızda FSH değeri 15 IU/ml üzerinde olan hastaların %40'ında sperm bulunmuş olup bunlarda %8,9 oranında gebelik oluşmuştur. FSH değerleri normal olan grupta ise %73 oranında sperm bulunmuş ve bu hastaların %29,7'sinde gebelik oluşmuştur. FSH düzeyi normal ve yüksek olan gruplar arasında mikroTESE işleminde sperm bulunma ve gebelik oluşma oranları açısından anlamlı fark olduğu izlenmiştir. Oluşan gebeliğin doğumla sonuçlanma



oranları ise her iki grupta aynıdır. Ramasamy ve ark.nın (3) yaptığı yakın zamanlı bir çalışmada da FSH düzeyi 15-30 IU/ml, 31-45 IU/ml ve >45 IU/ml olan hastalarda sperm elde etme oranları sırasıyla %60, % 67 ve %60 olarak bulunmuştur. Bu oranlar ilginç olarak FSH düzeyi normal olan gruba göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Yani Ramasamy ve ark.nın çalışmasına göre FSH düzeyi normalin 2 ve 3 kat üzerinde olan hasta grubunda mikroTESE ile sperm elde etme oranları daha fazladır. Ancak FSH düzeyleri normal ve yüksek olan gruplarda gebelik (sırası ile %46, %50, %52, ve %46) ve doğum oranları (sırasıyla %38, %45, %44, %36) birbirine benzer bulunmuştur (3). Bohring ve ark.nın (51) yaptıkları bir çalışmada ise FSH ve inhibin B düzeyleri spermatojenik aktivite ile ilişkili bulunmuş, ancak hormon düzeylerinin kesin bir prediktör faktör olamayacağı, çünkü hormon düzeyleri normal sınırların dışında olan hastalarda da mikroTESE ile başarılı sonuçlar alınabildiği vurgulanmıştır.

Spermatogenez Hipotalamo-Hipofizer aks tarafından pulsatil olarak salgılanan GnRH'ın LH ve FSH salgılanmasını stimüle etmesi ile oluşur. Spermatogenezin devamı içinde FSH'ın LH tarafından desteklenmesi gerekmektedir.(52) Hipotalamo-hipofizer-testiküler aksdaki patolojilerin mikroTESE işlemi uygulanan hastalarda sperm bulunma, gebelik ve doğum oranları üzerine etkisi hakkında literatürde geniş hasta gruplarında yapılmış çalışma yoktur. Küçük hasta gruplarında ve olgu sunumlarında hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında TESE ile sperm elde edilebildiği, ancak bu başarının gebelik ve doğum oranlarına aynı oranda yansımadağı bildirilmiştir (53,54). Testosterondaki ani artışların da

spermatogenezisi olumsuz etkilediğini gösteren yayınlar mevcuttur (55). Bizim çalışmamızda hastalar LH ve testosteron düzeylerine göre hipotalamo-hipofizer-testiküler aksı normal fonksiyon gösteren, santral hasar olan (hipogonadotropik hipogonadizm) ve testiküler hasar olan (hipergonadotropik hipogonadizm) gruplar olarak ayrıldığında, bu gruplar arasında sperm bulunma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken gebelik oluşması ve doğum oranları arasında anlamlı fark bulundu. Yani bizim çalışmamızda da santral ve testiküler hasar olan hastalarda sperm elde edilebilirken, bu başarı gebelik ve doğum oranlarına aynı şekilde yansımamıştır.

Birçok çalışmada testisin histopatolojik değerlendirmesinin miktoTESE' de sperm bulma açısından en önemli prediktif değer olduğu kabul edilmektedir (56,57). Biyopsi spesimeninde, olgun spermatidlerle dolu seminifer tübüller veya düzgün yapıda, normal kalınlıkta lamina propria tespit edildiğinde sperm bulma oranı yüksek olarak değerlendirilmektedir. Eğer biyopside sadece sertoli hücrelerinden oluşan veya primer spermatositler içeren seminifer epitelyum izlenirse hastada sperm bulma şansının çok az olduğu düşünülür. Ancak alınan biyopsiler random olduğu için testisin tümünü temsil etmez. Bazı otörler spermatogenezin tüm testis dokusu içinde multi-fokal dağılımına dayanarak, TESE için tek bir biyopsinin yeterli olacağını savunurlarken, diğerleri örnekleme oranının arttırılmasıyla sperm bulma şansının daha fazla olacağı görüşündedirler. Biyopsi sırasında örnekleme oranının arttırılması ise testisin kan dolaşımında bozulma ya da fibrozis ve immün hasar gibi yan

etkilere yol açabilmektedir. Tunç ve ark.nın (58) yaptıkları bir çalışmada en başarılı sperm bulma oranları hipospermatogenezde (%83,3) saptanırken, en sık saptadıkları patoloji olan germ hücre aplazisinde sperm bulma oranı ise %42.1 idi. Su ve ark.nın (59) yaptığı bir çalışmada SCOS'ta sperm bulma oranı %24 iken, en yüksek oran %79 ile hipospermatogenez grubunda idi. Tournaye ve ark.nın (60) çalışmasında ise SCOS'ta sperm bulma oranı %67, matürasyon arrestinde %82 ve hipospermatogenezde ise %100 idi. Bizim serimizde ise SCOS'ta sperm bulma oranı %35,7, maturasyon arrestinde %52,6, tübüler atrofide %47,4 ve hipospermatogenezde %100 olup literatürde bildirilen oranlarla uyumludur. Hastalar yukarıda sayılan patolojik tanılarına göre gruplandırıldığında; sperm bulma, gebelik oluşumu ve gebeliğin doğumla sonuçlanması açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak biyopsiye göre karar vermedeki handikap ise biyopsinin sadece alındığı alanı temsil etmesi, testisin biyopsi alınmayan alanları hakkında hep bir soru işaretinin akıllarda kalmasıdır.

FSH değerleri ile histolojik bulguların birlikte değerlendirilmesinin prediktif bir değeri olup olamayacağı araştıran bir çalışmada FSH seviyesinin düşük, testis hacminin büyük olduğu hastalarda sperm bulma oranlarının hipospermatogenez grubunda yüksek olduğu, ancak matürasyon arresti ve SCOS olan hastalarda benzer bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (57). Başka bir çalışmada ise TESE ile sperm bulunan 17 hipospermatogenezli ve obstrüktif azospermisi olan 22 normal histopatolojili infertil hastanın FSH değerleri arasında bir farklılık

saptanmamıştır (61). Bizim çalışmamızda ise FSH normal grupta en sık görülen histopatolojik patern matürasyon arresti (%50) iken, FSH yüksek grupta ise SCOS (%51,1) idi.

## **6. SONUÇ ve ÖNERİLER**

Azoospermili bir hastada FSH düzeyi ile mikroTESE işleminin başarısını değerlendirmede kullanılan sperm elde etme ve gebelik oranları arasında anlamlı ilişki varken, bu ilişki doğum oranlarına yansımamaktadır. Sperm bulma oranları ile hipotalamo-hipofizer-testiküler aksdaki patolojiler arasında da ilişki olmasına rağmen gebelik ve doğum oranlarının bu patolojilerden bağımsız olduğu görülmüştür. Testis dokusunun histopatolojisi ise mikroTESE başarısını değerlendirmede kullanılan parametrelerin hiçbirini etkilememektedir. Güncel literatürde bu bulguların sonuçlarını destekleyen ve aksini iddia eden çalışmalar mevcuttur. Fakat bu çalışmaların büyük bir çoğunluğu sayıca az hasta grupları ile yapılmıştır. Dolayısıyla mikroTESE başarısını öngörmede kullanılacak belirteçler hakkında kesin bir hükme varmak için daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- 1.** Madhukar D, Rajender S. Hormonal treatment of male infertility: promises and pitfalls. *J Androl.* 2009 Mar-Apr;30(2):95-112.
- 2.** Bhasin S, de Kretser DM, Baker HW. Clinical review 64: Pathophysiology and natural history of male infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Dec;79(6):1525-9.
- 3.** Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril.* 2009 Aug;92(2):590-3.
- 4.** Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle.* 1966;7(6):240-3.
- 5.** Kormano M, Suoranta H. An angiographic study of the arterial pattern of the human testis. *Anat Anz.* 1971;128(1):69-76.
- 6.** Baumgarten HG, Holstein AF, Rosengren E. Arrangement, ultrastructure, and adrenergic innervation of smooth musculature of the ductuli efferentes, ductus epididymidis and ductus deferens of man. *Z Zellforsch Mikrosk Anat.* 1971;120(1):37-79.
- 7.** Carter SS, Shinohara K, Lipshultz LI. Transrectal ultrasonography in disorders of the seminal vesicles and ejaculatory ducts. *Urol Clin North Am.* 1989 Nov;16(4):773-90.
- 8.** Kruger TF et al: Sperm morphologic features as a prognostic factor in invitro fertilization. *Fertil Steril* 13:29, 1962
- 9.** World Health organization: Report of the Meeting on the Prevention of Infertility at the Primary Health Care Level. WHO, Geneva 1083, WHO/MCH/1984.4
- 10.** Lipschultz LI, Howards SS. *Infertility in the Male.* St. Louis, USA: Mosby-Year book Inc, 1997
- 11.** Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA, Xu D, Vogel DL. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile

and infertile men. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1388-93.

- 12.** Vogt PH. Molecular genetics of human male infertility: from genes to new therapeutic perspectives. *Curr Pharm Des*. 2004;10(5):471-500.
- 13.** Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1144-1151
- 14.** Schopohl J, Mehlretter G, von Zumbusch R, Eversmann T, von Werder K. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril* 1991;56:1143-1150
- 15.** Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998;70:397-411.
- 16.** Palermo G, Jris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17-18
- 17.** Robbins W, Segraves R, Pinkel D, Wyrobek A. Detection of aneuploid human sperm by fluorescence in situ hybridisation: evidence for a donor difference in frequency of sperm disomic for chromosomes 1 and Y. *Am J Hum Genet* 1993;52:799-807
- 18.** Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in men with Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol [Oxf]* 1975;4:399-411.
- 19.** Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976;34:119-124
- 20.** Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alternations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001;22:226-239

- 21.**Ruther U, Stilz S, Rohl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dorr U, Jipp P. Successful interferon-alpha 2, a therapy for a patient with acute mumps orchitis. *Eur Urol* 1995;27:174-176.
- 22.**Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl* 1993;16:1-13.
- 23.**Diemer T, Desjardins C. Disorders of Spermatogenesis. In: Knobil E, Neill JD eds. *Encyclopedia of Reproduction*. Vol 4. San Diego: Academic Press, 1999, p. 546-556.
- 24.**Baccetti B, Capitani S, Collodel G, Strehler E, Piomboni P. Recent advances in human sperm pathology. *Contraception* 2002;65:283-287.
- 25.**Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:389-397
- 26.**Carpi A, Fabris GFM, Chiechi A, Nardini V, Ramani R, Di Coscio G. Spermatogenesis in azoospermia, formerly cryptorchid men. Use of needle aspiration techniques. *Acta Cytol* 2002;46:848-854.
- 27.**Kursh ED. What is the incidence of varicocele in a fertile population? *Fertil Steril* 1987;48:510-511.
- 28.**Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Behre HM. Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1995;10:347-353.
- 29.**Butler GE, Ratcliffe SG. Serono symposia reviews. *Serono Symposia Reviews* 1984 (Suppl 1): 244.
- 30.**Ünal D, Yeni E, Karaoğlanoğlu M. Subklinik ve klinik varikoselektominin seminal parametreler üzerindeki etkileri: Karşılaştırmalı retrospektif bir analiz. *Yeni Tıp Dergisi* 2000;17(2); 84-86
- 31.**Unal D, Yeni E, Verit A, Karatas OF. Clomiphene citrate versus varicolectomy in treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study. *Int J Urol*. 2001 May;8(5):227-30.



- 32.**Schroeder-Printzen I, Zumbe G, Bispink L, Palm S, Schneider U, Engelmann U, Weidner W. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. Hum Reprod 2000;15:2531-2535.
- 33.**Gilula NB, Fawcett DW, Aoki A. The Sertoli cell occluding junctions and gap junctions in mature and developing mammalian testis. Dev Biol 1976 May;50(1):142-68.
- 34.**Tung KS, Okada A, Yanagimachi R. Sperm autoantigens and fertilization. I. Effects of antisperm autoantibodies on Rouleaux formation, viability, and acrosome reaction of guinea pig spermatozoa. Biol Reprod. 1980 Nov;23(4):877-86.
- 35.**Tung KS, Yule TD, Mahi-Brown CA, Listrom MB Distribution of histopathology and Ia positive cells in actively induced and passively transferred experimental autoimmune orchitis. J Immunol. 1987 Feb 1;138(3):752-9.
- 36.**Moghissi KS. Reflections on the new guidelines for the use of semen donor insemination. Fertil Steril. 1990 Mar;53(3):399-400
- 37.**Jager S, Kremer J. Immunological aspects of male infertility. Ann Biol Clin. 1987;45(3):340-5
- 38.**World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction 4th. Ed
- 39.**Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R; Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association Inc. Best practice policies for male infertility. J Urol 2002 May;167(5):2138-44
- 40.** Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med. 1995 Feb 2;332(5):281-5.

- 41.** Schlegel PN: Management of ejaculatory duct obstruction. In: Infertility in the male. Lipshultz LI, Howards SS (eds), 3th ed., p: 385-394, Mosby-Year Book, Inc, Missouri, 1997.
- 42.** Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Silber S. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1995 Jun;10(6):1457-60.
- 43.** Van Steirteghem AV, Nagy P, Joris H, et al: Results of intracytoplasmic sperm injection with ejaculated, fresh and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa. *Hum Reprod*, 13(suppl 1): 134-142, 1998.
- 44.** Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, Trounson AO, de Kretser DM. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1985 Sep;2(3):119-22.
- 45.** Craft I, Shrivastav P. Treatment of male infertility. *Lancet.* 1994 Jul 16;344(8916):191-2.
- 46.** Chan PT, Schlegel PN. Sperm Retrieval Techniques. In: Chan P, Goldstein M, Rosenwaks Z, eds *Reproductive Medicine Secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2004:249-258.
- 47.** Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod.* 1999;14(1):131-135.
- 48.** von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul;84(7):2496-501.
- 49.** Ezeh UI, Moore HD, Cooke ID. Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in

men with azoospermia due to primary gonadal failure. *Hum Reprod.* 1998 Nov;13(11):3066-74

- 50.** Kim ED, Gilbaugh JH 3rd, Patel VR, Turek PJ, Lipshultz LI. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol.* 1997 Jan;157(1):144-6.
- 51.** Bohring C, Schroeder-Printzen I, Weidner W, Krause W. Serum levels of inhibin B and follicle-stimulating hormone may predict successful sperm retrieval in men with azoospermia who are undergoing testicular sperm extraction. *Fertil Steril.* 2002 Dec;78(6):1195-8.
- 52.** Plant TM, Marshall GR. The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev.* 2001 Dec;22(6):764-86.
- 53.** Meseguer M, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Gil-Salom M. Testicular sperm extraction (TESE) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in hypogonadotropic hypogonadism with persistent azoospermia after hormonal therapy. *J Assist Reprod Genet.* 2004 Mar;21(3):91-4
- 54.** Fahmy I, Kamal A, Shamloul R, Mansour R, Serour G, Aboulghar M. ICSI using testicular sperm in male hypogonadotropic hypogonadism unresponsive to gonadotrophin therapy. *Hum Reprod.* 2004 Jul;19(7):1558-61.
- 55.** Shetty G, Wilson G, Huhtaniemi I, Shuttlesworth GA, Reissmann T, Meistrich ML. Gonadotropin-releasing hormone analogs stimulate and testosterone inhibits the recovery of spermatogenesis in irradiated rats. *Endocrinology.* 2000 May;141(5):1735-45.
- 56.** Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod.* 1997 Jan;12(1):80-6.

- 57.** Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *Int J Androl.* 2001 Oct;24(5):306-10.
- 58.** Tunc L, Kirac M, Gurocak S, Yucel A, Kupeli B, Alkibay T, Bozkirli I. Can serum Inhibin B and FSH levels, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia? *Int Urol Nephrol.* 2006;38(3-4):629-35.
- 59.** Su LM, Palermo GD, Goldstein M, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia: testicular histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol.* 1999 Jan;161(1):112-6.
- 60.** Tournaye H, Liu J, Nagy PZ, Camus M, Goossens A, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod.* 1996 Jan;11(1):127-32.
- 61.** Ballescá JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fábregues F, de Osaba MJ, Ascaso C, Vanrell JA. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2000 Aug;15(8):1734-8.