

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



**OBSTRÜKTİF VE NON OBSTRÜKTİF AZOOSPERMİ HASTALARINDAN
ELDE EDİLEN SPERM ÖRNEKLERİ İLE EMBRİYO GELİŞİMİ VE
GEBELİK ORANLARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖZLEM CANDAN

TEZ DANIŞMANLARI
PROF. DR. ERSİ ABACI KALFOĞLU
DOÇ. DR. MERİÇ KARACAN

İSTANBUL
MAYIS 2017

TC

İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “**Obstrüktif ve Non Obstrüktif Azoospermi Hastalarından Elde edilen Sperm Örnekleri İle Embriyo Gelişimi ve Gebelik Oranları**” isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi; 10/05/2017

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Tülay İREZ

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Ersi Abacı KALFOĞLU

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Meriç KARACAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Yrd. Doç. Dr. Defne GÜMÜŞ

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Prof. Dr. İmer OKAR

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi

BEYAN

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

ÖZLEM CANDAN

İTHAF

Hiç bir zaman desteklerini esirgemeyen ve daima yanımda olacaklarını bildiğim değerli aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, yardım ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam **Doç. Dr. Meriç Karacan'a**,

Tez çalışmam süresince bilgi ve görüşlerini benimle paylaşan en başta Sayın **Prof. Dr. Tülay İrez** olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tüm hayatım boyunca sevgi, sabır ve tüm maddi, manevi desteklerini esirgemeyen canım annem **Semra Candan'a**, babam **Hüseyin Candan'a** ve ağabeyim **Umut Candan'a**,

Sonsuz desteđiyle her zaman yanımda olan deđerlim **Yasin TÜRK'e**,

Bu zorlu süreçte bana göstermiş oldukları anlayış, destek ve sevgilerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÖZET	xiii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite	3
2.1.1. İnfertilite Epidemiyolojisi	3
2.2. Erkek İnfertilitesi	4
2.2.1. Erkek İnfertilitesi Nedenleri	5
2.2.2. Erkek İnfertilitesinin Epidemiyoloji ve Etiyolojisi ..	6
2.2.3. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi	6
2.3. Erkek Üreme Sistemi Anatomisi	8

2.3.1. Erkek İç Genital Organları	9
2.3.2. Erkek Dış Genital Organları	12
2.4. Spermatogenezis	13
2.5. Sperm Morfolojisi	15
2.5.1. Sperm Malformasyonlarının Tipleri	17
2.6. Azoospermik Erkeğin Değerlendirilmesi ve Tedavisi	19
2.6.1 Obstrüktif Azoospermi	20
2.6.1.1 Tanımlama	20
2.6.1.2. Sınıflandırma	21
2.6.1.3. Tanı	22
2.6.1.4. Tedavi	23
2.6.2. Non Obstrüktif Azoospermi	25
2.6.2.1. NOA ve Genetik Sendromlar	26
2.6.2.2. NOA'da Tanı	28
2.6.2.3. NOA'da Sperm Elde Etme	28
2.7. Cerrahi Sperm Eldesi Yöntemleri	29
2.7.1. Testisten Sperm Elde Edilmesi	30
2.8. ICSI	31
2.8.1. ICSI'nin Tarihçesi	31
2.8.2. ICSI Endikasyonları	32
2.8.3. ICSI Sonrası Fertilizasyon ve Embriyo Klivajı	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35

4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR	44
8. ÖZGEÇMİŞ	49



TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1 : Erkek İnfertilitesinin Etiyoloji ve Dağılımı	6
Tablo 2 : Semen Analizi İçin En Düşük Referans Değerleri	8
Tablo 3 : Kruger Kesin Kriterlerine Göre Sperm Morfolojisi	17
Tablo 4 : Günümüzde Geçerli ICSI Endikasyonları	33
Tablo 5 : OA ve NOA Gruplarında Temel Özelliklerin Karşılaştırılması	39
Tablo 6 : OA ve NOA Gruplarında ICSI-ET Sikluslarının Sonucu	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Erkek Üreme Sisteminin Yandan Kesit Görünümü	9
Şekil 2 : Testislerin Yapısı ve Diğer Üreme Organları	10
Şekil 3 : Seminifer Tübülün Enine Kesidi	10
Şekil 4 : Penisin Yapısı	12
Şekil 5 : Spermatogenezisin Şematik Anlatımı	15
Şekil 6 : Spermin Yapısı ve Bölümleri	16
Şekil 7 : Sperm Baş Defektleri	18
Şekil 8 : Sperm Baş Defektleri	18
Şekil 9 : Sperm Boyun Defektleri	18
Şekil 10 : Non Obstrüktif Azoospermide Tanı ve Tedavi Şeması	26

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Santigrat Derece
µm	Mikrometre
µmol	Mikromol
2n	Diploid
ATP	Adenozin Trifosfat
AZF	Azoospermik Faktör
CABVD	Bilateral Vas Deferens Yokluğu
cm	Santimetre
Co ₂	Karbondioksit
COH (KOK)	Kontrollü Yumurtalık Hiperstimülasyon
ET	Embriyo Transferi
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
g	Gram
GnRH	Gonadotropin Salıcı Hormon
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
HSA	İnsan Serum Albumin
HSG	Histerosalpingografi
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyon
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
KS	Klinefelter Sendromu
LH	Luteinleştirici Hormon

m-TESE	Mikro Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
MESA	Mikro Epididimal Sperm Aspirasyonu
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mU	Mili Ünite
n	Haploid
N ₂	Azot
NOA	Non Obstrüktif Azoospermi
O ₂	Oksijen
OA	Obstrüktif Azoospermi
P	Fosfat
PESA	Perkutan Epididimal Sperm Aspirasyonu
PN	Pronükleus
PRL	Prolaktin Hormon
PVP	Polivinilpirolidon
PZD	Parsiyel Zona Diseksiyonu
SRY	Sex Determining Region on Y (Testis Belirleyici Gen)
SUZI	Subzonal İnseminasyon
TEFNA	Testiküler İğne Aspirasyonu
TESA	Testiküler Sperm Aspirasyonu
TESE	Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

TRUS	Transrektal Ultrasonografi
TSH	Tiroid Sitümüle Edici Hormon
TURED	Transüretal Ejakülator Kanal Rezeksiyonu
Yp	Y Kromozomunun Kısa Kolu
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



7. ÖZET

Özlem Candan, Obstrüktif ve Non Obstrüktif Azoospermi Hastalarından Elde Edilen Sperm Örnekleri İle Embriyo Gelişimi ve Gebelik Oranları, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2017.

Çalışmamızda OA ve NOA'li erkek hastalardan elde edilen testiküler motil sperm varlığında farklı azoospermi etiyojilerinin ICSI sonuçları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2007-2017 yılları arasında çocuk sahibi olamama şikayetiyle Beşiktaş OTA-Jinemed Hastanesi IVF kliniğine başvurup ICSI uygulanan 337 azoospermili çiftin dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya sadece m-TESE ile motil testiküler sperm bulunan olgular dahil edilmiştir. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde İstatistik Paket for Social Sciences sürüm 13.0 (SPSS Inc.) kullanılmıştır.

Spermiyogram sonucu azoospermi olduğu saptanan hastalara m-TESE operasyonu genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. m-TESE sonucu elde edilen spermle ICSI prosedürü uygulanmıştır. Embriyo transferi, oosit toplanmasından 3 gün sonra gerçekleştirilmiştir. Gebelik ET'den 12 gün sonra serum hCG seviyesinin değerlendirilmesiyle doğrulanmıştır.

Siklusların sonuçları karşılaştırıldığında toplanan oosit sayısı, enjekte edilen M2 sayısı, fertilizasyon oranları, 3. Güne ulaşan ve transfer edilen embriyo sayısı, implantasyon oranı, klinik gebelik oranı ve abortus oranı iki grupta da benzer bulunmuştur.

Sonuç olarak testislerden m-TESE ile motil sperm bulunabiliyorsa NOA ve OA bulunan hastalarda ICSI tedavisi sonuçları arasında bir fark bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler : Azoospermi, mikrodiseksiyon TESE, ICSI, obstrüktif azoospermi, non obstrüktif azoospermi, infertilite.

8. SUMMARY

Özlem Candan, Embryo Development and Pregnancy Rates with Sperm Samples Obtained from Obstructive and Nonobstructive Azoospermia Patients, Institute of Health Sciences, 2017.

The aim of the present study was to investigate the effect of different etiologies of azoospermia on the ICSI results in the presence of testicular motile sperm obtained from male patients with OA and NOA in our study.

Between 2007-2017, 337 azoospermia couples who applied to IVF clinic of Beşiktaş OTA-Jinemed Hospital for ICSI were retrospectively analyzed. Only patients involving motile testicular sperm with m-TESE were included in the study. Statistical Package for Social Sciences version 13.0 (SPSS Inc.) was used to evaluate the obtained data.

m-TESE procedure, was performed under general anesthesia. The ICSI procedure was applied to the sperm obtained from the m-TESE. Embryo transfer was performed 3 days after oocyte retrieval. Pregnancy was confirmed 12 days after ET by assessing serum hCG level.

The number of oocytes collected, number of oocyte injected, fertilization rate, number of embryo transferred, implantation rate, clinical pregnancy rate and abortion rate were found to be similar in both groups.

As a result, if motile sperm can be detected with m-TESE from testes, there was no difference between ICSI treatment results in patients with NOA and OA.

Keywords : Azoospermia, microdissection TESE, ICSI, obstructive azoospermia, non obstructive azoospermia, infertility.

1. GİRİŞ

Hiçbir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, düzenli bir cinsel hayata rağmen en az bir yıl gebelik elde edilememesine infertilite denir (1). İnfertilite, günümüzde çok sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur ve bu vakaların büyük bir kısmı erkek infertilitesinden kaynaklanmaktadır. Bu sebeple, infertiliteden şüphelenilen erkek hastalarda tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde hasta öyküsü, tam bir fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar testleri, semen analizleri yapılmalıdır.

Azoospermi, semende sperm bulunamamasıdır, çoklu histolojik fenotipe sahip heterojenik bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, azoospermi tanısı en az iki semen örneğinin değerlendirilmesi ile yapılmalıdır. Azoospermi, çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşur ve öykü, fizik muayene, hormon profili gibi değerlendirmeler sadece azoospermiye neden olacak sebebin değil aynı zamanda en iyi tedavi modelinin ortaya konulmasını da sağlayabilir. Bazı etiyolojik faktörler potansiyel olarak düzeltilebilir. Buna karşın, bazı bozukluklar geri dönüşümsüz olsa da erkek eşten alınan sperm ile yardımcı üreme yöntemleri kullanılarak tedavi edilebilir. Bazı bozukluklar ise geri dönüşümsüz olup hiçbir tedaviye yanıt vermez. İnfertil çiftlerde azoospermi %5 oranında görülüp, erkek infertilitesinin en ağır şeklidir (2).

Erkekte azoosperminin iki farklı tipi bulunmaktadır: Obstrüktif azoospermi (OA) ve non obstrüktif azoospermi (NOA). Testislerde, tamamen gelişme göstermiş spermin az bulunması veya hiç üretilmemesi sebebiyle ejakülatta sperm bulunamaması durumu NOA olarak adlandırılır. OA ise bilateral seminal kanal tıkanıklığı sebebi ile idrar ve semen içinde sperm bulunamamasıdır. Obstrüktif olgularda epididimde veya testiküler tübüllerde spermatozoa bol miktarda bulunması nedeniyle yüksek oranda sperm elde edilmesine karşılık, non obstrüktif olgularda, epididimde spermatozoa bulunmamakta yalnızca testisin çok küçük alanlarında spermatozoa bulunabilmektedir (3).

Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE), ejakülatında hiç sperm bulunamamış hastalara uygulanan bir cerrahi yöntemdir ve her iki testise de uygulanır. İnce iğne aspirasyonu ve açık biyopsi olmak üzere başlıca iki farklı tekniği bulunmaktadır. NOA vakalarında en verimli uygulanabilecek cerrahi yöntem mikro testiküler sperm ekstraksiyonu (m-TESE) 'dur. m-TESE işleminde seminifer tübüller özel mikroskoplar ile aranıp seçilirler bu da sperm bulabilme ihtimalini arttırmaktadır. Uygulanan işlem süresi uzun olduğundan genel anestezi altında gerçekleştirilir. Bu yöntem ile Klinefelter, AzFc delesyonları, sertoli sendromları ve maturasyon arttesti gibi durumlarda sperm bulma şansı diğer yöntemlere göre oldukça yüksektir (1).

OA hastalarında, PESA ya da MESA neredeyse %100 olarak başarı ortaya koyar. Eğer epididimal aspirasyon işleminde sperm elde edilemezse, ince iğne TESA ile testiküler sperm neredeyse tüm OA bulunan vakalarda elde edilir. NOA hastalarında ise epididimal aspirasyonun hiç bir anlamı yoktur dolayısıyla bütün hastalarda cerrahi yolla testiküler sperm elde edilmesi açık biyopsi yöntemi ile uygulanmalıdır (3).

Bu çalışmadaki amacımız OA ve NOA olan erkeklerde m-TESE yöntemi ile elde edilen motil spermle yapılan ICSI işlemi sonucu, fertilizasyon ve gebelik oranlarının karşılaştırılmasıdır. Böylece farklı etiyolojilerle azospermisi olan erkeklerde ICSI yönteminin başarısı irdelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

Reprodüktif çağda olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmadan, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi infertilite olarak adlandırılır (4). Genç çiftlerde bilinen herhangi bir sebep yoksa bu süre uzatılıp iki yıla kadar beklenebilir. 35 yaş üstü evliliklerde ise korunmasız olarak altı ay, infertilite tetkilerine başlamak için yeterli olarak görülmektedir (1).

Bu süreyi beklemeden araştırılmaya başlanacak çiftler kısaca aşağıdaki kriterlerle kısıtlanmıştır (4) :

- 1) 35 yaş üstü kadınlar.
- 2) Tubal, uterin hastalığı veya endometriozisi bulunan kadınlar.
- 3) Oligo/amenoreik kadınlar.
- 4) Semen anormalliği bulunan erkekler.
- 5) Abdominal ve pelvik cerrahi geçiren kadınlar.
- 6) Cinsel yolla bulaşan herhangi bir hastalık geçirmiş olan erkekler.
- 7) Geçirilmiş ürogenital cerrahi öyküsü ve genital patolojik bulgusu olan erkekler.

Gebelik oluşması için sağlıklı oosit üretimi ve ovulasyon, sağlıklı sperm üretimi, sperm ve oositin üreme sistemi içinde bir araya gelmesi, oluşan embriyonun uterusu taşınması ve endometriuma implantasyonu gereklidir.

2.1.1. İnfertilite Epidemiyolojisi

İnfertilite, yaş, meslek, cinsiyet, maruz kalınan çevre faktörleri, beslenme ve alışkanlıklar gibi çeşitli değişkenlerin etkisi altındadır. Yaşın ilerlemesiyle birlikte fertilité şansının azaldığı bilinmektedir. Normal bir çiftin bir ay içinde gebe kalma şansı %20-25, altı ay içinde %75 ve bir yıl içinde %90'dır.

Her iki cinste de fertilizasyon olasılığı 24 yaşında en yüksektir. 30 yaşında bir kadının ortalama gebe kalma süresi altı ay civarında iken, 40 yaşındaki bir kadının gebelik şansı kötü kaliteli oositler, düzensiz ovulasyon ve daha zayıf fertilizasyon sonucu önemli ölçüde azalır (1).

İnfertilite, günümüzde her altı çiftten birini ilgilendiren, oldukça ciddi bir toplum sağlığı problemidir. Tahminler dünyada ortalama 72.4 milyon çiftte fertilite problemi bulunduğunu göstermektedir. Türkiye’de ise infertilite prevalansı yaklaşık olarak %10 olarak gösterilmiştir (5).

Kadın infertilite nedenleri içinde en sık görülenler ovulasyon bozuklukları (%25), pelvik yapışıklıklar (%12), tubal oklüzyon (%11), diğer tubal anomaliler (%11), hiperprolaktinemi (%7), endometriozis (%15) olup %20 olguda sebep bulunamamıştır (1).

2.2. Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesi primer ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.

Primer Erkek İnfertilitesi

Primer erkek infertilitesine giren hastalar hiç bir kadını gebe bırakamayan erkeklerdir. Primer infertilite grubunun bir alt grubu ise gebelik elde etmiş olup, canlı çocuğu olmayan hastalardır. Bu durumda kadın faktörü de etkilidir.

Sekonder Erkek İnfertilitesi

Daha önce çocuk sahibi olabilmiş erkek hastalardır. Sekonder erkek infertilitesine dahil olan erkek hastalarda konjenital bozukluk ya da ciddi oligo-azoospermiye sıklıkla rastlanmaz. Daha çok enfeksiyon, travma, toksik etkenler veya varikosel olgularıdır.

2.2.1. Erkek İnfertilitesi Nedenleri

İnfertilitede prognozu etkileyen temel faktörler infertilitenin primer veya sekonder olması, infertilite süresi, semen analizi sonucu ve kadın faktörünün durumudur.

Konjenital Hastalıklar ve İnfertilite Mekanizması

Bu gruba Kartagener sendromu, Kistik fibrozis (bilateral konjenital vaz deferens yokluğu), İnmemiş testis, Von-Hippel-Lindau sendromu gibi genetik hastalıklar örnek verilebilir.

Kazanılmış Hastalıklar ve İnfertilite Mekanizması

Kabakulak, tüberküloz, gonore, sifiliz gibi enfeksiyonlar; diabetes mellitus gibi endokrin hastalıklar; hormonal disfonksiyon ve renal yetmezlik gibi sistemik hastalıklar; kronik bronşit gibi nörolojik hastalıklar ve sekonder testiküler yetmezlik bu gruba dahil olan hastalıklara örnek verilebilir. İnfertil erkeklerin semenlerinde normal popülasyondan daha sıklıkla olmak üzere Syphilis, Chlamydia, Lymphogranuloma, Herpes Simplex, Human Papilloma Virus ve Human Immunodeficiency Virus'a rastlanır.

Tıbbi Etkileşimler

Bazı tıbbi tedaviler de geçici ya da kalıcı olarak erkek infertilitesine yol açabilmektedir. Testis kanserleri, lösemiler genç yaştaki erkekleri etkileyerek infertiliteye yol açabilir. Kemoterapi, radyoterapi gibi tedavi durumlarından önce kryopreservasyon ile spermier saklanmalıdır (1).

2.2.2. Erkek İnfertilitesinin Epidemiyoloji ve Etiyolojisi

Genel olarak evli çiftlere bakıldığında %10-15 oranında infertilite görülmektedir. İnfertilite görülen çiftlerde etiyolojik nedenler incelendiğinde %50'sinin kadın faktörü, %30'unun izole erkek faktörü ve %20'sinin de hem erkek hem de kadın faktörü olduğu ortaya çıkmaktadır (6). Erkek infertilitesi etiyojisinin dağılımı Tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 1 : Erkek İnfertilitesinin Etiyoloji ve Dağılımı (%)* (7)

1. Nedeni açıklanamayan grup	%31.1
2. Varikosel	%15.6
3. Endokrin hipogonadizm	%9.0
4. Subklinik enfeksiyonlar	%8.0
5. İnmemiş testis	%7.8
6. Erektile disfonksiyon, hipospadias	%6.0
7. İmmünolojik	%4.5
8. Genel ve sistemik hastalıklar	%3.1
9. Obstrüktif patolojiler	%1.7
10. Jinekomasti	%1.1
11. Testis tümörleri	%0.3
12. Malign hastalıklarda semen dondurulması	%6.5
13. Diğer çeşitli nedenler	%5.5

*(10500 hastanın dağılımıdır)

2.2.3. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

A. Öykü Alma

İnfertilite için öykü alınırken çift birlikte değerlendirilmelidir. Sadece öykü almakla, infertilite vakalarının dörtte birine tanı konabilir ve prognoz tayini yapılarak infertil çift yönlendirilebilir.

Öykü Alırken Ele Alınması Gereken Başlıklar

- İnfertilite Öyküsü : Süre, önceki gebelikler, şuanki partner, diğer eski partnerler, önceki tedaviler.
- Cinsel Öykü : Cinsel ilişki zamanlaması, cinsel ilişki sıklığı, mastürbasyon sıklığı.
- Çocukluk ve Adolesans Öyküsü : İnmemiş testis, testiküler travma, puberte başlangıç yaşı.
- Tıbbi Öykü : Sistemik hastalıklar.
- Enfeksiyonlar : Viral, kabakulak orşiti, cinsel çeşitli hastalıklar, epididimit.
- Gonadotoksin Öyküsü : Kimyasallar (pestisid), kemoterapi, simetidin, kolşisin, alkol, termal etki.
- Aile Öyküsü : Kistik fibrozis, görme bozukluğu, Kallmann sendromu.
- Cerrahi Öykü : Orşiopeksi, mesane cerrahisi (1).

B. Semen Analizi

Sperm sayısı, spermin hareketliliği ve morfolojisinin incelenmesi işlemi semen analizi olarak adlandırılır. Erkek fertilizasyonunu ölçebilen herhangi bir cihaz ya da test bulunmamaktadır. Sadece semen analizinde ortaya çıkan değerler normal değerler ile karşılaştırılarak bir sonuca varılabilir (8) (Tablo 2).

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde öykü almadan sonra yapılması gereken en önemli işlem dört ila altı hafta arayla en az iki semen analizi alınmasıdır. Bu işlem öncesinde dikkat edilmesi gereken husus 3-6 günlük cinsel perhiz sonrası örnek verilmelidir ve örnek alındıktan en fazla bir saat içinde değerlendirme yapılmalıdır (4).

Tablo 2 : Semen Analizi İçin En Düşük Referans Değerleri (%95 güvenlik aralıkları) (9).

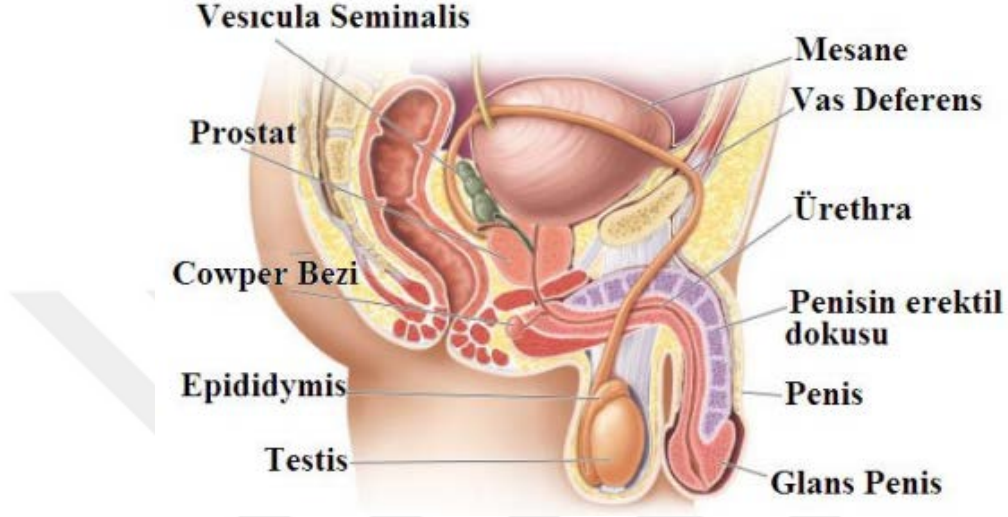
Parametreler	En düşük referans değer
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı (10 ⁶)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ / ml)	15 (12-16)
Total motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
Progressive motilite (PR, %)	32 (31-34)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3.0-4.0)
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit (10 ⁶ per ml)	<1.0
MAR (Mixed antiglobulin reaction) testi (%)	<50
Immunobead testi (%)	<50
Seminal çinko (µmol/ejakulat)	>2.4
Seminal fruktoz (µmol/ejakulat)	>13
Seminal nötral glukozidaz (mU/ejakulat)	>20

Yapılan en az iki semen analizinde de sonuçların anormal çıkması durumunda ileri düzeyde androlojik araştırma yapılmalıdır. Bunun için anamnez, fizik muayene, infertilite nedenlerinin araştırılması, gerekli görülmesi halinde genetik ve endokrin testler yapılması gerekir. Buna göre hastaya uygulanması gereken tedavi yöntemleri belirlenebilir (4).

2.3. Erkek Üreme Sistemi Anatomisi

Genital organlar her iki cinste de iç genital organlar ve dış genital organlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Üreme hücrelerini hazırlayan genital bezlere ve bu üreme hücrelerini ileten yollara iç genital organlar, çiftleşme ve iki cinse ait üreme hücrelerinin birleşmesini sağlayan organlara da dış genital organlar denir.

Erkek iç genital organları testis, ductus deferens, epididimis, funiculus spermaticus, vesicula seminalis, prostat, cowper bezidir. Erkek dış genital organları ise scrotum ve penisten oluşmaktadır (10) (Şekil 1).

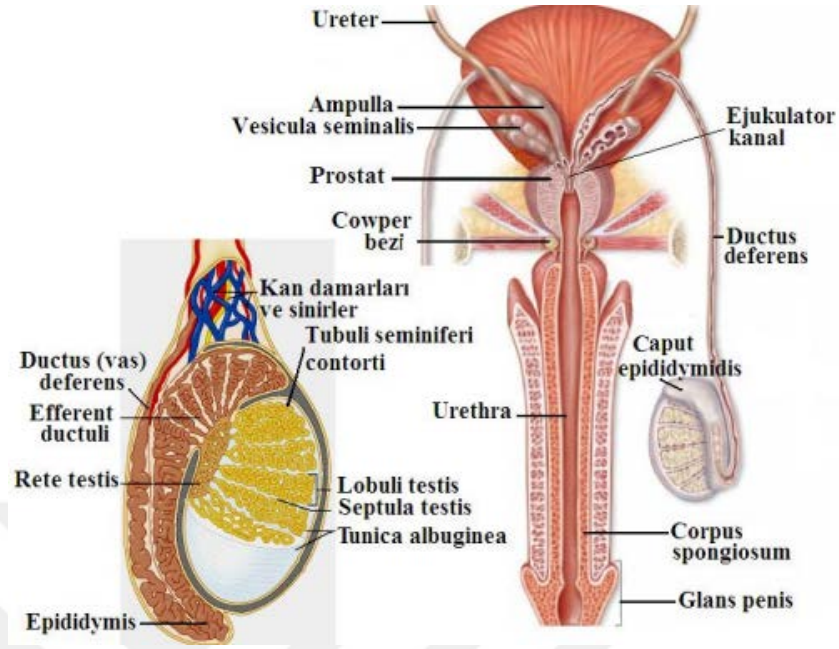


Şekil 1: Erkek Üreme Sisteminin Yandan Kesit Görünümü (11).

2.3.1. Erkek İç Genital Organları

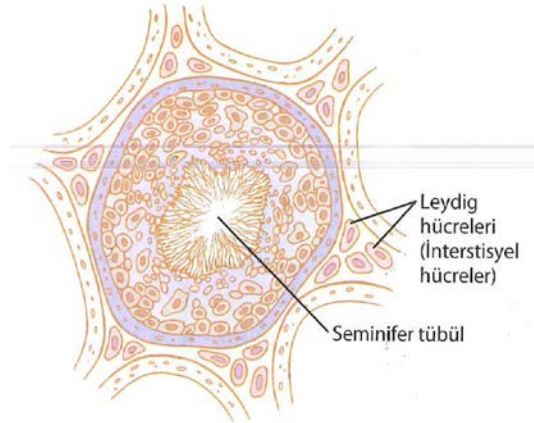
Testis

Testisler çift organlardır ve abdominal boşlukta gelişir. Daha sonra ise testisin işlevleri için ideal sıcaklığın yaklaşık 30°C olması gerektiğinden, doğumla birlikte skrotum denen bir kese içine inerler. Böylece spermatik kordonların ucunda asılı olarak dururlar. Testislerin görevi, başta testosteron olmak üzere erkek cinsiyet hormonlarının üretimi ve spermatogenezisin gerçekleştiği kısımdır (12).



Şekil 2 : Testislerin Yapısı ve Diğer Üreme Organları (11).

Testisler, dişi gonadları olan ovaryumlarla, embriyonik gelişim sürecinde aynı dokulardan köken aldıklarından homologdur. Testislerin iki işlevsel bileşeni bulunmaktadır. Bunlar sperm hücrelerini üreten seminifer tübüller ve eşey hormonlarını salgılayan interstisyel hücrelerdir (Şekil 3). Seminifer tübüllerde olgunlaşan sperm, epididimise geçerek burada depolanırlar ve çiftleşme sırasında vas deferens denen bağlantı yolunu takip edip üretraya geçerler, sonrasında vücut dışına salgılanırlar (13).



Şekil 3 : Seminifer Tübülün Enine Kesidi (14).

Epididimis

Sperm hücreleri epididimiste depolanırlar bu nedenle epididimis rezervuar görevi yapar. Epididimis caput epididimis, corpus epididimis ve caude epididimis olmak üzere üç parçadan meydana gelmektedir.

Ductus Deferens

Epididimisin kuyruk bölümünden başlayıp spermiumları taşıyan borudur. Bulunduğu bölgeye göre isimlendirilir.

Funiculus Spermaticus

20-25 cm uzunluğunda bir kordondur (10). Testise gelen ve testisten çıkan oluşumlar bir araya gelerek bu kordonu oluşturur (15).

Vesicula Seminalis

Bir çift bezdir. Mesanenin arka alt yüzü ile rectumun ön yüzü arasında bulunurlar. Vesicula seminalisin salgısı spermiumlara hareket sağlar ve hareketlerini arttırıcı etki yapar (10).

Prostat

Mesanenin altında, rectumun önünde yerleşmiş olan bez yapısında bir organdır. Üretranın prostatik parçasını çepeçevre sarar.

Cowper Bezi

Cowper bezin kanalları üretraya açılır (15).

2.3.2. Erkek Dış Genital Organları

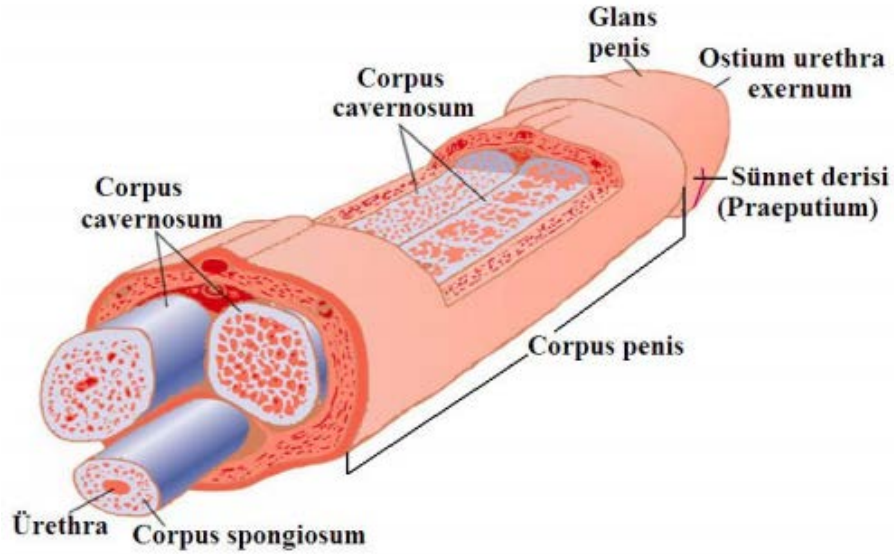
Scrotum

Testis, epididimis, ductus deferensin bir kısmı, testislere gelen ve giden damarlar ve sinirler, ayrıca funiculus spermaticusun bir kısmını içine alan bir torbadır (10).

Penis

Erkek dış genital organı olan ve üretranın dışarıya açılma yolunu oluşturan penis, corpora cavernosa adı verilen süngerimsi bir dokuya sahiptir. Bu doku içinde sinüzoid denen boşluklar bulunmaktadır (13).

Penil ereksiyon hemodinamik bir olaydır. Ve bu olay penisteki vasküler boşlukların duvarlarındaki düz kaslarla, arterial kasların her iki grubu da nöral uyarılarla kontrol edilir. Durgun durumda peniste minimal kan akımı vardır. Ereksiyon parasempatik kaynaklı damar genişletici uyarılarla oluşur, bunlar penis damarlarının ve kavernöz düz kasın gevşemesini etkiler (16).



Şekil 4 : Penisin Yapısı (11).

Seminal veziküller, prostat bezi ve bulboüretal bez tarafından üretilen sıvıya seminal sıvı denir. Bu salgı ile birlikte spermelerin dışarıya atılmalarına ejakülasyon adı verilir. Prostat bezin kasılabilme özelliği olduğundan, ejakülasyon sırasında kasılarak üretrayı sıkıştırır. Böylece semene mesaneden idrar karışımı engellenmiş olur. Ejakülasyon sırasında yaklaşık 200 milyon sperm içeren ortalama 3.5 ml semen salgılanır. Seminal sıvı, yüksek miktarda fruktoz içerdiği için spermelerin ihtiyaç duyduğu enerji bu sayede sağlanır. Ayrıca seminal sıvıda bulunan kimyasal maddeler ile spermelerin dış genital kanalının ürettiği asidik salgılardan korunması sağlanır (13).

2.4. Spermatogenezis

Tam farklılaşmamış diploid ($2n$) spermatogenetik hücrelerden, oldukça özelleşmiş olan haploid (n) spermatozoaların oluştuğu olaylara spermatogenezis adı verilir. Bu hücreler sırasıyla spermatogenezis, mayoz bölünme ve spermiyogenezis evrelerinden geçerler. Spermiyogenezis aşamasını tamamlayan spermatidlerin sertoli hücrelerinin apikal sitoplazmasından serbest kalmasına olayına ise spermiyasyon denir.

Embriyonik ve fetal gelişim döneminde spermatogonium hücreleri primordial germ hücrelerinden köken alırlar. Yeni doğan bir erkek çocukta seminifer tübüller, sertoli hücreleri ve daha az olmak üzere gonositlerle yani spermatogonialarla çevrilidir. Puberteye doğru ise, spermatogoniumlar sayı olarak çoğalırlar. Puberte itibariyle başlayan spermatozoa üretimi 45 yaşına kadar aktif olarak devam eder. 45 yaşından sonra azalış gösterse de ömür boyu devam eder (17).

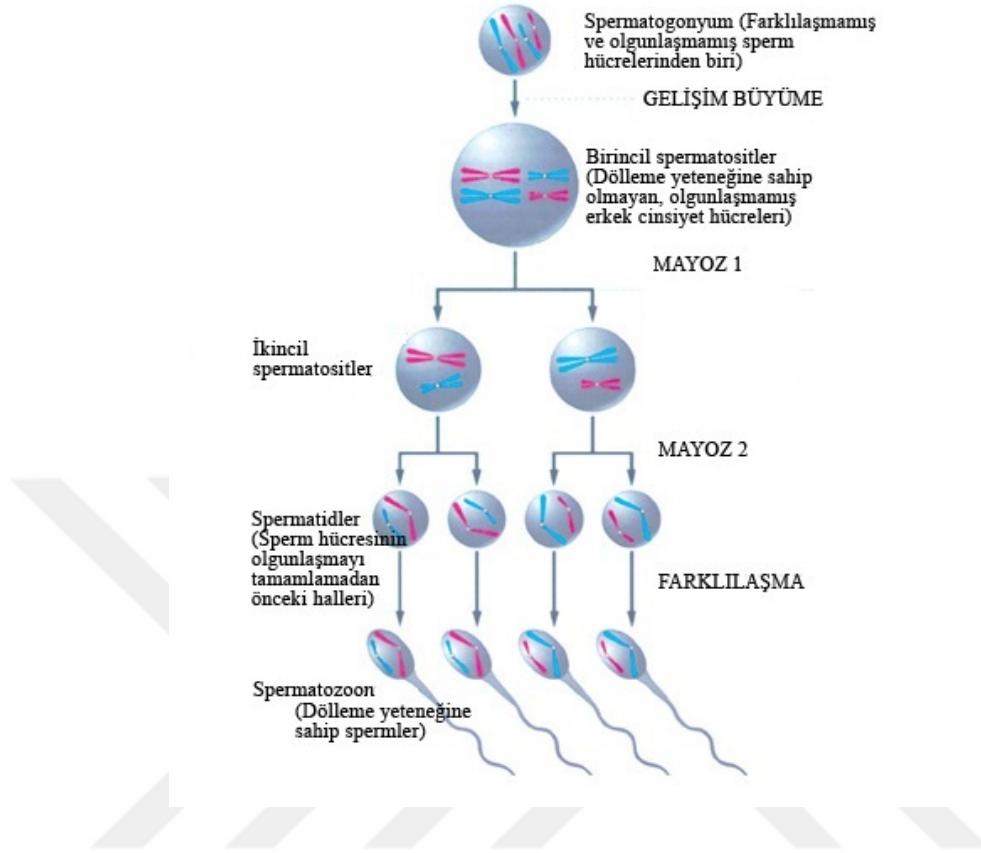
Seminifer epitelde, bazal membran üzerinde bulunan ve $2n$ olan spermatogoniumlar mitotik aktivite sonucu çoğalmaya başlarlar böylece spermatozidler meydana gelir ve mayoz bölünme süreci başlar, bir bölümü ise kaynak hücre olarak görev alır. Kaynak hücreler, spermatogenetik hücrelerin herhangi bir sebep ile zarar görmesi halinde, mitotik aktiviteyle yeniden

çoğalırlar. Yeni oluşan hücrelerin bir bölümü çoğalarak spermatogenezis aşamasına girer, bir bölümü ise dejenere olur.

Bundan sonra her primer spermatosit indirgenme bölünmesi olan birinci mayoz bölünmeye sırayla girer. Primer spermatositin yarısı büyüklüğündeki iki adet haploid sekonder spermatosit oluşur. Daha sonra sekonder spermatosit, ikinci mayoz bölünmeye geçer ve bunun sonucunda dört adet haploid kromozumlu spermatid oluşur. Spermatidler, sekonder spermatositlerin yarısı büyüklüğündedir. Spermatidlerden spermiyogenezis adı verilen dönüşüm aşamaları sonrasında 4 tane olgun spermiyum oluşur. Spermiyogenezis olayı da dahil olmak üzere spermatogenezis yaklaşık iki ay sürer (18).

Spermatidlerde spermiyogenezisin ilk belirtileri hücre organellerinde görülür. Golgi kompleksinde oluşturulan veziküller, çekirdeğin ön kısmına doğru ilerler ve birbirleriyle birleşerek akrozomal kepi meydana getirirler. Akrozomal kepi, karbonhidratlardan oldukça zengin, akrozin, hyalüronidaz ve nörominidaz gibi enzimler içerir ve hücre içinde inaktif olarak bulunur. Bu hidrolitik enzimler fertilizasyon esnasında serbest kalarak oosit etrafındaki yapıların geçilmesinde görev alırlar.

Spermatidler, sertoli hücreleri arasındaki kompartmanların lümene en yakın bölümünde bulunur ve erken evre spermatid olarak isimlendirilirler. Daha sonra sertoli hücrelerinin apikal sitoplazmalarına göç ederek akrozom oluşumu, flagellum şekillenmesi, kromatin kondensasyonu ve fazla sitoplazmanın atılması gibi bir dizi yapısal değişikliğe uğrarlar. Spermatidin bu yapısal değişikliği geçirdiği döneme geç spermatid evresi adı verilir (17).



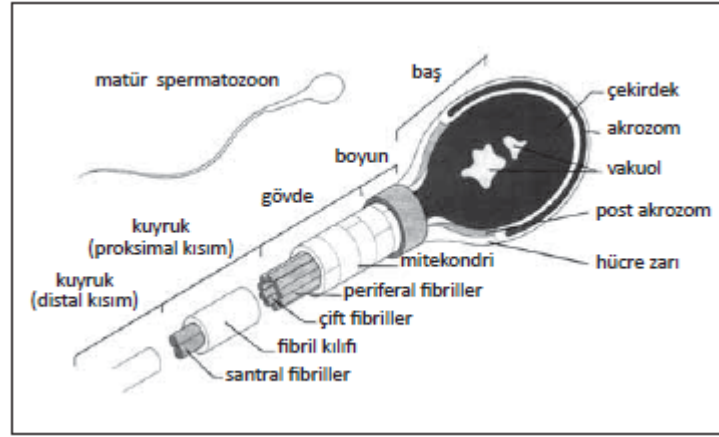
Şekil 5 : Spermatogenezisin Şematik Anlatımı (18).

Spermatogenezis olayı hipofiz ön lobundan salgılanan FSH ve LH tarafından kontrol edilir. LH ve FSH hormonları ise hipotalamusdan salgılanan peptit yapıdaki GnRH'lerin kontrolüyle salgılanırlar ve bu hormonlar spermatogenetik aktivasyondaki görevlerini Leydig ve sertoli hücrelerinin yüzeyinde bulunan spesifik reseptörler aracılığıyla gerçekleştirirler (17). FSH'nın spermatogenezisdeki rolü tam olarak bilinmemektedir. LH, Leydig hücrelerindeki reseptörleri aracılığıyla bu hücrelerin testosteron salgılamasını düzenler (19). Testosteron, spermatogenezisin devamlılığı için önemlidir (17).

2.5. Sperm Morfolojisi

Olgun sperm; serbest olarak yüzeabilen, baş ve kuyruktan oluşan hareketli hücre olarak tanımlanabilir. Spermde baş ve kuyruğun birleştiği bölgeye boyun adı verilir. Spermin en büyük bölümü, baş kısmıdır ve haploid

nükleus içerir. Nükleusun 2/3 ön kısmı akrozomla kaplıdır ve şapka görünümünde olan bu keseye benzeyen yapının içinde enzimler bulunur. Bu enzimlerden en önemlisi akrozindir. Bu enzimler salındığında spermin fertilizasyon sırasında korona radiata ve zona pellusidayı geçmesi kolaylaşır (18).



Şekil 6 : Spermin Yapısı ve Bölümleri.

Spermin kuyruk kısmı orta, esas ve son olmak üzere üç parçadan meydana gelmektedir. Kuyruk spermin hareketini sağlar ve fertilizasyonun gerçekleşeceği bölgeye gitmesine yardım eder. Kuyruğun orta parçasında bulunan mitokondriler hareket için gerekli olan ATP'yi üretir (18). Spermin kuyruk kısmı 45 µm uzunluğunda ve 0.4-0.5 µm çapındadır (20).

İnfertilitenin temelinde yatan sebebin bulunabilmesi adına günümüzde semen analizi, sayı ve harekete ek olarak spermin şekil ve boyut olarak değerlendirilmesini kapsayan sperm morfolojisine bakılıp ayrıntılı incelemeler yapılmaktadır. Sperm morfolojisi incelemesinde ışık veya elektron mikroskobu ya da değişik boyama teknikleriyle değerlendirme yapılmaktadır. Değerlendirmeleri sonucunda spermin normal ya da anormal olduğunu ortaya koyabilmek için bazı kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır (21). Sperm morfolojisi ile alakalı 1980 ve 2010 yılları arasında WHO pek çok tanımlama yapmıştır. Kruger ve Menkveld ise Tygerberg kriterlerini tanımlamışlardır. Bu kriterlerine göre, morfolojik değerlendirmenin sonuçları; normal morfolojiye sahip grup

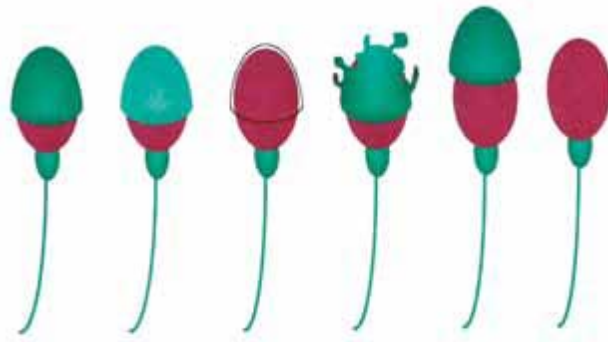
(%14'ten fazla normal form mevcut), iyi prognozlu grup (%4 -14 arası normal form mevcut) ve kötü prognozlu grup (%4'ten az normal form mevcut) olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır (Tablo 3) (22).

Tablo 3 : Kruger Kesin Kriterlerine Göre Sperm Morfolojisi

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

2.5.1. Sperm Malformasyonlarının Tipleri

Baş defektleri : Küçük veya büyük, yuvarlak, konik, piriform, amorf, vakuollü, çift başlı ya da bunların kombinasyonu (Şekil 7 ve 8) (21).



Şekil 7 : Sperm Baş Defektleri (23).



Şekil 8 : Sperm Baş Defektleri (23).

Boyun ve orta kısım defektleri : Başın asimetrik olarak orta parçaya girmesi, kalın ya da düzensiz olması, ince olması ya da bunların kombinasyonu (21) (Şekil 9).



Şekil 9 : Sperm Boyun Defektleri (23).

Kuyruk defektleri : Kısa, birden çok, kırık, keskin açılı, koil şekilli, düzensiz ya da bunların kombinasyonları.

Fazla sitoplazma kalıntısı : Spermatogenezis sırasında üretilmiş olan anormal spermle alakalı bir durumdur. Aşırı miktarda düzensiz sitoplazma içermesini ve orta kısım defektlerini kapsar (21).

2.6. Azoospermik Erkeğin Değerlendirilmesi ve Tedavisi

Sperm üretiminin, ejakülataın mikroskop altında incelendiğinde sperm tespit edilemeyecek düzeyde bozuk olması durumuna azoospermi denir (3).

WHO'a göre, azoospermi tanısı koyabilmek için en az iki semen örneği incelenmelidir (2). Her azoospermik hastanın etiyolojik açıdan pre-testiküler, testiküler ya da post-testiküler nedenli olarak sınıflandırılabilceği bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Böylece, hastaların obstrüktif ya da non obstrüktif azoospermi olarak ayırım yapılması mümkün olur ve buna uygun gerekli tedavi planlanması yapılabilir (3).

✓ Pre-testiküler Azoospermia

Pre-testiküler azoospermik hastalarda, sperm üretimi için yeterli miktarda hormon salınımının yetersizliği görülmektedir. Bu hastalar gonadotropinlerin kullanımı ile medikal yolla tedavi edilebilirler (24).

✓ Testiküler Azoospermia

Testiküler yetmezlik, sperm üretiminin hiç olmaması ya da ejakülatta görülebilecek kadar yeterli sayıda üretim yapılamaması sebebi ile meydana gelmektedir. NOA, hipergonadotropik hipogonadizm ile karakterizedir, yani testisler küçük ya da normal boyutta ve FSH seviyeleri olması gerekenden yüksektir. NOA'de gonadotropin seviyeleri normal seviyelerde olabileceği için testis yetmezliğinin ayırıcı teşhisinde altın standart testis biyopsisi yapmaktır.

Y kromozumu mikrodelyasyon analizi ve karyotip testi ile genetik değerlendirme bu erkeklerin prognozu ile ilgili bilgi sağlar. İnfertil erkeklerin yaklaşık %6.5-8.2 oranında Y mikrodelyasyonu görülür (25).

✓ Post-testiküler Azoospermia

Bu hastalarda normal testiküler spermatogenez olmasına rağmen, sperm atımını sağlayan kanallarda tıkanıklık olması nedeniyle ejakülatta hiç sperm bulunmaz. Bu bozukluk, örneğin bilateral vas deferens yokluğu (CABVD) veya idiyopatik epididimal obstrüksiyon gibi konjenital nedenlerden kaynaklanacağı gibi; oręiepididimit, vazektomi sonrası veya vazektomi düzeltme operasyonunda başarısızlık gibi edinsel nedenlerden kaynaklı olabilir. Bu grup hastalar normal testis boyutları ile birlikte normal gonadotropin seviyeleri ile karakterize olan OA'li olarak sınıflandırılırlar. Doęal olarak bu hastalarda retrograd ejakülasyon da elimine edilmelidir.

Azoosperminin Sıklığı

Erkek infertilite vakalarının yaklaşık %10'unun sebebi azoospermidir. Ve bu hastaların çoğunda testiküler yetmezlik görülür. Erkek genital kanallarında bilateral tıkanıklık ise azoosperminin %20'sinden sorumludur (3).

2.6.1 Obstrüktif Azoospermi

2.6.1.1 Tanımlama

Seminal kanalların tamamıyla tıkanması sonucunda, ejakülasyon sonrası idrarda ve semen içerisinde spermatogenetik hücre veya spermatozoa görülmemesi durumuna obstrüktif azoospermi adı verilmektedir.

2.6.1.2. Sınıflandırma

Proksimal Obstrüksiyon

Obstrüktif azospermilerin %15'inde intratestiküler obstrüksiyon görülmektedir. Edinilmiş olan obstrüksiyonlar enfeksiyon veya travmaya bağlı obstrüksiyonları kapsar ve oldukça seyrek görülür. Konjenital obstrüksiyonlar ise rete testis ve efferent duktuslar arasında bağlantı bozukluğunu kapsar ve çoğunlukla seminal vezikül yokluğu ile beraber görülür.

Obstrüktif azosperminin en çok karşılaşılan nedeni epididimal obstrüksiyonlardır ve serum FSH düzeyi normalin iki katından daha düşük olan erkek hastalarda görülür.

Distal Obstrüksiyon

Distal vaz deferens obstrüksiyonu, vaz deferensin konjenital bilateral agenezisini ve erken çocukluk döneminde herniorafi sırasında yanlışlıkla yapılan vaz eksizyonunu kapsar. Ejakulatuar kanal obstrüksiyonu, obstrüktif azospermide %1-3 oranında görülür.

Bu obstrüksiyonlar kistik veya post-inflamatuar olarak sınıflanabilir. Kistik obstrüksiyonlar genellikle konjenitaldir ve prostatta ejakulatuar kanallar arasında mediale yerleşmiştir. Ejakulatuar kanalların post-inflamatuar obstrüksiyonları genellikle akut, non-akut veya kronik üreto-prostatite bağlı gelişir.

Ejakulatuar kanalların konjenital ya da edinilmiş obstrüksiyonları genellikle düşük semen volümü ve düşük veya olmayan seminal fruktoz ve asid pH ile seyredir. Seminal veziküller genellikle dilatedir (ön-arka çapı>15 mm.)

2.6.1.3. Tanı

Semen Analizi

Azoospermi tanısı 2-3 ay aralıklı olarak en az iki semen incelemesi sonucunda belirlenmelidir. Semen volümünün 1.5 ml'den düşük olması, asid pH ve düşük fruktoz verileri ejakulatuar kanal tıkanıklığı ya da CBAVD seçeneklerini düşündürür. Semen volümü düşük olduğunda, ejakülasyon sonrası idrarda mutlaka spermatozoa aranmalıdır ve bunun sonucunda idrarda spermatozoa görülmesi ejakülasyon bozukluğu olduğunu ortaya koyar.

Semen yaymalarında spermatozoa ve immatür germ hücresi görülmemesi, komple proksimal veya distal seminal kanal obstrüksiyonu olduğunu düşündürür.

Klinik Öykü

Klinik öykü alınırken standart infertil erkek hastanın değerlendirilmesi kriterlerine bağlı kalınarak skrotal şişme, geçirilmiş üretrit, hematospermi, prostatit gibi sorular değerlendirilmelidir.

Klinik İnceleme

Klinik incelemede aşağıda verilen durumlar büyük önem taşımaktadır:

- ❖ En az bir testis > 15 ml volüm
- ❖ İrileşmiş ve sertleşmiş kauda ya da kaput epididimis
- ❖ Nodüller
- ❖ Vaz deferens yokluğu ya da parsiyel atrezisi
- ❖ Üretrit varlığı
- ❖ Prostatik deformasyonlar

Hormon Düzeyleri

Serum FSH düzeyinin normal çıkması azosperminin testiküler olabilme ihtimalini ortadan kaldırmaz. Ayrıca normalin iki katından daha az FSH yüksekliği kontralateral seminal kanal obstrüksiyonu ve bir normal testisi olan erkeklerde görülebilir.

Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Proksimal ya da distal obstrüksiyon oldukları belirlenen tüm vakalarda TRUS düşünülmesi gerekir. Seminal vezikül büyümeleri ve seminal vezikül yuvarlak anekoik alanlar, özellikle semen hacmi $\leq 1,5$ ml olduğunda ejakulatuar kanal obstrüksiyonunu düşündüren TRUS bulgularıdır. Obstrüktif azospermide diğer bilinen anomaliler Müller kanalı kistleri veya ürogenital sinüs/ejakulatuar kanal kistleri ve ejakulatuar kanal kalsifikasyonlarıdır. TRUS seminal vezikül sıvı aspirasyonunda da kullanılabilir.

Testiküler Biyopsi

Eşlik eden sekretuar bir patolojiden şüphelenildiğinde gereklidir. Eğer cerrahi rekanalizasyon yapılamıyorsa ya da başarısız olduysa aynı cerrahi işlem kriyoprezervasyon ve ICSI için testiküler spermatozoa elde etme işlemi için de kullanılabilir.

2.6.1.4. Tedavi

İntratestiküler Obstrüksiyon

Bu vakalarda seminal kanal rekanalizasyonu imkansız olduğundan TESE veya ince iğne aspirasyonu önerilmektedir. İşlem sonunda elde edilen spermatozoa ICSI için hemen kullanılabilir.

TESE, m-TESE ve ince iğne aspirasyonu ile neredeyse tüm OA hastalarında sperm elde edilebilmektedir.

Epididimal Obstrüksiyon

CBAVD'de, MESA gereklidir. Elde edilen spermatozoa çoğunlukla ICSI için kullanılır. Genellikle bir MESA işleminde birden fazla ICSI için yeterli materyal elde edilir.

Edinilmiş epididimal tıkanıklığa bağlı azospermisi olan hastalarda, uçuca ya da uç-yana mikro cerrahi epididimo-vazostomi uygulanmalıdır.

Rekonstrüksiyon, tek ya da çift taraflı yapılabilir; kanalın açıklığı ve gebelik oranları bilateral rekonstrüksiyonda daha fazladır. Mikro cerrahi uygulamadan önce, epididimisten sonra tıkanıklık olmadığından emin olunmalıdır. Cerrahi sonrası anatomik rekanalizasyon 3-18 ay sürebilir. Mikro cerrahi uygulanmadan önce epididimal spermatozoa aspire edilmelidir.

Doğum oranlarına göre, vazektomiye bağlı epididimal obstrüksiyonu olan erkeklerde vazo-vazostomi, MESA ve ICSI'ye göre daha başarılı ve ucuzdur.

Proksimal Vaz Obstrüksiyonu

Vazektomi sonrası proksimal vaz obstrüksiyonu mikro cerrahi vazektomi geri döndürülmesi işlemini gerektirir. Vazo-vazostomi, daha az görülen proksimal vazal obstrüksiyonlarda da uygulanmalıdır. Eğer, intraoperatif elde edilen bilateral vazal sıvıda spermatozoa yoksa, ayrıca epididimal obstrüksiyon vardır.

Distal Vaz Deferens Obstrüksiyonu

Çocukluk döneminde orşiopeksi veya herniorafi operasyonlarında vaz yaralanmasından kaynaklanan bilateral uzun vaz defektlerinin tedavisi imkansızdır. Bu olgularda proksimal vaz deferens sperm aspirasyonu veya epididimal tıkanıklık varlığında TESE/MESA uygulanmalıdır.

Ejakülatuar Kanal Obstrüksiyonu

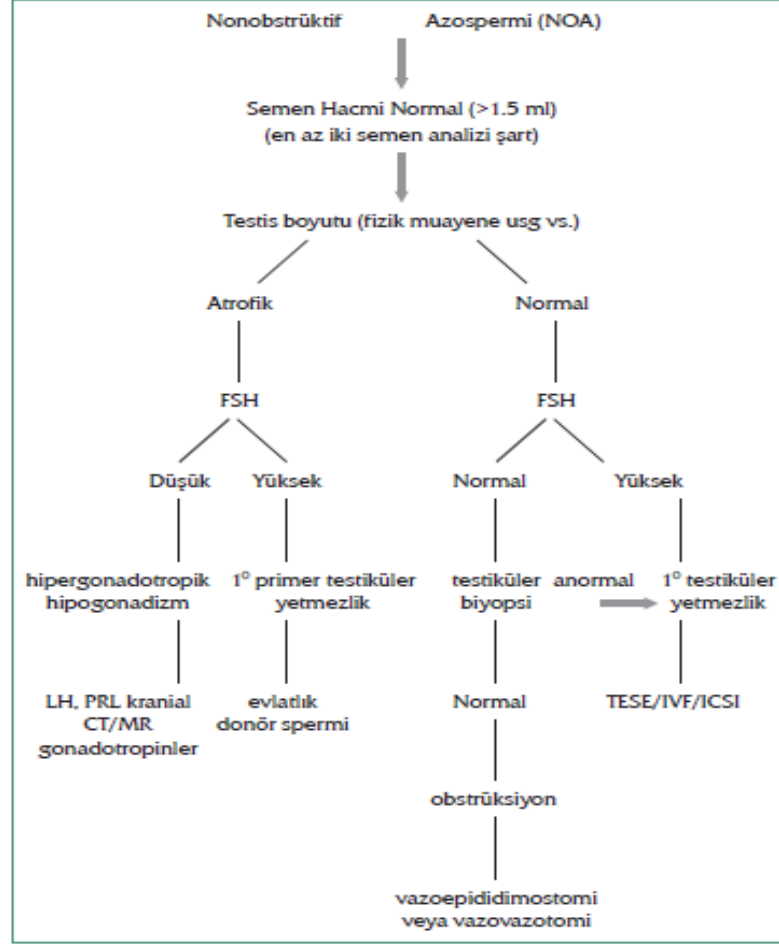
Ejakülatuar kanal tıkanıklığı nedenine bağlıdır. Büyük post-inflamatuar tıkanıklıkta ve bir ya da her iki ejakulatuar kanal intraprostatik orta hat kistine boşalıyorsa, ejakulatuar kanalların transüretal rezeksyonu gereklidir (TURED).

TURED'in alternatifleri, MESA, TESE, proksimal vaz deferens aspirasyonu, seminal vezikül aspirasyonu ve direkt ultrason eşliğinde kist aspirasyonudur (1).

2.6.2. Non Obstrüktif Azoospermi

Azoospermilerin %60'ı tıkanıklığa bağlı değildir. Obstrüktif olmayan azoospermi primer testiküler yetmezlik, endokrinopatiler ve diğer spermatogenezi baskılayan faktörler (sekonder testiküler yetmezlik) yüzünden meydana gelmektedir (26).

NOA, testislerde tam olarak gelişmiş spermin minimal olması veya sperm üretilmemesi sebebiyle ejakülatta sperm yokluğu olarak tanımlanabilir. NOA olgularında günümüzde kullanılan tedavi yöntemi TESE'dir (27). NOA hastaları, TESE yönteminden önce çocuk sahibi olabilmek için evlat edinmek veya donör spermi kullanmak zorundaydılar (28). Günümüzde ise TESE ile elde edilen spermler ICSI'de kullanılarak başarılı gebelikler elde edilebilmektedir. TESE, önceden konvansiyonel çoklu biyopsilerle uygulanmaktayken, artık m-TESE yöntemi ile yapılmaktadır (27).



Şekil 10 : Non Obstrüktif Azoospermide Tanı ve Tedavi Şeması (29).

2.6.2.1. NOA ve Genetik Sendromlar

Klinefelter Sendromu (47XXY)

Klinefelter Sendromu (KS), NOA'si olan erkeklerde bu olguların yaklaşık %10'unda görülen ve en sık karşılaşılan bir genetik durumdur (30). KS olan hastalarda sperm bulma ihtimali normal bireylerden daha düşüktür (27). Bu sebeple hastalara yapılan semen analizlerinin santrifüjden sonra dikkatlice incelenmesi, az sayıda dahi sperm varlığının tespit edilebilmesi açısından oldukça önemlidir (30).

Testisten sperm elde etme tekniklerinin gelişmesiyle birlikte KS hastalarında sperm bulabilme oranları %69'a kadar ulaşmıştır (31).

ICSI tedavisi uygulanan KS hastalarında yüksek oranda fertilizasyonla sonuçlandığı görülmüştür. Bugüne kadar KS genotipinde sınırlı sayıda çocuğa geçiş bildirilmiştir. Bu sebepten çift, kendileri ve çocuklarında görülebilecek genetik etkilenmeler açısından genetik danışman tarafından bilgilendirilmelidirler (32).

46XX Erkek Sendromu

1:20000 erkek bebekte bir sıklıkla görülen genetik rahatsızlıktır. KS ile testis volümleri, azoospermi ve jinekomasti gibi benzerlikleri bulunmaktadır ancak erkek boyundan daha kısa yapıda ve normal seviyede kognitif fonksiyonlar ile birlikte görülebilir. Bu erkek hastaların %90'ında testis belirleyici (SRY) gen içeren Y kromozomunun kısa kolu (Yp) X kromozomlarından birinin üzerine yer değiştirmiştir. Geri kalan %10'luk 46XX erkeklerde SRY geni belirlenemeyebilir. KS hastalarından farklı olarak bu erkeklerde AZFa, AZFb ve AZFc bölgeleri bulunmadığı için spermatogenez hiç bir şekilde gerçekleşmemektedir. Bu sebeple bugüne kadar sperm bulma başarısı elde edilemediğinden testisten sperm elde etme ya da testis biyopsisine gerek duyulmamaktadır (33).

47XYY Sendromu

Erkek doğumlarının yaklaşık %0.1'inde görülen, normal erkek fenotipi ve hormon profili ile karakterize genetik durumdur. Bu hastalarda azoospermiden oligozoospermiye kadar çok çeşitli düzeylerde sperm üretim bozukluğu görülebilir ve spermlerin çok az oranında genetik bozukluk görülür. Bu nedenle ICSI ya da normal yoldan gebelik oluşması durumunda çocukta genetik bozukluk görülme ihtimali oldukça düşüktür.

Noonan Sendromu

Turner sendromuna klinik karakteristikler açısından benzerliği nedeniyle 'Erkek Turner Sendromu' olarak da adlandırılır. Ancak kadında

gözlenen Turner sendromundan (45X0), 46XY genetik yapısı ve otozomal dominant geçiş göstermesiyle ayrılır. Net olarak kromozomal lokus tanımlanmamıştır ancak bazı olgularda 12. kromozomun etkinliği gösterilmiştir. Bu sendromun tipik özellikleri arasında yele boyun, kısa boy, kolların taşıma açısının artması gösterilebilir. Vakaların %77'sinde sperm üretim bozukluğu, kriptorşidizm ve gonadotropinlerde yükseklik görülebilir, kalan vakalarda fertilité normal olabilir (29).

2.6.2.2. NOA'da Tanı

Semen analizine bakarak azospermi tespit edilen hastalarda bir sonraki aşama ürolojik muayene olmalıdır. Hastanın anamnezi detaylı bir şekilde alınıp, cinsel aktivitesi not edilmelidir. Hormon tetkikleri yapılarak LH, FSH, Testosteron ve PRL, TSH seviyelerine bakılmalıdır. Transrektal USG testis boyutu açısından, epididimis varlığı, vaz deferens varlığı, testiküler biyopsi obstrüktif azospermiyi, obstrüktif olmayandan ayırt etmeye yardımcı olabilen durumlardır (34).

2.6.2.3. NOA'da Sperm Elde Etme

NOA olan hastalarda sperm elde etmede prediktif faktörler incelendiğinde serum FSH, testis hacmi, testosteron düzeyi ve inhibin B, genetik infertilite varlığı, testis histo-patolojisi incelenen faktörler arasında gelmektedir. Serum FSH düzeyi yükseldikçe testiküler sperm bulma oranı düşmektedir. Bununla birlikte herhangi bir serum FSH düzeyi sperm varlığı ya da yokluğunun net belirteci değildir. Serum FSH düzeyleri oldukça yüksek olan vakalarda bile TESE ile sperm elde edebilmek mümkündür. Ayrıca azospermik vakalarda tek başına FSH yüksekliği TESE uygulaması için bir kontrendikasyon meydana getirmemektedir (35).

NOA'de yalnızca testisten sperm elde etme yöntemleri yani açık cerrahi veya testiküler aspirasyon yöntemleri kullanılabilir. Testiküler aspirasyonun

(TFNA), açık cerrahi yöntemlere göre sperm elde etme başarısı daha düşüktür ve histopatolojik inceleme için gerekli miktarda doku elde edilemediği bilinmektedir (36).

2.7. Cerrahi Sperm Eldesi Yöntemleri

Cerrahi sperm eldesi yöntemleri epididimden ve testisten açık, kapalı ya da mikro diseksiyon yoluyla sperm elde etmeyi kapsar.

- MESA İşlemi

MESA uygulamasında skrotal kese açılarak epididim ve testis açığa çıkartılır. Genişletilmiş epididimal kanallar görülür, tercihen epididimin kaudal bölümünden ince cam tüp ya da enjektör yardımı ile aspirasyon yapılır.

- PESA İşlemi

20 ml plastik enjektöre takılmış olan yirmi üç gauge kelebek iğnenin oluşturduğu bir düzenek ile yapılan aspirasyon işlemidir. İşlem sırasında testis, işaret ve baş parmaklar arasında tutularak epididim palpe edilir ve kelebek iğne direkt olarak skrotal ciltten geçerek epididime ulaştırılır ve mümkün olduğu kadar epididimal sıvı aspire edilir.

- TFNA/TESA İŞLEMİ

20 ml plastik enjektöre takılmış olan yirmi bir gauge kelebek iğne seti yardımıyla yapılan aspirasyon işlemidir. Kelebek iğne ciltten direkt geçirilerek testise iletilir, iğne rete testis yönünde aşağı yukarı hareket ettirilerek değişik bölgelere ulaştırılır. Testis baş ve işaret parmakları arasında tutulurken, her bir testisin altı veya daha fazla değişik bölgesinden giriş yapılabilir. Aspirasyonlar inverted mikroskopta spermatozoa varlığı saptamak için incelenir (3).

TESA işleminde, teknik olarak kolay uygulanabilir olması, az cerrahi beceri ve eğitim gerektirmesi gibi birçok avantaj bulunmaktadır. İşlem ağırlı

olduğundan dolayı genel ya da lokal anestezi altında gerçekleştirilebilir. Aynı zamanda işlem sonunda dikiş gerekmediği için iyileşme süresi oldukça hızlıdır.

2.7.1. Testisten Sperm Elde Edilmesi

Cerrahi sperm elde edilmesi ilk olarak TESE ile açık testis biyopsisi ile gerçekleştirilmiştir. Birçok merkez günümüzde özellikle NOA'nın tedavisinde bu yöntemi kullanmaktadır. TESE işlemi cerrahi olarak tam donanımlı oda, tecrübeli cerrah ve genel anestezi gerektirmektedir.

- Klasik TESE

Testiküler sperm ekstraksiyonu ilk olarak 1993 yılında OA'nın tedavi edilmesi sebebiyle uygulanmıştır. Daha sonra bu yöntemin azospermik vakalarda da kullanılabileceği ortaya konmuştur (37).

İşlem genel anestezi altında, büyük olan testis ya da yapılan diagnostik biyopside spermatogenezisin histolojik olarak daha iyi olduğu taraftan, cilde yapılan 1 cm.'lik insizyonla cilt altı, tunika vaginalis ve tunika albuginea geçilir. Testise hafifçe bası uygulanır ve böylece dışarıya doğru çıkması sağlanan dokudan 150-500 mg testis dokusu makasla alınır. Alınan doku yıkama işlemine tabi tutulup, mikroskopta sperm varlığına bakılır. Sperm bulunursa cerrah operasyonu bitirebilir, eğer sperm görülemezse testisin farklı bölümlerinden ya da diğer testisten işleme devam edilebilir.

- m-TESE

Testiste en az doku kaybı ile sperm elde edilmesi amacı ile bu yöntem geliştirilmiştir. İşleminde kullanılan operasyon mikroskobu ile spermatogenezis içeren oldukça az sayıdaki bölgelerin ve subtunikal damar yapılarının belirlenmesi sağlanır (3).

2.8. ICSI

2.8.1. ICSI'nin Tarihçesi

Konvansiyonel IVF'de aşırı düşük sperm sayısı ve hareketi, kötü morfoloji, fertilizasyon başarısızlığının temel nedenlerindedir. Günümüzde ICSI ciddi erkek infertilitesine sahip vakaların tedavisinde en iyi seçenektir. İyi morfolojiye sahip tek bir canlı sperm embriyolog tarafından seçilir ve oositin içine enjekte edilir.

ICSI, oosit ve spermatozoonun mikromanipülasyonuna dayanır. Başlangıçta parsiyel zona diseksiyonu (PZD) sperm penetrasyonunu kolaylaştırmak amacıyla kullanılmıştır. PZD tekniğinde, fertilizasyonda bariyer olarak görev yapan zona pellusida mekanik yöntemlerle bir yerinden yırtılır, böylece insemine edilen sperm hücrelerinin oositin perivitellin aralığına direk geçişi sağlanmış olur.

PZD'den sonra subzonal inseminasyon (SUZI); mikromanipülasyon tekniklerinde bir sonraki adım olarak sunulmuştur (38). Bu teknikte birçok motil sperm hücresi enjeksiyon pipeti yardımıyla doğrudan perivitellin aralığa bırakılmaktadır.

ICSI ise SUZI ve PZD'ye göre fertilizasyonda daha garanti bir yol izler, çünkü bu teknikte tek bir sperm ooplazma içine direk enjekte edilmektedir. Yani böylece sperm yalnızca zona pellusida ve perivitellin aralığı değil aynı zamanda oolemmayı da katetmiş olur (39).

Şiddetli oligo-asteno-teratozoospermi veya testiküler fonksiyon bozukluğu ya da üreme kanallarındaki obstrüksiyon nedeniyle meydana gelen azoospermi olgularında ICSI, infertilite tedavisinde uygulanabilecek en etkili yöntemdir (40).

2.8.2. ICSI Endikasyonları

ICSI prosedürünün uygulanmaya başlamasından önce, gebelik oranlarını arttırmak için, erkek faktörüne bağlı infertilite vakalarında uygulanan IVF, iyileştirilmeye ve modifiye edilmeye çalışılmıştır. Günümüzde ciddi erkek infertilitesinde artık modifiye IVF prosedürleri yerine tamamen ICSI kullanılmaya başlanmıştır. ICSI prosedürlerinde her oosit için fonksiyonel genom ve sentrozom içeren tek bir spermatozoon gerekmektedir. ICSI endikasyonu sadece bozuk morfolojiye sahip sperm ile kısıtlanmamakta, aynı zamanda düşük sperm sayısına ve kötü kinetik kaliteye sahip sperm hücreleri için de kullanılmaktadır. ICSI işleminde, erkek üreme kanallarında herhangi bir obstrüksiyon varlığında epididimis veya testisten elde edilen spermatozoa da kullanılabilir. Testiküler bozukluktan kaynaklanan azospermi olgularında, testiküler doku örneklerinde yeterince sperm elde edilebildiğinde ICSI işlemi uygulanabilmektedir. Günümüzde ICSI endikasyonları Tablo 4'de verilmiştir (38).

ICSI, konvansiyonel IVF sonrası fertilizasyon başarısızlığı yaşayan hastalarda başarıyla uygulanırken; aynı zamanda, ejakülatında çok düşük sayıda normal morfoloji ve progresif motil spermatozoa (<500.000) içeren hastalara da uygulanabilmektedir. Motil spermatozoanın enjeksiyonu ile yüksek fertilizasyon ve gebelik oranları elde edilebilmektedir. Sadece immotil veya muhtemelen vital olmayan spermatozoanın enjeksiyonu düşük fertilizasyon oranı ile sonuçlanır. Ejakülatında sadece non-vital sperm hücreleri bulunan vakalarla testiküler sperm kullanılması gerekmektedir.

Tablo 4 : Günümüzde Geçerli ICSI Endikasyonları

Ejakülasyonla elde edilen spermatozoa
Oligozoospermi
Astenozoospermi
Teratozoospermi
Yüksek oranda antisperm antibody olması durumunda
Konvansiyonel IVF sonrası tekrarlayan fertilizasyon başarısızlığı
Dondurulup saklanan sperm hücreleri
Ejekülatuar bozukluklar
Epididimal spermatozoa
Vas deferensin konjenital bilateral yokluğunda
Young sendromu
Başarısız vazo-epididimostomi
Başarısız vazostomi
Ejekülatuar kanalların obstrüksiyonu
Testiküler spermatozoa
Testiküler bozukluktan kaynaklanan azospermi
Nekrozoospermia

2.8.3. ICSI Sonrası Fertilizasyon ve Embriyo Klivajı

ICSI sonrası fertilizasyon oranları genellikle enjeksiyon yapılan oosit sayısına ve sperm kaynağına bağlı olarak değişmekle beraber, genellikle %57 ila %67 arasındadır. Fertilizasyon sonrası 1 PN içeren oositler gözlenebilir. Bu oositler mekanik veya kimyasal etmenler sonrasında partenogenik olarak aktive olabilmektedir. Oosite 3 PN görülmesi muhtemelen fertilizasyon sırasında ikinci polar cisimciğin atılımındaki bozukluktan kaynaklanmaktadır. 1 PN veya 3 PN içeren oositlerden gelişen embriyolar hastalara transfer edilmemelidir.

ICSI ile fertilizasyon sonrası 2 PN içeren oositlerin yaklaşık %90'ı klivaj evresine girecek ve çok hücreli embriyolar haline geleceklerdir. Fertilize oositlerin klivaj karakteristikleri her gün değerlendirilmelidir. Mikroenjeksiyon sonrası normal gelişen, iyi kaliteli olarak değerlendirilen embriyolar 2. Gün 4 hücreli, 3. Günün sabahı ise 8 hücreli duruma gelmelidir.

Kontrol anında embriyoların blastomer sayıları ve büyüklükleri, fragmentasyon yüzdeleri kaydedilmelidir.

Tip A (mükemmel kalite) embriyolar fragmentasyon içermezler. Tip B (iyi kalite) embriyolar, embriyo hacminin maksimum %20'si oranında fragmentasyon içerirler. Tip C (vasat, orta kalite) embriyolarda fragmentasyon oranı embriyo hacminin %21'i ile %50'si arasındadır. Tip D (kötü kalite) embriyolarda ise fragmentasyon oranı %50'den fazladır. Tip D embriyolar transfer edilmemelidir. A, B ve C kategorilerine giren embriyolar transfer edilebilirler.

Günümüzde birçok merkez embriyo transferini OPU'dan sonraki 3. veya 5. günde gerçekleştirmektedirler. 3. günde embriyoların 8 hücreli olmaları beklenmektedir. Embriyonik genom 8 hücreli yani maternal genomdan embriyonik genoma geçişten sonra tamamen aktive olduğu için en iyi gelişim potansiyeline sahip embriyoların bu dönemde belirlemek olasıdır. Transfer edilecek embriyo sayısı kadının yaşına ve deneme sayısına bağlıdır (38).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Yapılan çalışmada 2007-2017 yılları arasında çocuk sahibi olamama şikayeti nedeniyle Beşiktaş OTA-Jinemed Hastanesi IVF kliniğine başvuran ve spermogram sonucunda azospermik olduğu bilinerek ICSI uygulanan çiftlerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Azospermik hastalar obstrüktif ve non obstrüktif olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Bu hastalar içerisinde OA veya NOA olan ve kliniğimizde m-TESE yapılmış olan toplam 337 hasta çalışmamıza dahil edildi. Bunlardan 128'i OA, 209'u NOA teşhisi ile ICSI programına alınmıştır. OA ve NOA dışındaki nedenlerle ICSI uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalardan alınmış olan anamnez bilgileri ayrıntılı olarak değerlendirildi. Değerlendirmede yaş, FSH düzeyleri ve erkeklerde testiküler volüm bütün hastalarda kayıt edilmiştir. FSH seviyesi, VIDAS enzim bağlı floresan analizi (Biomerieux) ile ölçüldü. Detaylı bir anamnez alınmasını takiben erkek hastaların skrotal muayane ile her iki testisin değerlendirilerek testislerin hacim ve kıvamı, epididim, vas deferens muayanesi, varikosel varlığı ile ilgili bilgilere ulaşıldı. Çalışmaya alınan evli çiftlerde, kadınlarda uterin kavite HSG ile normal bulunmuştur; hormonal başka bir hastalığı olanlar, herhangi bir nedenle ilaç kullananlar ve 42 yaş üstü kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastanemize çocuk sahibi olma arzusu ile başvurmuş olan ve en az iki semen örneğinde yapılan spermogram sonucuna göre, azospermik olan ve m-TESE ile motil testiküler sperm bulunan olgular dahil edilmiş, immatür sperm bulunan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Farklı merkezlerden sevk edilen üçüncü derece IVF birimi olduğu için, testiküler veya epididimal aspiratlarda spermatozoa bulamama riskini azaltmak için m-TESE yapmayı tercih ettik. Spermogram tetkiki sonucunda azospermi olduğu saptanan hastalara m-TESE operasyonu yapılmasının gerekli olduğu anlatıldı; operasyonu kabul eden hastalara m-TESE işlemi genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir.

m-TESE Tekniği

Doku örnekleri m-TESE yöntemiyle elde edildi. İşlem, genel anestezi altında medyan raphe insizyon ile gerçekleştirildi. Tüm testis ve epididim mikroskop ile 8 ila 15 kat büyütme kullanılarak incelendi. Çıkarılan testiküler doku, % 10 insan serum albümini (HAS; Vitrolife) ile takviye edilmiş G-MOPS-Plus (Vitrolife) içeren bir petri kabında ezildi. Her bir testisin üç (üst, arka, alt) farklı bölgesinden 6 parça alındı. Seminifer tübüller, bir stereomikroskop altında 21 santimetrelilik iğneler kullanılarak seçildi (Olympus SZX-12). Doku, 300 g'da 10 dakika boyunca iki kez santrifüje tabi tutuldu ve pelet, G-IVF-Plus içinde (Vitrolife) inkübe edildi. Alınan testiküler sperm, motilite veya hipoosmotik (HOS) testinden geçerse, olgun oositlere mikro injeksiyon yapıldı.

Kontrollü Yumurtalık Hiperstimülasyon (COH-KOK)

Normal uterin kavitesi olan, 42 yaş ve altındaki, KOK'a yanıt olarak en az üç oosit üreten kadınlar çalışma kapsamına alındı. Kontrollü yumurtalık hiperstimülasyonu, en azından iki dominant folikül çapı 17 mm'ye ulaşınca kadar rekombinant FSH (Gonal-F, Serono) ile GnRH-antagonisti veya Down-regülasyon protokolü kullanılarak elde edildi. Transpaginal ultrasonla hCG uygulamasından 35 saat sonra oosit toplandı. Oositler % 6 CO₂ içinde 37°C'de %10 HSA ile takviye edilmiş G-IVF-Plus (Vitrolife) ortamında kültürlendi. Kümüls korona kompleksi, kuluçkadan 2 saat sonra hiyalüronidaz eşliğinde (tip VIII, Sigma) pipetle çıkarıldı.

Fertilizasyon, ICSI'den 16-18 saat sonra değerlendirildi ve oosit toplama işleminden 48-72 saat sonra yarılma oranı kontrol edildi. Embriyo transferi, oosit toplanmasından 3 gün sonra gerçekleştirildi. Tüm çiftlerin en az bir embriyo taşıması gerekiyordu. Gebelik, ET'den 12 gün sonra serum hCG seviyesinin değerlendirilmesiyle doğrulanmıştır. Bir gebelik testi, b-hCG düzeyi 30 mIU / mL'den fazla olduğunda pozitif olarak kabul edildi. Pozitif bir testten sonra b-hCG düzeyinin düşmesi biyokimyasal gebelik olarak tanımlandı.

Luteal faz, yağ enjeksiyonu IM'de 50 mg P ile desteklendi ve bir fetus kalp atımı tespit edilinceye kadar devam etti. Klinik bir hamilelik 7 haftalık bir ultrasonda fetal kalp atışı bulunan bir gebelik kesesi varlığı ile tanımlandı.

ICSI Prosedürü

ICSI prosedürü için mikromanipülatör ve mikroenjektörlere sahip invert mikroskopta 200x ve 400x büyütme kullanıldı. Mikroskopta ısıyı 37°C'de tutan bir ısıtıcı tablanın bulunması oositler için hayati öneme sahiptir (38). Oositler tutucu pipetle sabitlenip, enjeksiyon pipeti ile aspirasyon ve motil spermin oositin içine enjeksiyonu sağlandı. İşlem mikro dropletler içeren, üzeri yağ ile kaplanmış mikroenjeksiyon dishleri içinde yapıldı. Sperm süspansiyonu ortadaki PVP dropletinin periferine eklendi. Etraflarındaki kümülüs ve korona hücrelerinden ayrıştırılmış olan oositler, yapılan 8 medium dropleti içine yerleştirildi.

Enjeksiyon işleminden sonra oositler yıkandı ve üzeri parafin yağı ile örtülmüş mikro dropletler içinde kültive edildi. Oositler 37°C'de %5 O₂, %5 CO₂, %90 N₂ içinde saklandı. Enjeksiyondan 16-18 saat sonra oositlerin fertilizasyon kontrolleri yapıldı.

İstatistiksel Yöntem

Alt gruplar arasındaki ortalama anne yaşını karşılaştırmak için eşleştirilmemiş iki-kuyruklu Student t testi kullanıldı; Alt gruplar arasındaki döllenme oranını karşılaştırmak için ki-kare analizi kullanıldı. İstatistiksel analizler, İstatistik Paket for Social Sciences sürüm 13.0 (SPSS Inc.) kullanılarak gerçekleştirildi. Yapılan tüm testlerde p değeri <0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmada; 2007-2017 tarihleri arasında Beşiktaş OTA-Jinemed Hastanesi IVF kliniğine infertilite şikayeti ile başvuran çiftlerde azoospermi etiyolojilerinin gebelik oranları üzerine etkisi araştırıldı.

Toplam 337 azoospermik hastanın 209'unda NOA ve 128'inde OA tespit edildi. Bu hastalarda ortalama erkek yaşı OA grubunda 32.4 ± 3.7 , NOA grubunda 31.6 ± 2.9 olarak bulundu. Çalışmaya katılan 337 erkek hastadaki FSH hormon durumu incelendi. Hastaların FSH seviyesi ortalaması OA grubunda 7.3 ± 4.1 mIU/mL, NOA grubunda 9.1 ± 2.3 mIU/mL olarak tespit edildi.

Her 2 grubun testis volümleri karşılaştırıldığında OA grubu 12.6 ± 2.3 mL, NOA grubu ise 10.3 ± 2.2 mL olarak bulundu. Hastalarda ortalama kadın yaşının OA grubunda 29.4 ± 3.7 , NOA grubunda 28.3 ± 2.8 ve kadın FSH'nin OA grubunda 5.3 ± 2.8 mIU/ml, NOA grubunda 6.1 ± 2.3 mIU/ml olduğu tespit edildi.

Her 2 grupta infertilite etiyolojileri değerlendirildiğinde; sadece erkek faktör OA grubunda %61.3, NOA grubunda %67.2; erkek faktör + anovulasyon OA grubunda %14.3, NOA grubunda %11.6; erkek faktör + tubal hastalık OA grubunda %9.2, NOA grubunda %8.9; erkek faktör + endometriozis OA grubunda 15.2, NOA grubunda %12.3 olarak bulundu.

Her iki grubun ovulasyon indüksiyonu tipine bakıldığında GnRH-antagonist OA grubunda 79 hasta yani %62, NOA grubunda 174 kişi yani %83; Down regülasyon ise OA grubunda 49 hasta yani %38, NOA grubunda ise 35 hasta yani %17 olarak tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5 : OA ve NOA Gruplarında Temel Özelliklerin Karşılaştırılması.

KARAKTERİSTİKLER	OA	NOA
Siklus sayısı	128	209
Erkek yaşı	32.4 ± 3.7	31.6 ± 2.9
Erkek FSH (mIU/mL)	7.3 ± 4.1	9.1 ± 2.3
Testis volümü (mL)	12.6 ± 2.3	10.3 ± 2.2
Kadın yaşı	29.4 ± 3.7	28.3 ± 2.8
Kadın FSH (mlu/ml)	5.3 ± 2.8	6.1 ± 2.3
İnfertilite etiyolojisi (%)		
Sadece erkek faktör	61.3	67.2
Erkek faktör + anovulasyon	14.3	11.6
Erkek faktör + tubal hastalık	9.2	8.9
Erkek faktör + endometriozis	15.2	12.3
Ovulasyon indüksiyonu tipi n (%)		
GnRH-antagonist	79 (%62)	174 (%83)
Down regülasyon	49 (%38)	35 (%17)

OA grubunda ortalama oosit sayısı 10.3 ± 4.2 olarak bulunurken, NOA grubunda ortalama 9.6 ± 3.7 olarak bulundu. OA grubunda enjekte edilen oosit sayısı 7.7 ± 3.9 , NOA grubunda ise 7.4 ± 3.2 olduğu tespit edildi. Fertilizasyon oranlarına bakıldığında ise OA grubunda %72.0, NOA grubunda %68.7 bulundu. 3. güne ulaşan embriyo sayısı OA grubunda ortalama 4.2 ± 2.1 , NOA grubunda 3.9 ± 1.8 olarak tespit edildi. Hastalara transfer edilen embriyo sayısı OA grubunda 2.1 ± 0.9 , NOA grubunda 1.9 ± 1.1 bulundu.

İmplantasyon oranları OA grubunda %16.2, NOA grubunda %16.7; klinik gebelik oranları OA grubunda 41 hasta yani %32.0, NOA grubunda 54 hasta yani %25.8; abort oranları ise OA grubunda 4 hasta yani %9.7, NOA grubunda ise 5 hasta yani %9.2 olarak tespit edildi (Tablo 6).

m-TESE yapılanlar arasında 3 hastada post-operatif, şişme ve ekimoz ortaya çıkmış, sıkı bantlama ve buz uygulaması ile normale dönmüştür. Tekrar cerrahi işlem gerekmemiştir.

Tablo 6 : OA ve NOA Gruplarında ICSI-ET Sikluslarının Sonucu.

Değişkenler	OA	NOA
Siklus sayısı	128	209
Toplanan oosit sayısı	10.3 ± 4.2	9.6 ± 3.7
Enjekte edilen oosit sayısı	7.7 ± 3.9	7.4 ± 3.2
Fertilizasyon oranı (%)	72.0	68.7
Day 3 embriyo sayısı	4.2 ± 2.1	3.9 ± 1.8
Transfer edilen embriyo sayısı	2.1 ± 0.9	1.9 ± 1.1
İmplantasyon oranı (%)	16.2	16.7
Klinik gebelik (%)	41 (%32.0)	54 (%25.8)
Abort oranı	4(%9.7)	5 (%9.2)

SD

5. TARTIŞMA

Erkeklerde azoospermi iki farklı etiyolojik nedenden kaynaklanır. Bunlar obstrüktif azoospermi (OA) ve non obstrüktif azoospermi (NOA) olarak adlandırılır. Obstrüktif olgularda epididimde veya testiküler tübüllerde spermatozoa bol miktarda bulunması nedeniyle yüksek oranda sperm elde edilmesine karşılık, non obstrüktif olgularda epididimde spermatozoa bulunmamakta, yalnızca testisin çok küçük alanlarında spermatozoa bulunabilmektedir. NOA özellikle genetik bozukluklar sonucu meydana gelmektedir. Dolayısıyla, NOA vakalarından elde edilen testiküler sperm motil olsa da daha yüksek oranda genetik anomali içerdiği tezi mevcuttur. Bu nedenle bu olguların ICSI ile gebelik oranlarında da düşüş beklenmektedir. OA vakaları ise daha az genetik bozukluk içermektedir. Amacımız bu iki grup hastadan elde edilen sperm ile gerçekleşen gebelik oranları sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışmada testiküler motil sperm varlığında farklı azoospermi etiyolojilerinin ICSI sonuçları üzerine etkisini araştırdık. Testiküler sperm, azoospermi olan tüm hastalarda m-TESE ile alındı. ICSI için yalnızca hareketli spermatozoa kullanıldı ve fertilizasyon, implantasyon, klinik gebelik ve abortus oranları, NOA ve OA hastaları arasında benzer bulundu. Bizim sonuçlarımıza paralel olarak testiküler motil sperm varlığının ICSI sonuçlarını belirlemede en önemli faktör olduğu literatürde belirtilmiştir (41). Sadece non-motil sperm varlığında gebelik oranları anlamlı olarak düşmektedir.

Genellikle m-TESE, azoospermik hastalarda yüksek spermatozoa alım oranları ve minimal doku kaybı ile en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir (42). Seminifer tübüllerin daha iyi bir bölümünün seçilmesi, m-TESE ile daha kaliteli spermatozanın saptanmasına yardımcı olabilir. Literatürde m-TESE OA ve NOA hastalarında sık kullanılan ve özellikle NOA hastalarında sperm elde etmede daha iyi sonuçlar ortaya çıkmasını sağlayan bir prosedürdür. Konvansiyonel TESE ve TESA'ya göre m-TESE ile gebelik ve

sperm bulma oranları daha yüksektir (43,44,45). Tüm hastalarda m-TESE yaparak motil spermatozoa bulma şansını arttırmayı tercih ettik.

Azoospermi olgularının %20-30'unda tüm çabalara rağmen sperm bulunamamaktadır (46). Bu nedenle m-TESE azoospermi olgularında gebeliği arttıran bir faktör olabilir.

Kanto ve arkadaşları NOA grubundan elde edilen spermle fertilizasyon oranını %52.9, gebelik oranını %33.2 bulmuştur. Aynı çalışmada OA grubunda fertilizasyon oranı %55.6 ve gebelik oranı %30 olarak bildirilmiştir. Benzer olarak gebelik oranları OA ve NOA gruplarında Palermo ve Park'ın çalışmalarında da birbirine yakın bulunmuştur. Bu da bizim sonuçlarımıza paraleldir (47).

Çalışmamızda motil ve matür spermler kullanılmıştır (48,45). İmmatür spermlerle (Round head, elongated) gebelik oranları son derece düşük olarak bildirilmiştir (49). Dolayısıyla özellikle de NOA vakalarında non motil veya immatür sperm varlığında gebelik oranlarının daha düşük olacağını öngörebiliriz (48,50).

Taze ve dondurulmuş testiküler sperm kullanımı da literatürde araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda taze testiküler spermin dondurulmuşu üstün olduğu sonuçlarına varıldıysa da diğer bazı çalışmalarda bu faktör ortaya konamamıştır (47,51,52).

Sonuçta testislerden m-TESE ile motil sperm bulunabiliyorsa NOA ve OA bulunan hastalarda ICSI tedavisi ile alınan sonuçları arasında bir fark bulunmamaktadır. Sonuçlarımız daha önceki çalışmalara uygun olup, uzun süreli kültür sonrasında ortaya çıkan hareketli spermlerin gebelik oluşumunda oldukça etkili olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Yaptığımız retrospektif çalışmada, OA ve NOA olmak üzere iki farklı neden ile ICSI tedavisine başvuran çiftlerde, erkekte testisten motil sperm elde edildiğinde gebelik oranları incelendi. NOA vakalarında hastalarımızın %69.7'sinde m-TESE ile sperm elde edilmiştir. OA olgularının ise tamamında sperm elde edilmiştir.

OA ve NOA grubunda erkek yaşı, erkek FSH'ı, kadın yaşı ve kadın FSH'ı arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Testis volümü NOA grubunda, OA grubuna göre daha düşük saptansa da aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Etiyolojilerine göre değerlendirildiklerinde; her iki grupta da etiyolojik faktörler (sadece erkek faktör, erkek faktör + anovulasyon, erkek faktör + tubal hastalık, erkek faktör + endometriozis) benzer bulunmuştur.

Siklusların sonuçları incelendiğinde toplanan oosit sayısı, enjekte edilen M2 sayısı, fertilizasyon oranları, 3. güne ulaşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, implantasyon oranı, klinik gebelik oranı ve abortus oranları iki grupta benzerdir.

m-TESE ile motil sperm elde edildiğinde, NOA olgularının ICSI sonuçları ile OA olgularının ICSI sonuçları arasında bir fark bulunmamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Çiçek N. Temel Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite. Ankara: Palme Yayıncılık 2007, 109-148.
2. Oehninger SC, Kruger TF, ed. Erkek İnfertilitesi Teşhis ve Tedavi. Habitat Tıp Yayıncılık 2009, 97-336.
3. Rizk B, Garcia-Velasco J, Sallam H, Makrigiannakis A. İnfertilite ve Yardımla Üreme Teknikleri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2008, 478-486.
4. Yumru ve ark. İnfertilite ve İVF'e Hasta Seçimi. JAREM 2011; 1: 57-60.
5. Küçükdurmaz F, Taşkiran M, Akbulut F, Gökçe A. Erkek İnfertilitesi ve Cinsel Fonksiyon İlişkisi. Erkek Üreme Sağlığı Derleme 2015; 285-288.
6. Dohle GR, Jungwirth A, Kopa Z, Giwercman A: E.A.U. Guidelines on Male Infertility. 2009; 6-7.
7. Günalp S. Kadın doğum hekiminin erkek faktörünün araştırılması ve değerlendirilmesinde yaklaşımı ne olmalıdır. TJOD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi 2004; 7:129-140
8. Özpak L, Pazarbaşı A. Erkek İnfertilitesinin Sitogenetiği. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 2011; 20: 230.
9. Kadioğlu A. (ed.) WHO Laboratuvar El Kitabı İnsan semeninin incelenmesi ve işlemlerden geçirilmesi. 5. Baskı. İstanbul: Türk Üroloji Derneği, 2011; 254-270.
10. Süzen B. İnsan Anatomisine Giriş. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara 2013; 20-51.
11. MEB (2012). T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, Üreme Sistemi, Ortak Alanlar, (Erişim adresi: http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/%C3%9Creme%20Sistemi.pdf, Erişim tarihi: 25.03.2017.
12. Hürdağ, C. (Ed). *Hücre Biyolojisi ve Histoloji*. İstanbul : İstanbul Tıp Kitabevi, 2016.
13. Erdem, G. *Embriyoloji*. İstanbul: Bedray, 2006.

14. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, 2017.
15. Sargon MF. Kısa Anatomi. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2012.
16. Aytekin, Y. (Ed.). *Temel Histoloji*. İstanbul : Barış Kitabevi, 1993; 497-516.
17. Delilbaşı L. A'dan Z'ye Tüp Bebek Laboratuvar. İstanbul, Veri Medikal Yayıncılık, 2008; 55-65.
18. Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Yıldırım M, Dalçık H (Editörler). 2. Baskı; İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2009.
19. Handbook of the Asisted Reproduction Laboratory. Eds.: Keel BA, may JV and De Jonge CJ. 1st ed, CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington D.c., 2000.
20. Ford WC. World Health Organization (WHO) laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition. 2010;56-63.
21. Erdemir F, Fırat F, Gençten Y. Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi ve Klinik Önemi. Turk Urol Sem 2011; 2: 11-17.
22. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988;49:112.
23. Orhon E. Sperm Morfoloji Atlası. Türkiye infertilite vakfı yayınları 1995;17-29.
24. Bouloux, P., Warne D., Loumaye, E; FSH Study Group in Men's Infertility. (2002). Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 77: 270-3.
25. Foresta C., Moro E., Ferlin A. (2001). Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 22: 226-39.
26. Fritz M.A., Speroff, L. (2005). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Eighth Edition Male Infertility.
27. Turunç T. TESE'de başarıyı belirleyen faktörler. Erkek Üreme Sağlığı. Androloji Bülteni; 2014 (56) : 59-64.

28. Vloeberghs V., Verheyen G., Haentjens P., et al. Non-obstruktif azoospermi hastalarında TESE-ICSI ne kadar başarılı? Human Reproduction, 2015 August Vol. 30, No. 8, pp1790–6.
29. Şalvarcı A. Nonobstruktif azoospermili hastada sperm elde etme yöntemleri. Androloji Bülteni 2016; 18(65): 118–125.
30. Denschlag et al, 2004. Denschlag D, Tempfer C, Kunze M, et al: Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review. Fertil Steril 2004; 82(4):775–779.
31. Gonsalves et al, 2005. Gonsalves J, Turek PJ, Schlegel PN, et al: Recombination in men with Klinefelter syndrome. Reproduction 2005; 130(2):223–229.
32. Schiff, Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, et al: Success of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(11):6263-6267.
33. Rajender et al, 2006. Rajender S, Rajani V, Gupta NJ, et al: SRY-negative 46, XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. Mol Hum Reprod 2006; 12(5):341–346.
34. Kamal RA. Non-Obstruktif Azoospermide Sperm Bulmayı Predikte Eden Faktörler. Uzmanlık Tezi; Ankara, 2014.
35. Çayan S. ERKEK İNFERTİLİTESİ DEĞERLENDİRME, MEDİKAL VE CERRAHİ TEDAVİLER. 2016 (Erişim tarihi: 21.03.2017). Elektronik adresi: http://www.uroturk.org.tr/urolojiData/Uploads/files/Selahittin_cayan_2016/Erkek_infertilitesi_degerlendirme_Medikal_ve_Cerrahi_Tedaviler_sertifika_syon.pdf
36. Tezer M, Korkmaz K, Kadioğlu A. Erkek İnfertilitesinin Cerrahi Tedavisindeki Yenilikler. Klinik Gelişim Dergisi; 21(3): 152-160.
37. G.R. Dohle, W. Weidner. (1992). *EAU İnfertilite Kılavuzu*. Erişim tarihi : 6 Aralık 2016, <http://docplayer.biz.tr/5995905-Eau-infertilite-kilavuzu.html>
38. Gardner DK, ed. *In Vitro Fertilization Pratik Yaklaşım*. Doğan Tıp Kitabevi Yayınları: 2009.

39. Society for Assisted Reproductive Technology; American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2000 result generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2004; 81(5):1207-1220.
40. Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, et al. The European IVF-monitoring programme (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2005; 20(5):1158-1176.
41. 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;92:590–3.
42. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L, et al. Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa. *Lancet* 1993;342:1237–44.
43. Silber SJ, van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995; 10:148–52.
44. DeCroz I, van der Elst J, Everaert K, de Sutter P, Dhont M. Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000;15:1383–8.
45. Park YS, Lee SH, Song SJ, Jun JH, Kong MK, Seo JT. Influence of motility on the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with fresh vs. frozen testicular sperm from men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2003;80:526–30.
46. Vehement G, Verna eve V, van Landry L, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A. Should diagnostic testicular sperm retrieval followed by cryopreservation for later ICSI be the procedure of choice for all patients with non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod* 2004;19:2822–30.

47. Kanto S, Sugawara J, Masuda H, Sasano H, Arai Y, Kyono K. Fresh motile testicular sperm retrieved from nonobstructive azoospermic patients has the same potential to achieve fertilization and pregnancy via ICSI as sperm retrieved from obstructive azoospermic patients. *Fertil Steril* 2008;90: 2010.e5–7.
48. Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, Ergun B, Mielnik A, Zaninovic N, et al. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 1999;14:741–8.
49. Tournaye H. Update on surgical sperm recovery—the European view. *Hum Fertil (Camb)* 2010;13:242–6.
50. Haberman H, Seo R, Cieslak J, Niederberger C, Prins GS, Ross L. In vitro fertilization outcomes after intracytoplasmic sperm injection with fresh or frozenthawed testicular spermatozoa. 2000;73:955–60.
51. Ben-Yosef D, Yogev L, Hauser R, Yavetz H, Azem F, Yovel I, et al. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999;14:1794–801.
52. Karacan M, Alwaeely F, Erkan S, Çebi Z, et al. (2013). Outcome of intracytoplasmic sperm injection cycles with fresh testicular spermatozoa obtained on the day of or the day before oocyte collection and with cryopreserved testicular sperm in patients with azoospermia. *Fertility and Sterility* Vol. 100(4), pp 975–980.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Özlem

Soyadı : Candan

Doğum Yeri ve Tarihi : İstanbul 16.07.1992

Eğitim :

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lise	75. Yıl Cumhuriyet Lisesi		2010
Lisans	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Haliç Üniversitesi	2014
Yüksek Lisans	Klinik Embriyoloji	Yeniyüzyıl Üniversitesi	2017

Yabancı Dil :

	Okuduğunu anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

Bilimsel Etkinlikler :

- 2. Tüp Bebek Konferansı, Mart 2016, Haliç Üniversitesi
- Tüp Bebek Paneli, 14 Aralık 2013, Haliç Üniversitesi.
- MBG Hafta Sonu VIII Semineri, 23-24 Mart 2013, Boğaziçi Üniversitesi.
- Uluslararası Katılımlı X. İÜGEN MBG Öğrenci Kış Okulu, 8-10 Mart 2013, İstanbul Üniversitesi.

- 1st International Students Stem Cell Congress, 13 Mayıs 2012, İstanbul Üniversitesi.
- MBG Hafta Sonu VII Semineri, 7-8 Nisan 2012, Boğaziçi Üniversitesi.

