

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**NON-OBSTRÜKTİF AZOOSPERMİDE SPERM BULMAYI PREDİKTE**  
**EDEN FAKTÖRLER**

**Dr. Rana Awni Kamal**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**Ankara**

**2014**



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**NON-OBSTRÜKTİF AZOOSPERMİDE SPERM BULMAYI PREDİKTE**  
**EDEN FAKTÖRLER**

**Dr. Rana Awni Kamal**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. G. Serdar GÜNALP**

**Ankara**

**2014**



## TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında tüm aşamalarında gösterdiği ilgi, sabır ve katkıları nedeniyle Sayın Anabilim Dalı Başkanı ve Danışman Hocam Prof. Dr. Serdar GÜNALP'e, tezin tüm aşamalarında yardım etmesinden ve sabır, ilgi ve yol göstermesi nedeniyle Doç. Dr. Gürkan BOZDAĞ'a sonsuz şükranlarımı sunarım. Ayrıca asistanlık eğitimim boyunca eğitimime yapmış oldukları katkılarından dolayı tüm hocalarıma da teşekkürlerimi sunarım. Gene plan ve kurgu aşamasında her basamakta sonsuz desteği ve emeği olan Ayten Sever'e göstermiş olduğu sabır ve güleryüz için teşekkür ederim.

Sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, tüm başarılarımın temel mimarı olan annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ve huzur ve mutluluk kaynaklarım, oğullarım Resul, Ali ve desteği ve emeği çok büyük olan eşim Hikmet'e bu zorlu süreçte bana göstermiş oldukları anlayış ve sevgilerinden dolayı minnettirim.

Dr. Rana Avni KAMAL

## ÖZET

**Awni Kamal R, Non-obstrüktif Azoospermide sperm bulmayı predikte eden faktörler, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014.** Azoospermi prevalansı tüm erkeklerin yaklaşık %1'i kadardır (39,1,158). İnfertil erkekler arasında ise %10-15 kadardır (26,1,3,25,158). Azoospermi genel olarak obstrüktif %20-%40 (normal sperm üretimi) ve obstrüktif olmayan %60-%80 (azalmış sperm üretimi yada yokluğu) olmak üzere ikiye ayrılır (4). Azoospermik erkeklerde gebelik elde edilmesinin tek şansı testiküler biyopsi ile sperm elde edilmesi (TESE-testicular sperm extraction) yöntemidir (11). Başarısız sperm elde etme prosedürünün önemli bir duygusal ve mali etkileri vardır, yanı sıra devaskularizasyonun ve testis fibroz gibi fizyolojik komplikasyonları da vardır. Bu nedenle bu gruptaki hastalarda sperm elde etmenin başarısını ve ardından başarılı ICSI'yi predikte eden klinik ve biokimyasal parametreleri değerlendirdik. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite Ünitesine 1 Ocak 2002 ile 31 Aralık 2013 yılları arasında, infertilite nedeniyle başvuran çiftlerin, Obstrüktif olmayan Azoospermi saptanan erkeklerde tetkik ve tedavi amacıyla yapılan testiküler biopsi (TESE) ve ardından ICSI yapılan çiftler çalışmaya alındı. Toplam 210 obstrüktif olmayan azoospermik hastaya sperm elde etme amacıyla TESE yapıldı, farklı klinik parametreler yaş testis boyutu gibi, hormon değerler (FSH, LH, testosteron, PRL, TSH, AMH gibi), karyotip ve Y-kromozom mikrodelyasyon açısından genetik değerlendirme, dahili hastalığın varlığı, daha önce geçirilmiş ürogenetik ameliyat hikayesi, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve gonadotoksin maruz kalma hikayesinin varlığı TESE'de sperm elde etmenin başarısı ve ICSI başarısı kıyaslandı. 210 hastadan TESE'de sperm 73'ünde (%35) elde edildi. Başarılı TESE'de ortalama erkek yaşı  $32.9 \pm 5.5$  yıl, başarısız TESE de ise ortalama yaş  $32.2 \pm 5.9$  yıl olarak bulundu. Başarılı TESE yapılan hastalarda ortalama sağ testis /sol testis boyutu  $14.1 \pm 13.2/14.8 \pm 14.1$  ml sırasıyla ve başarısız TESE'de ortalama  $14.9 \pm 14.2/14.8 \pm 13.5$  ml sırasıyla. Başarılı TESE'de FSH seviyesinin ortalaması  $13.8 \pm 11.9$  mIU/ml, başarısız TESE ile kıyaslanınca ortalama FSH seviyesi  $20.4 \pm 13.6$  mIU/ml idi. 210 hastadan sadece 145'inde testiküler biopsi yapılmış ve bunların sonuçları; 2 normal, 75 hastada SCOS

(Sertoli cell only syndrome), 39'unda matürasyon duraklaması, 25'inde hipospermatogenez, 4'ünde peritübular hyalinizasyon ve fibrozis saptandı. Başarılı TESE'de normal biopsi sonucu olan hastaların birinde (%50), SCOS hastaların 19'ünde (%25.3), matürasyon arrest olan hastaların 10'unda (%25.6), hipospermatogenez olan hastaların 16'sında (%64) saptandı. Diğer kısımda ve peritübular hyalinazasyon ve fibrozis tanısı olan da TESE'de sperm bulunamadı. Tüm klinik ve biyolojik parametreler (FSH), TESE'de sperm bulmayı predikte etmediler. Bu çalışmada FSH TESE'de sperm bulmayı predikte edebildi. (p-değer 0.01, kesit değeri 9.75, %77 spesifite, %51 spesifite, eğri altındaki alan 0.66, Odds ratio 1.046, CI:1.017-1.075).

**Anahtar Kelimeler:** İnfertilite, Obstrüktif olmayan azoospermia, Testikular sperm ekstraksiyon

## ABSTRACT

**Awni Kamal R, Factors predicting sperm retrieval in non-obstructive azoospermic patients.** Azoospermia has prevalence of 1% among general male population (25,1,158) and 10-15 % among infertile male (26,1,3,25,158). Azoospermia generally classified as obstructive 20-40% (normal sperm production) and non obstructive azoospermia 60-80% (decreased or absent sperm production) (4). The only way of azoospermic man to father a baby is testicular sperm extraction (11). An unsuccessful sperm recovery procedure has important emotional and financial implications as well as physiological complications such as devascularization and fibrosis of the testis, We therefore studied the sperm recovery in this group and evaluated clinical parameters predicting successful sperm retrieval and the outcome of ICSI. NOA Patients whose infertility follow-up and management performed at Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Reproductive Endocrinology and Infertility Outpatient Clinic, between 1 January 2002 and 31 December 2013 were enrolled. A total of 210 non-obstructive azoospermic men underwent a sperm recovery procedure. The predictive value of clinical parameters such as age, testicular volume, hormone assay like FSH, LH, testosterone, TSH, PRL, AMH genetic evaluation for Klinefelter syndrome and Y-chromosome microdeletion, presence of history of medical disease and /or surgical intervention, history of sexually transmitted disease or exposure to gonadotoxins. All evaluated and compared with successful TESE result and then after with successful pregnancy outcomes. From a total of 210 patient with NOA testicular spermatozoa were recovered in 73 patients (35%). The mean age of the patients with a positive sperm recovery was  $32.9 \pm 5.5$  years versus  $32.2 \pm 5.9$  for those where no spermatozoa were found. The mean testicular volume of the right testis and left testis of patients with spermatozoa found was  $14.1 \pm 13.2$  ml,  $14.8 \pm 14.1$  ml respectively versus  $14.9 \pm 14.2$  ml and  $14.8 \pm 13.5$  ml respectively, The mean FSH value for patients with successful and unsuccessful sperm recovery, respectively, was  $13.8 \pm 11.9$  IU/l versus  $20.4 \pm 13.6$  IU/l. Among 210 NOA patients only 145 patients have testicular biopsy and of them 2 patient have normal results, 75 patients have SCOS, 39 patients have maturation arrest, 25 patients have hypospermatogenesis, and 4 of them have



peritubular hyalinization and fibrosis, successful TESE was performed in 1 (%50) patient with normal biopsy result, 19 patients (%25.3) with SCOS, 10 patients (%25.6) with maturation arrest, 16 patients (%64) with hipospermatogenesis, and no patient with peritubular hyalinization and fibrosis, the remainder have no successful TESE results. All clinical and biological parameters examined (except FSH) failed to predict the outcome of the testicular sperm extraction. In our study FSH can give idea about predicting presence of sperm in TESE. (p-value 0.01, cut off value: 9.75, sensitivity:%77, specificity:%51, AUC was 0.66, Odds ratio: 1.046, CI:1.017-1.075).

**Key Words:** Infertility, Non obstructive azoospermia, testicular sperm extraction .

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. GEREKÇE	1
1.2. ÇALIŞMANIN AMACI	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. GİRİŞ	5
2.2. İNFERTİLİTE NEDENLERİ	6
2.2.1. Erkek İnfertilitesi ve Nedenleri	7
2.3. İNFERTİLİTE DEĞERLENDİRMEİNİN ZAMANLANMASI	23
2.4. İNFERTİL ERKEKLERİN DEĞERLENDİRMESİ	23
2.4.1. Azoospermi	34
2.4.2. Testiküler sperm ekstraksiyon (TESE)	36
2.4.3. İntrasitoplasmik Sperm İnjesiyon (ICSI)	37
2.4.3.1. ICSI Endikasyonu	37
3. MATERYAL VE YÖNTEM	40
3.1. ETİK KURUL ONAMI	40
3.2. HASTA SEÇİMİ	40
3.3. ÇALIŞMADA ARAŞTIRILMASI PLANLANAN DEĞİŞKENLER	41
3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	60
6. KAYNAKLAR	66

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AMH	: Anti-müllerian hormon
Ark	: Arkadaşları
AUC	: Area Under the Curve (Eğri altındaki alan)
AZF	: Azoospermik faktör
CFTR	: kistik fibrozis transmembran regülatör gen
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
ICSI	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
LH	: Luteinize edici hormon
mIU/mL	: miliünit/mililitre
NOA	: Non obstrüktif Azospermia
PRL	: Prolaktin
ROC	: Receiver Operating Characteristics
SD	: Standart deviasyon
TESE	: Testiküler sperm ekstraksiyon
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
WHO	: World Health Organization(Dünya sağlık örgütü)
YÜT	: Yardımcı üreme teknikleri

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil 1.1. Gebe Kalmaya çalışan çift kohortlarındaki fekündabilite	2
Şekil 2.1. Spermatogenez Aşamaları	8
Şekil 2.2. Spermatozoa'nın şematik görünümü	8
Şekil 2.3. TESE yapılmasının şematik görünümü	9
Şekil 2.4. ICSI şematik görünümü	10
Şekil 2.5. Hipotalamustan Hormon salgılanması ve regülasyonu	12
Şekil 4.1. FSH hormonunun ROC eğrisinin sonuçları	57

**GRAFİKLER DİZİNİ**

Grafik 4.1 Çalışmaya dahil edilen hastalarda TESE'de sperm çıkma oranı	50
Grafik 4.2 Çalışmaya dahil edilen hastalarda ICSI ile gebelik oranları	58

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1	Erkek infertilite nedenleri	13
Tablo 2.2	İnfertiliteye neden olan testiküler hastalıklar	16
Tablo 2.3	Androjen Eksikliğinin Klinik Belirtileri	22
Tablo 2.4	ICSI endikasyonları	38
Tablo 4.1	Hastaların demografik özellikleri, testislerin ortalaması ve standart sapmaları	45
Tablo 4.2	Hastaların TESE ile hormon değerlerinin ortalaması ve standart sapmalarının dağılımı	46
Tablo 4.3	Hastaların TESE ile karyotipi ve Y-kromozom mikrolelesyon sonuçlarının sayısı ve yüzdesi dağılımı	47
Tablo 4.4	Dahili hastalık, cerrahi öyküsü, enfeksiyon geçirme öyküsü, gonadotoksine maruz kalma hikayesi olan hastaların sayıları ve yüzdeleri	48
Tablo 4.5	Hastaların testis biopsi sonuçlarının sayıları ve yüzdeleri	49
Tablo 4.6	Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, infertilite süresi testis boyutu, ejakülat hacmi, kadında antral folikül ayımı (AFC), embriyo transfer sayısı, gibi parametrelerin ortalaması ve standart sapmalarının dağılımı	51
Tablo 4.7	Erkek hastaların gebelik elde etme ile hormone değerlerinin ortalaması ve standart sapmalarının dağılımı	52
Tablo 4.8	Hastaların gebelik elde etme ile karyotipi ve Y-kromozom mikrolelesyon sonuçlarının sayısı ve yüzdesinin dağılımı	53
Tablo 4.9	Hastaların gebelik sonuçları ile Dahili hastalık, cerrahi öyküsü, enfeksiyon geçirme öyküsü, gonadotoksine maruz kalma hikayesi olan hastaların sayıları ve yüzdelerinin dağılımı	54
Tablo 4.10	Hastaların gebelik sonuçları ile testis biopsi sonuçlarının sayıları ve yüzdelerinin dağılımı	55
Tablo 4.11	TESE'de sperm bulunan ve bulunmayan olguların demografik özellikleri, testis boyutları, ve hormone değerlerinin karşılaştırılması ve p-değerlerinin dağılımı	56

Tablo 4.12 ICSI ile gebe kalan ve kalmayan hastaların demografik özellikleri, infertilite süresi, antral follikül sayısı, embriyo transfer sayısının karşılaştırılması ve p-değerlerinin dağılımı	59
---	----



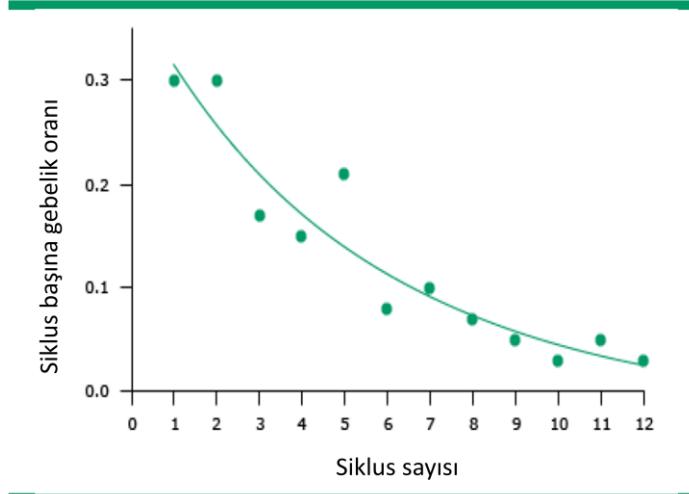


## 1. GİRİŞ

### 1.1. GEREKÇE

İnfertilite genellikle korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir çiftin gebe kalamaması olarak tanımlanmaktadır (1). Diğer bir anlamda ise, infertilite bir çiftin bir yıl korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi olarak da tanımlanmaktadır. İnfertilite sık görülen bir durumdur ve üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir (4) İnfertilite primer ve sekonder olarak iki alt gruba ayrılabilir. Primer infertilite; daha önce hiç gebeliği olmayan çiftler, sekonder infertilite; daha önceden en az bir gebeliği olan çiftler olarak tanımlanmaktadır (4). Fekundabilite, bir menstrual siklusta gebe kalabilme olasılığı olarak tanımlanmaktadır. Görünürde normal olan çiftlerin korunmasız ve düzenli cinsel ilişki ile %80-90'ının 12 ay içerisinde gebelik elde edebildiği saptanmıştır. Fekundabilitenin ise ilk üç ayda %25 iken, sonraki dokuz ayda %11'e düştüğü görülmüştür. İlk bir yıldan sonra fekundabilitenin daha da azaldığı saptanmıştır (22). Ayrıca fekundabilitenin yaş ile ilişkili olduğuda belirtilmiştir. Bazı uzmanlara göre 35 yada 40 yaşından büyük kadınlarda infertilite değerlendirmesi ve araştırmasının ilk altı ay içinde başlatılması gerektiği de belirlenmiştir (4). Aynı zamanda yaşın IVF/ICSI başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğu da bilinmektedir (17).

### Gebe Kalmaya Çalışan Sağlıklı Çift Kohortlarındaki Fekünilabilite



Zinaman,MJ,Clegg,ED,Brown,CC,et al.Estimates of human Fertility and pregnancy loss .Fertil Steril 1996;65:503 ten alınmıştır.

#### Şekil 1.1. Gebe Kalmaya çalışan çift kohortlarındaki fekünilabilite

Bir yıl veya daha fazla süre korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan bütün çiftlere değerlendirme yapılması önerilmektedir. Fakat bir yıllık infertilitenin değerlendirme için bir önkoşul olmadığı belirtilmiştir. Düzensiz veya seyrek adet gören, pelvik enfeksiyon ya da endometriyozis öyküsü olan, eşinin sperm kalitesi kötü olan yada kötü olmasından şüphe edilen kadınlarda daha erken değerlendirme yapılması kabul edilebilmektedir. 35 yaşın üzerindeki kadınlarda da 6 aylık başarısız girişimlerden sonra yapılması gerektiği belirtilmiştir (1).

İnfertilitenin ana nedenleri; ovulatuvar işlev bozuklukları (%20-40), tubal ve peritoneal patolojiler (%30-40) ve erkek faktörü (%30-40) olarak belirtilmektedir. Uterin patoloji göreceli olarak nadirdir ve kalanların nedeni de büyük ölçüde açıklanamamaktadır (1).

Erkek infertilitesinin bilinen nedenleri dört ana bölümde incelenebilmektedir (1).

1. Hipotalamik - Hipofizer bozukluklar (%1-2): konjenital,kazanılmış veya sistemik bir hastalığın sonucu olabilir.

2. Primer gonadal bozukluklar (%30-40); konjenital veya kazanılmış olabilir.

3. Sperm transport bozuklukları (%10-20).

4. İdiopatik (%40-50).

Erkek infertilitesinin değerlendirmesinde; hikaye, fizik muayene, semen analizi, genetik testler ve endokrin testlerden yararlanılmaktadır (24,1). Semen analizi tüm infertil erkeklerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (23). Semen analizi sırasında saptanan anomalilerden bir tanesi Azoospermidir. Azoospermi standard mikroskopik incelemede sperm olmaması durumudur. Azoospermi prevalansı tüm erkeklerin yaklaşık %1 kadarını karşılamaktadır (25,1,158). İnfertil erkekler arasında %10-15 kadar olduğu saptanmıştır (26,1,3,25,158). Sperm yokluğu en az iki incelemede ispatlanmalıdır (1).

Azoospermi genel olarak obstrüktif %20-%40 (normal sperm üretimi) ve obstrüktif olmayan %60-%80 (azalmış sperm üretimi yada yokluğu) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (4).

Obstrüktif olmayan azoospermi intrensik testiküler nedenler (primer testiküler yetmezlik), endokrinopatiler ve diğer spermatogenezi baskılayan faktörler (sekonder testiküler yetmezlik) nedeniyle olmaktadır. Obstrüktif olmayan azoospermisi olan erkekler, epididimal transportu sağlamayacak kadar düşük dereceli sperm üretimi yapmakta ve sperm ejakülata katılamamaktadır (27,1).

Azospermik erkeklerde gebelik elde edilmesinin tek şansı testiküler biyopsi ile sperm elde edilmesi (TESE-Testicular Sperm Extraction) yöntemidir (11). Bu yöntemde testis dokusu 20 kez büyütme altında incelenmekte ve geniş seminifer tübüllerinden biyopsi alınarak motil spermeler elde edilmeye çalışılmaktadır. Başarı şansının yaklaşık %50 olduğu saptanmıştır (5).

Bazı Y kromozom gen delesyonlarının dışında biyokimyasal yada erkek hastada fenotipik olarak sperm çıkma başarısını %100 ön gören bir belirteç mevcut bulunmamaktadır. Bu çalışmada, çoklu faktörleri gözden geçirerek obstrüktif olmayan azospermik erkeklerde invazif işlem (TESE)'e geçmeden sperm çıkma şansını predikte etmeye yardımcı olan faktörleri bulmaya çalışacağız.

## 1.2. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu çalışmada obstrüktif olmayan azospermik infertil erkekte farklı parametreleri inceleyerek, örneğin, ürolojik muayene kaydedip (testislerin boyutu, testislerin kıvamı, vaz deferens varlığı, vaz deferens kıvamı, epididim varlığı, varikozel varlığı, hipospadias varlığı, prostatın boyutu, prostatın kıvamı, kitle varlığı), hormon parametrelerinin incelenmesi (FSH, LH, Testosteron, Serbest Testosteron, Prolaktin, TSH, T4, T3, AMH), skrotal ultrason raporu (Testis boyutları, Varikozel varlığı, Spermatozel varlığı, Vaz'ın yokluğu, Epididimal endürasyon, Testiküler kitlelerin varlığı), genetik değerlendirme (Karyotipik Anomali, Y-Kromozom mikrodelsyonu), bilinen medikal hastalık, cerrahi işlemler, infeksiyon öyküsü ve gonadal toksinlere maruz kalma hikayelerini dosyalardan inceleyerek TESE ile elde edilen spermelerin elde edilme oranlarını kıyaslanacaktır. İkincil olarak ise sperm elde edilmiş ve ardından intrasitoplasmik sperm injeksiyonu (ICSI) yapılmış olan hastalarda gebelik başarısı ile parametreler arasındaki ilişki saptanacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. GİRİŞ

İnfertilite yaygın bir durumdur, üreme çağındaki çiftlerin % 10-15'ini etkilemektedir (4). Genel olarak, infertilite 1/3'ünde kadına bağlı olduğu, diğer 1/3'ü erkek faktörüne bağlı olduğu ve kalan 1/3'te her ikisinde de bağlı olduğu saptanmıştır (4). Doğurganlığı normal olan çiftlerde, siklus fekunditesi ortalaması %20 dir. Cinsel ilişki zamanlaması dikkatli bir şekilde yapılsa bile bu yaklaşık %35'i geçmemektedir (1,30).

Fertilite gebelik elde etme kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. Gebelik elde edebilecek çiftlerin %57'si ilk 3 ayda konsepsiyonu başarabilmekte, %72'si sonraki 6 ayda, %85'i 1 yıl içerisinde ve %93'ü 2 yıl içinde elde edebilmektedirler (1). Mevcut Dünya nüfusunun temelinde 72.400.000 kişi şu anda infertil olarak kabul edilmektedir (28). Fertilite yaşla beraber azalmaktadır. Fakat yaş, kadın fertilite üzerinde daha belirgin görülmektedir. Erkek semen parametrelerinde bozulma 35 yaşından sonra saptanabilmekle birlikte erkek fertilitesinde belirgin azalma yaklaşık 50 yaşından önce görülmemektedir (29). Ancak son kanıtlar, ileri paternal yaşla spermdeki kromozom anöploidide bir artışı da desteklemektedir (159).

Erkek infertilitesi toplam infertilitenin %30-40'ını oluşturmaktadır (1). Erkek faktörün değerlendirmesinde semen analizinin baş rolü bulunmaktadır. İlk olarak en az 4 hafta ara ile uygun yapılmış 2 semen analizinin olması gerekmektedir (1,2). Semen analizinde parametre bozukluklarından birtanesi azoospermidir. Azoospermi standart mikroskopik incelemede sperm olmaması durumudur (1). Azoospermi prevalansı tüm erkeklerde yaklaşık %1 kadardır (1,17,25,158). İnfertil erkekler arasında %10-15 olduğu belirlenmiştir (1,26,12,25,158). Tanıyı koymak için semen örneği yüksek derecede (3000 g'de 15 dakika) santrifüj edilmekte ve pellet yüksek büyütme (400X) de incelenmektedir. Sperm yokluğu en az iki incelemede ispatlanmalıdır (1).

Azoospermi genel olarak obstrüktif %20-%40 (normal sperm üretimi) ve obstrüktif olmayan %60-%80 (azalmış sperm üretimi yada yokluğu) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (4).

Obstrüktif olmayan azoospermi testiküler yetmezlikten kaynaklanmaktadır. Bu da infertil erkeklerin %10'unu etkilemekte ve azoospermik erkeklerin %60'ında tanımlanmaktadır (12,26,31). Testis yetmezliğinin etyolojileri seks kromozom anomalileri, translokasyon ve Y-kromozom mikrodelesyonları gibi genetik bozukluklar, kriptorşidizm, testiküler torsiyon, radyasyon ve toksinleri içermektedirler (12,26,32).

Obstrüktif olmayan azoospermisi olan erkekler epididimal transportu sağlamayacak kadar düşük dereceli sperm üretimi yapmaktadır. Sperm ejakülate katılamamaktadır (27,1). Güncel önerilere dayanarak obstrüktif olmayan azoospermi, obstrüktif azoospermiden endokrin ve klinik parametreler ile kesin ayrımı yapılamadığından, sadece histopatolojik bulgular ile ayırım yapılması önerilmektedir (12,33).

Azospermik erkeklerde gebelik elde edilmesinin tek şansı testiküler biyopsi ile sperm elde edilmesi (TESE-testicular sperm extraction) yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yöntemde testis dokusu 20 kez büyütme altında incelenir ve geniş seminifer tübüllerden biyopsi alınarak motil spermeler elde edilmeye çalışılmaktadır. Başarı şansı yaklaşık %50 kadardır (49.0-49.9, %95 güven aralığı) (12,5). TESE ilk kez 1992'de tanımlanmıştır (12,34). Obstrüktif olmayan azospermide TESE kullanımını sonradan bildirilmiştir (35,33,12).

## **2.2. İNFERTİLİTE NEDENLERİ**

İnfertilite nedenleri bölgeden bölgeye ve bir toplumun demografik çevresel özelliklerine göre değişmekte olduğu görülmektedir (36). Dünya sağlık örgütünün 25 ülkede, 35 merkezde 8500 infertil çift üzerinde yaptığı çalışmaya göre, %37'sinde kadın faktörü, %8'inde erkek faktörü, %35'inde erkek ve kadın faktörü, kalan kısımda ise açıklanmayan infertilite olduğu belirtilmiştir. Çalışma sırasında gebe

kalmış olanlarda bulunmaktadır (36). Yine yapılan çalışmalara göre, farklı kaynaklara göre, infertilitenin ana nedenleri ovulatuvar işlev bozuklukları (%20-40), tubal ve peritoneal patolojiler (%30-40) ve erkek faktörüdür (%30-40); uterin patoloji göreceli olarak nadirdir ve kalanların nedeni de büyük ölçüde açıklanamamaktadır (1). Ovulasyonla ilgili işlev bozuklukları daha genç yaştaki çiftlerde görülmektedir. Tubal ve peritoneal faktörlerin benzer yaygınlığa sahip olduğu belirtilmektedir. Erkek faktörü ile açıklanmayan infertilite yaşlı çiftlerde biraz daha sık izlenmektedir (1,37). Genelde anovulasyon ve açıklanmayan infertilite nedenleri en iyi prognoza sahip görülmektedir. Şiddetli erkek faktörü, tubal tıkanıklık ve şiddetli endometriyozis için prognozun kötü olduğu belirlenmiştir (1).

### **2.2.1. Erkek İnfertilitesi ve Nedenleri**

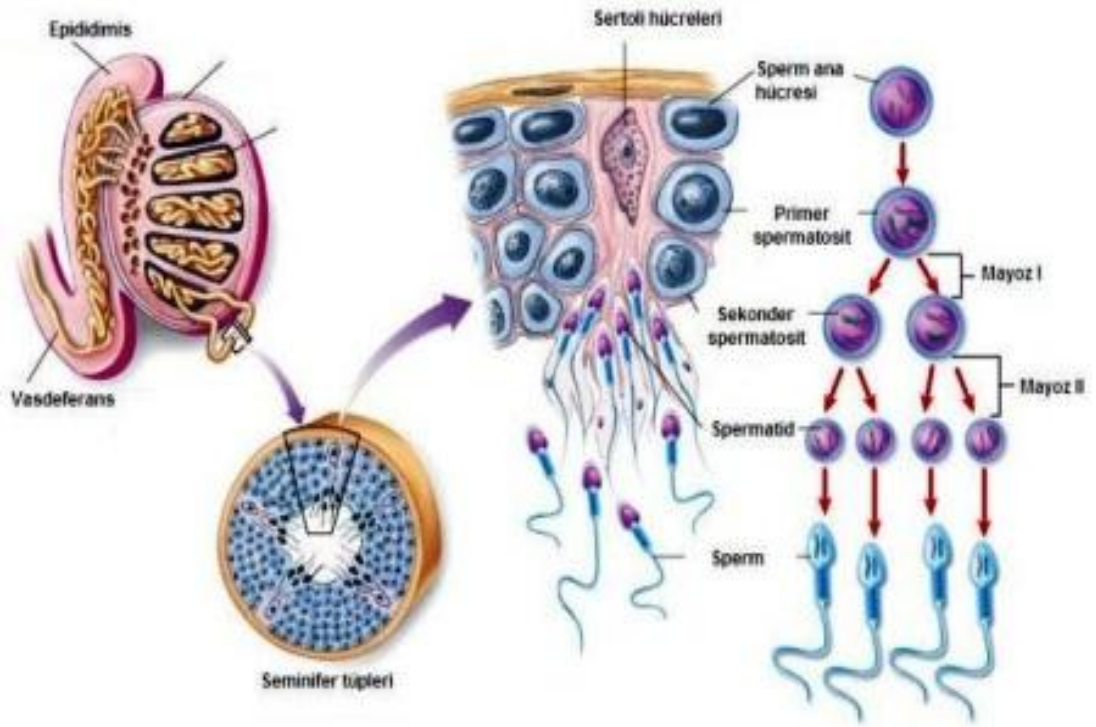
Testiküler fonksiyon düzenlenmesi ve spermatogenez:

Testisler seminifer tübüller (spermatogenezin olduğu yer) ve Leydig hücreleri (testosteron üretildiği yer) olmak üzere iki farklı yapıdan oluşmaktadır. Seminifer tübül spermatogonia adı verilen germ hücrelerden ve sertoli hücrelerden oluşmaktadır. Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar kan-testis bariyeri olarak bilinmekte ve buda germ hücrelerini antijen, antikor ve çevresel toksinlerden korumaktadır (1,38). Embriyogenez sırasında her bir gonad içerisinde yaklaşık 300,000 spermatogonia bulunmakta, mitotic bölünme nedeniyle pubertede her bir testiste 600 milyon spermatogonia bulunduğu saptanmıştır. Erişkin hayatında günde 100-200 milyon sperm ve normal üreme hayatı boyunca 1 trilyon civarında sperm üretilmektedir (1,39).

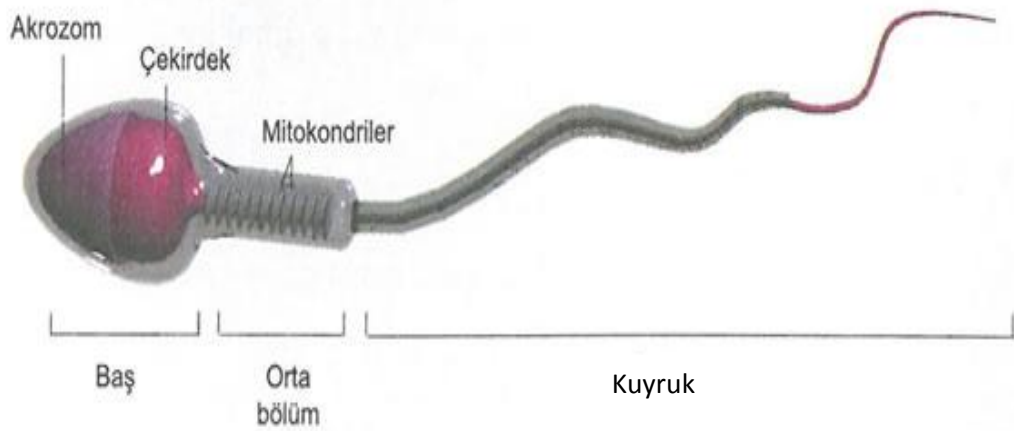
Spermatogenez Y-kromozom üzerindeki genler tarafından yönetilmektedir (1,40) ve spermatogenezisin tamamlanması yaklaşık 70 gün almaktadır (1,41). Spermatogenezde diploid (46kromozomlu) spermatogonia, primer spermatositi oluşturmak için büyümektedir. İlk mayoz bölünme ile 2 haploid (23 kromozom) sekonder spermatosit olmakta, sonra her bir sekonder spermatosit ikinci mayoz bölünme ile 2 adet spermatid oluşturmaktadır. Sonra her bir olgun spermatozoa oluşturmaktadır. Her gün ortalama 3 milyon spermatogonyaya oluşmaya başlamakta,

ancak mayoz bölünme sırasında potansiyel spermlerin yaklaşık yarısı kaybedilmektedir (1,42). Spermin testisten epididimis yoluyla ejakülatuar kanallarına taşınması 12-21 gün sürmektedir (1,43). Epididimisten geçiş sırasında spermler daha da olgunlaşmakta ve motilite yeteneğini geliştirmektedir (1,44).

Aşağıdaki figürlerde spermatogenezin şematik görünümü verilmiştir .

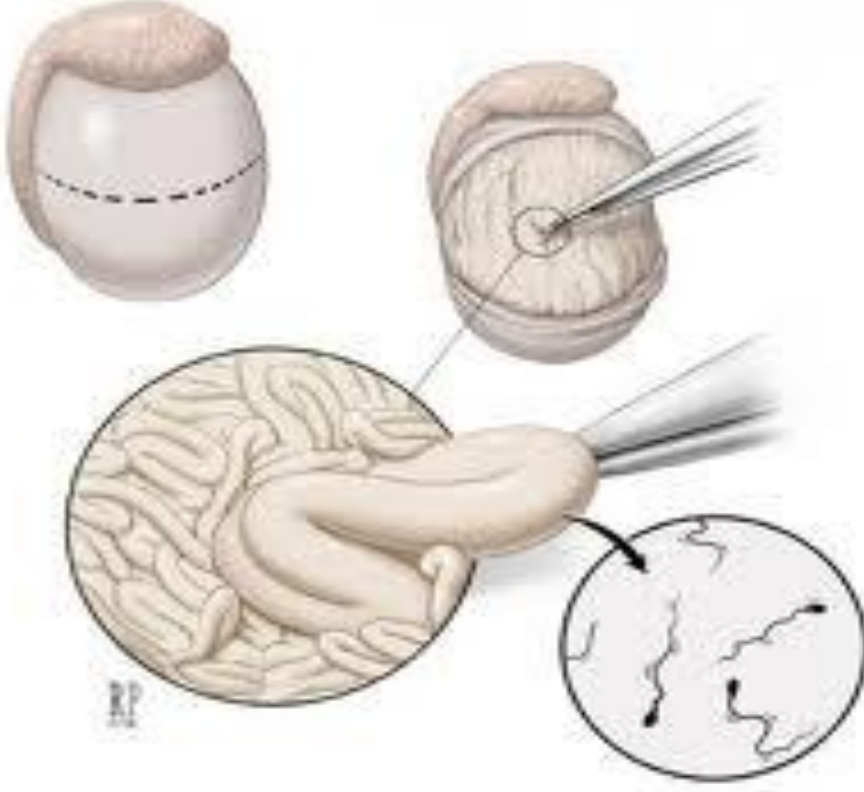


**Şekil 2.1. Spermatogenez Aşamaları**

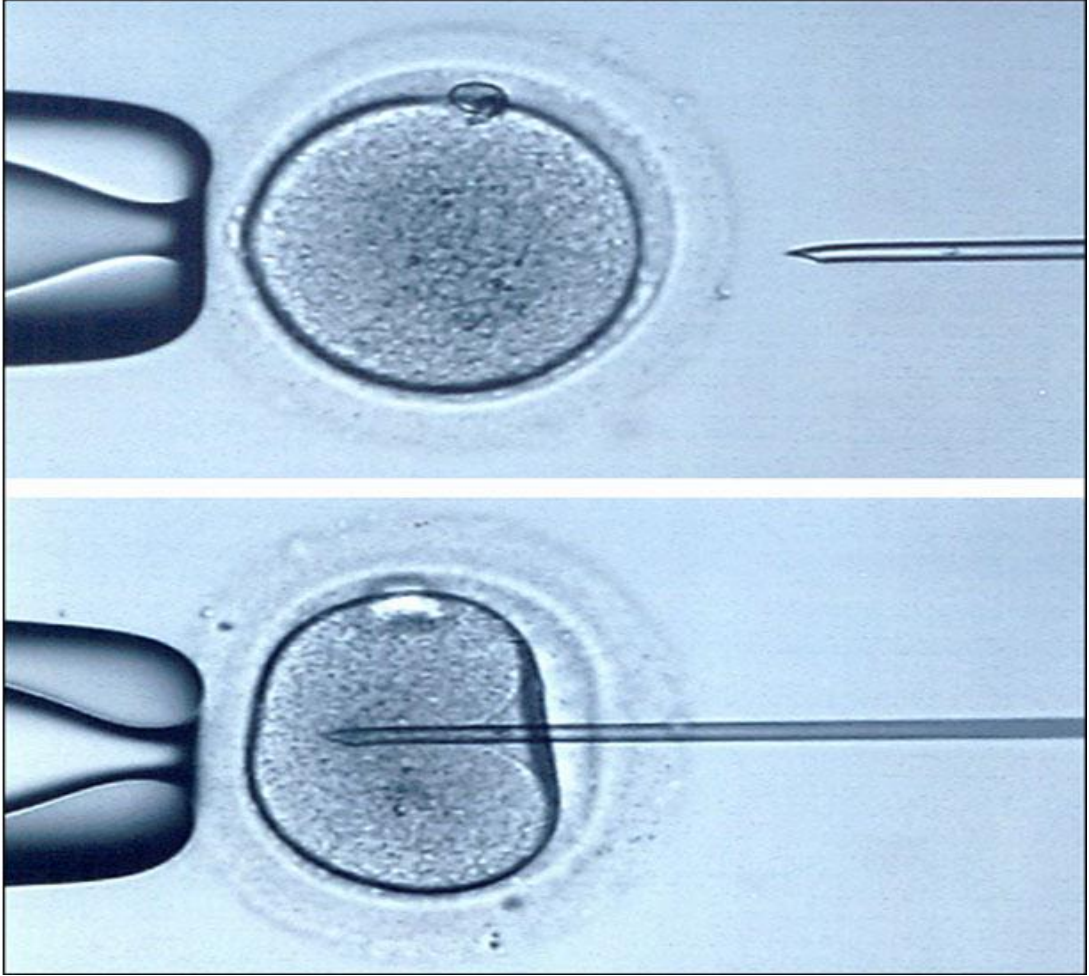


**Şekil 2.2. Spermatozoa'nın şematik görünümü**





Şekil 2.3.TESE yapılmasının şematik görünümü



**Şekil 2.4. ICSI şematik görünümü**

Semen prostat, seminal veziküller, distal vas deferens salgılarının birleşimi olarak belirtilmektedir. Normal testiküler fonksiyon için her iki pituiter gonadotropinler; follikül stimuli edici hormon (FSH) ve lütienize edici hormon (LH) gibi hormonlara ihtiyaç bulunmaktadır. LH testiküler interstisiyumdaki leydig hücrelerini stimule ederek testosteron sentezini ve salgılanmasını uyarmaktadır. FSH ise; LH hormonunun fonksiyonlarını indirekt yollardan desteklemektedir (Leydig hücrelerinde LH reseptörlerinin oluşumunu indükleyerek) (1,45). Aynı zamanda FSH sertoli hücrelerinde androjen bağlayıcı protein (ABP) sentezini uyarmaktadır (1,87). Testosteron genel dolaşıma ve seminifer tübüllerin lümenine salgılanmaktadır. Testisteki konsantrasyonlar kandakinden 50-100 kat daha fazla oluşmaktadır (1,88). Testosteronun seminifer tübüllerdeki yüksek konsantrasyonu

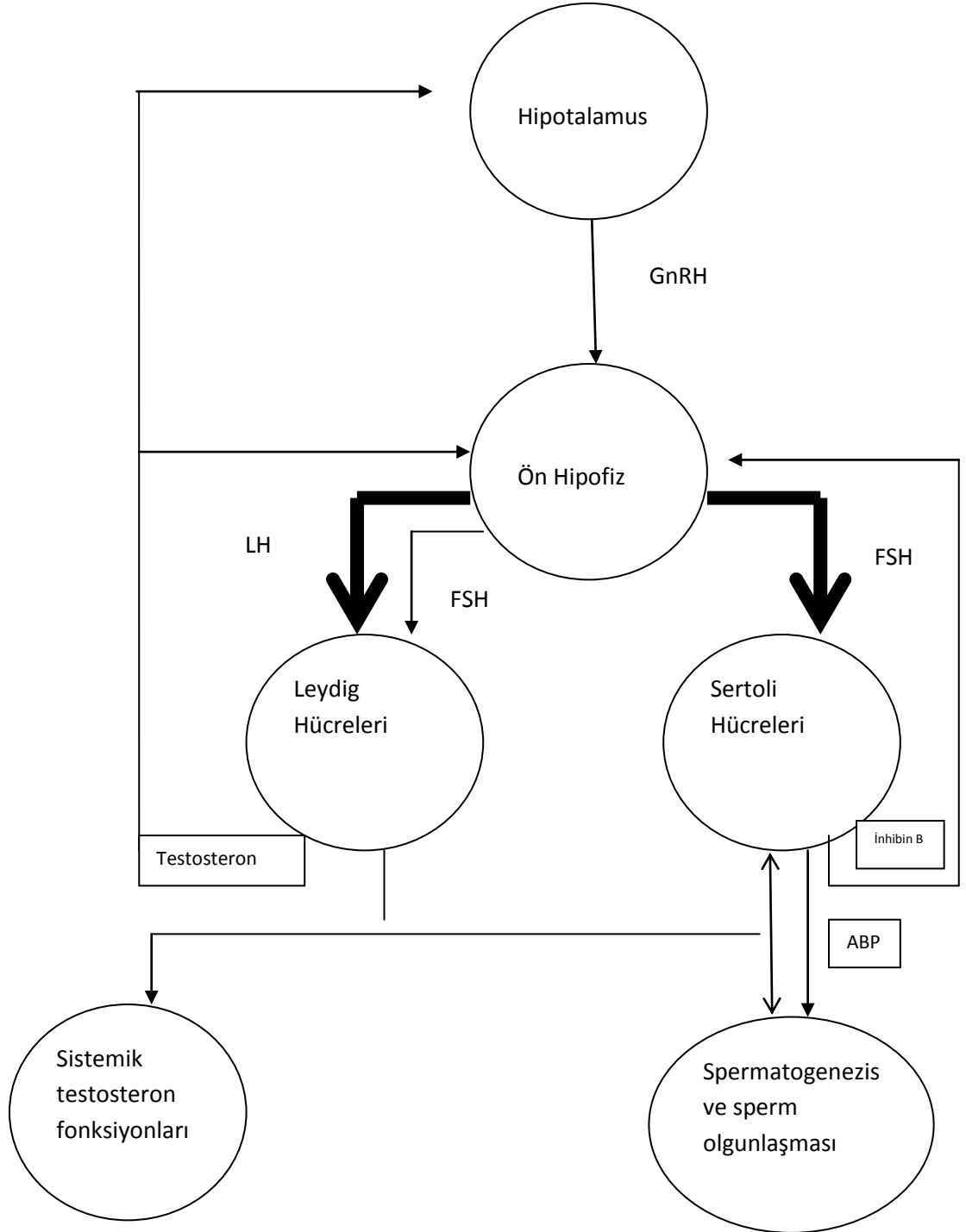
spermatogenez için, epididimisteki yüksek konsantrasyonu ise sperm matürasyonu için gerekli görülmektedir.

Yükselen serum testosteronu, LH salınımı üzerindeki feedback inhibisyonunu sağlamakta, buda iki farklı mekanizma ile olmaktadır;

1. Hipotalamik seviyede hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormone (GnRH) pulsatil salınımını muhtemelen endojen opiyat içeren mekanizma yolu ile (1,89) azaltarak,

2. Hipofizer seviyede ise GnRH stimülasyonuna karşı hipofizer gonadotrop duyarlılığını azaltarak,

İnhibin-B Sertoli hücrelerinden FSH stimülasyonuna cevap olarak sentezlenmekte ve salgılanmaktadır. Özel olarak hipofizer GnRH aracılı FSH sekresyonunu inhibe etmektedir (1,90).



**Şekil 2.5. Hipotalamustan Hormon salgılanması ve regülasyonu (1)**

Erkek infertilitesinin bilinen nedenleri dört ana bölümde incelenebilmektedir (1);

1. Hipotalamik -Hipofizer bozukluklar (%1-2): konjenital, kazanılmış veya sistemik bir hastalığın sonucu olabilmekte,
2. Primer gonadal bozukluklar (%30-40); konjenital veya kazanılmış olabilmekte,
3. Sperm transport bozuklukları (%10-20),
4. İdiopatik(%40-50).

**Tablo 2.1. Erkek infertilite nedenleri**

**Hipotalamik Hipofizer nedenler:**

- İdiopatik izole gonadotropin eksikliği
- Kallmann sendromu (konjenital GnRH eksikliği)
- Tek gen mutasyonları (ör. GnRH reseptör, FSH  $\beta$ , LH  $\beta$  veya hipofizer gelişimi İlgilendiren transkripsiyon faktör defektleri)
- Hipotalamik ve hipofizer tümör (ör. Kraniofaringioma, makroadenom)
- İnfiltrative hastalıklar (sarkoidoz, histiositozis, transfüzyon siderozis, hemokromatozis)
- Hiperprolaktinemi
- İlaçlar (GnRH analog, androjenler, östrojenler, glukokortikoidler, opiatlar)
- Kronik hastalık veya malnütrisyon
- Enfeksiyonlar (ör. meninjit)
- Obezite

**Primer Gonadal Bozukluklar**

- Klinefelter sendromu
- Y kromozom delesyonu

- Tek gen mutasyonları ve polimorfizmler (ör. Androjen, östrojen veya FSH reseptör mutasyonu)
- Kriptorşidizm
- Varikosel
- Enfeksiyonlar (ör. Viral orşit, Lepra, Tüberküloz)
- İlaçlar (ör. Alkilleyici ajanlar, alkol, antiandrojenler, simetidin)
- Radyasyon
- Çevresel toksinler (ör. Sıcaklık, sigara, metaller, organik çözücüler,böcek öldürücüler)
- Kronik hastalıklar (Böbrek yetmezliği, siroz, kanser, orak hücreli anemi, amiloidoz, vaskülit, çölyak hastalığı)

### **Sperm Transport Bozuklukları**

- Epididimal obstrüksiyon veya disfonksiyon
- Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu (CFTR mutasyonuna sekonder)
- Vaz deferens obstrüksiyonuna neden olan enfeksiyonlar (ör. Gonore, klamidya, tüberküloz)
- Vazektomi
- Kartagner sendromu (primer silier diskinezi)
- Young sendromu
- Ejakülatuar disfonksiyon (ör. Spinal kord hastalığı, otoimmün disfonksiyon)

### **Hipotalamik Hipofizer nedenler:**

En sık görülen konjenital neden GnRH'nin eksikliğidir (seksüel infantilizme neden olur). GnRH'nin eksikliğine neden olan idiopatik izole gonadotropin eksikliği olarak görülmektedir (1,91). Herhangi bir başka hipofiz hormon eksiklikleri veya yokluğu olmadan konjenital sekonder hipogonadizm GnRH eksikliğinin bir sonucu olabilmektedir (46) ya da GnRH reseptörü mutasyonları (1,47) ya da FSH- $\beta$  (1,92) ve LH- $\beta$  (1,93) alt birim mutasyonlarının bir sonucu olabilmektedir.

Yapılan bir çalışmada FSH beta geni promotor bölgesinde meydana gelen tek nükleotid polimorfizmi serum FSH konsatrasyonu ve reproduktif parametrelerle

ilişkili bulunmuştur. Bu durum, erkeklerde daha küçük testis volumu, daha düşük sperm konsantrasyonu ve daha düşük FSH düzeyine neden olduğu saptanmıştır (94).

Hipogonadotropik hipogonadizm artı anosmi, kırmızı-yeşil renk körlüğü ,orta hat yüz defektleri, nörosensör işitme kaybı, sinkinezi, renal anomali gibi ekstragonadal anomalilerden bir veya daha fazlasını içerdiği durumda oluşan klinik duruma Kallmann sendromu denilmektedir (1,96,97).

Gonadotropin sekresyonunda anormalliğe yol açan diğer genetik nedenler aynı zamanda santral sinir sistemi bozuklukları ile eşlik eden sendromlar; Prader-Labhart-Willi sendromu, Laurence-Moon-Biedl – Bardet sendromu, Leopard sendromu,

Carpenter sendromu, Rud sendromu, Loewe Sendromu ve Familial Serebellar Ataxia sendromu olan multiorgan genetik sendromlar olarak karşımıza çıkmaktadır (48,95).

Hiper prolaktineminin her hangi bir nedeni, androjen artışı (testosteron veya diğer anabolik steroidlerin kullanımı, konjenital adrenal hiperplazi, testis veya adrenal bez tümöre bağlı) (98), östrojen artışı (tedaviye bağlı veya testis tümöründen salınmasına bağlı olabilir) (99), gonadotropin salınımını baskılayabilmektedir. GnRH analog tedavisi, glukokortikoidler (1,100). Opiatlar (101) gonadotropin salgılanmasını baskılayabilmektedir.

Hipotalamik veya Hipofizer tümörler, GnRH ve gonadotropin salınımını bozabilmektedir.

Hipotalamik veya Hipofizin infiltratif hastalıkları (ör. sarkoidoz, transfüzyon siderozis, histiositozis, hemokromatozis) hipofizer gonadotropin ve GnRH salınımını inhibe edebilmektedir (102). Kronik sistemik hastalıklar (ör. Diabetes mellitus), malnütrisyon, Kritik hastalıklar (103), kafa travması gibi ciddi yaralanmalar hipogonadotropik hipogonadizme neden olabilmektedir.

Menenjit gibi enfeksiyonlar, nadir neden olup hipopituiterizmin nedeni olarak gösterilebilmektedir (1,104).

Obezite, farklı mekanizmalar ile hipogonadotropik hipogonadizme neden olabilmektedir (105,1); serum SHBG düzeyinde azalma ile ilişkili olarak serum testosteron konsantrasyonunun da azalmaya neden olmaktadır. İlâveten serum serbest testosteron konsantrasyonu ile vücut kitle indeksi ,vücut ağırlığı arasında SHBG (106,1) serum düzeylerindeki değışmeden bağımsız olarak ters yönde ilişki bulunmaktadır.Ve yağ dokusundaki artan aromataz aktivitesi dolayısı ile östrojen konsantrasyonu da artmaktadır (107,1), bu durumda gonadotropin salınımını baskılayabilmektedir.

#### **Primer Gonadal Bozukluklar:**

Primer Gonadal bozukluklar, hipergonadotropik hipogonadizm, oligospermi ve azosperminin ana nedenlerinden biri olarak görülmektedir. İnfertiliteye neden olan gonadal bozukluklar Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.2. İnfertiliteye neden olan testiküler hastalıklar**

#### **Konjenital Hastalıklar**

Klinefelter Sendromu(47XXY,48XXXXY,46XY/47XXY)

Kriptorşidizm

Myotonik distrofi

Konjenital anorşi

Varikozel

Androjen insensitivite sendromu

5 $\alpha$  redüktaz eksikliği

Y-kromozom mikrolelesyonu



**Edinsel nedenler**

Viral orşit(kabakulak,arbovirus)

Granülamatöz orşit(lepra ,tüberküloz)

Epididimo-orşit(gonore,klamidya)

İlaçlar(alkilleyici ajanlar,alkol,antiandrojenler,ketokonazol,spironolakton,histamin 2 reseptör antagonistleri)

İyonize radyasyon

Çevresel toksinler(karbon disülfid,kadmiyum,fitoöstrojenler)

Hipertermi

İmmünolojik Hastalıklar(poliglandüler otoimmün hastalıkları içeren)

Travma

Torsiyon

Sistemik Hastalıklar(Renal yetmezlik,hepatik sirroz,kanser,sarkoidoz,orak hücreli anemi,vaskülit,çölyak hastalığı)

İdiopatik

**Klinefelter Sendromu:** Primer testis yetmezliğine neden olan en sık konjenital anomalidir. 1000 erkekte birini etkilemektedir (50,49,1). Bu tip hastalarda genellikle seminifer tübül ve leydig hücrelerinde hasardan kaynaklanan küçük sert testisler bulunmaktadır. Serum FSH ve LH konsantrasyonları artmış olup testosteron düzeyleri ise değişken oranlarda düşüklük göstermektedir. Etkilenen erkeklerde düşük sperm sayısı veya azospermi vardır ve virilizasyon yoktur (1, 96,97). Klinefelter sendromunda kriptorşidizm daha sık olup ciddi testiküler hasara neden olabilmektedir (1,108).

**Kriptorşidizm:** Kriptorşidizm erkek infertilitenin yaygın nedenidir, tüm erkeklerin %1'inde, infertil erkeklerin %3-8'inde ve azospermik erkeklerin %20'sinde saptanabilmektedir (14). Fetal gelişim sırasında testisin skrotuma inmemesi olarak tanımlanmaktadır, testiküler inme süreci androjen bağımlı görülmektedir. Bunun

sonucunda testis abdomen de, inguinal kanal da veya diğer ektopik lokasyonda kalmaktadır. Kriptorşidizm tek taraflı ve ya çift taraflı olabilmektedir. Kriptorşid erkekte spermatogenez bozulmakta ve testis tümör riski artmaktadır. İnfertil erkek olgusunda kriptorşidizm yokluğunda bile testis kanser riski artmaktadır (5,1,74).

**Y-kromozom mikrodelesyon:**Y-kromozom uzun kolundaki(q) mikrodelesyon şiddetli oligospermi ve azosperminin en sık görülen nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. İnfertil erkeklerin %20'sini etkilemektedir (1,119). Yq11 gen bölgesi (azospermi faktörü veya AZF) AZFa,AZFb,ve AZFc olmak üzere üç gen bölgesi içermektedir. AZFa veya AZFb bölgeleri delesyonları tipik olarak azospermiye neden olmaktadır. AZFc gen bölgesi mutasyonları oligospermiden azospermiye kadar değişen şekilde infertiliteye neden olabilmektedir (1,257). Y kromozomu delesyonları, varikozel, kriptoorşidizm, vas deferensin obstrüktif lezyonları gibi testiküler disfonksiyonun diğer nedenleri olan hastalarda da saptanabilmektedir (149).

**Varikozel:** Spermatik venlerdeki pampiniform pleksustaki dilatasyon olarak bilinmektedir. Sol tarafta sağa göre 10 kat daha fazla görülmekte, bununda sol spermatik venin daha uzun olmasına bağlı olduğu belirtilmektedir (1,7). Testisin ısısının artması ile toksik ajanların uzaklaştırmada gecikme, hipoksi ve staz, varikozelin infertiliteye neden olan mekanizması olarak belirtilmektedir (1).

#### **Androjen reseptör bozuklukları ve Androjen duyarsızlığı sendromu:**

Normal erkek seksüel farklanma ve spermatogenezis için normal androjen üretimi ve normal androjen reseptörlerine gereksinim bulunmaktadır (1). Androjen reseptör geninde polimorfizm erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Androjen reseptör geni üzerindeki ekzon1'de lokalize CAG trinükleotid tekrar sayısı transkripsiyonel aktivite ile negatif korelasyon göstermektedir (1,109).

Normal fertil erkeklerde kısa CAG tekrarı yüksek sperm üretimi ile ilişkilidir (150).

Androjen reseptör işlevindeki kusuru cinsel gelişme bozukluğuna (DSD) neden olmaktadır. Burada da 46, XY erkek bilateral testis ve normal testosteron üretimi olmasına rağmen virilize olmamaktadır (51). Androjen reseptörü X kromozomu

üzerindeki gen tarafından kodlanmış olduğundan, tüm AR bozuklukları X'e bağlı şekilde devralınmaktadır.Yetişkin erkeklerde kısırlık, azospermi , şiddetli Oligospermi, veya tam virilize olmamak şeklinde ekspresse olabilir.

Parsiyel androjen insensitivitesi (Reifenstein Sendromu) olan erkeklerde ambigus genitalya (en yaygın klinik gösterimi bifid skrotum ve perinoskrotal hipospadiaslı infertil erkeklerdir (1)), hipogonadizm, tam virilize olmayan (1,110) ve infertilite gibi değişik derecelerde klinik durumlar ortaya çıkabilmektedir (151).

**5 $\alpha$ -Redüktaz eksikliği:**Otozomal resesif bir bozukluktur(bu enzim testosteronun aktif androjen olan dihidrotestosteron'e dönüşmesini sağlamaktadır), 46 XY karyotipe sahiptir ve psödohermafroditizm görülmekte, ciddi perineal hipospadias, infertilite, küçük fallus (4), kriptorşidizm ve az prostat sekresyonu ile karakterize bir durum olduğu saptanmıştır (152).

Östrojen sentezi ve fonksiyonundaki bozukluklar erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (1). Östrojen  $\alpha$  - reseptör bozukluğu olan (1,111) ve aromataz enziminde inaktif mütasyonu olan olgularda (1,112), bozulmuş spermatogenezis bildirilmiştir. Östrojen reseptör genin promotor bölgesindeki gen düzeyinde ardışık TA tekrar sayısında artış sperm konsantrasyonlarındaki düşüş ile ilişkilidir (1).

Erkek infertilitesinin nadir nedenlerinden biri olan FSH reseptör genindeki inaktivasyon mütasyonudur (1,113). Bunlarda yüksek FSH konsantrasyonu ve düşük sperm sayısı mevcut olduğu belirtilmiştir (113).

Miyotonik distrofi: Otozomal dominant bir hastalıktır, motor fonksiyonlarında bozulma, hafif mental retardasyon ve hipogonadizm ile karakterize bir durum olduğu, anormal spermatogenez ile ilişkili olduğu saptanmıştır (1,114).

Diğer olası mütasyonlar; DAZL (azospermide delesyon olduğu saptanan DAZ'ın otozomal homolog geni erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (1,115,116).

**İnfertilitenin Edinsel nedenleri:**

Enfeksiyonlar: Kabakulak orşiti bilinen erkek infertilitesinin nedenlerinden biridir. Puberte öncesi nadir görülmesine rağmen, kabakulak geçiren erişkin erkeklerin yaklaşık %25'inde görülmekte, bununda nedeni sekonder immün yanıtı şeklinde açıklanabilir. (1,117).

Gonore, Klamidya enfeksiyonları orşite neden olmaktadır. Tüberküloz epididimal obstrüksiyon yaparak infertiliteye neden olmaktadır. İlaveten lepra ve insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) infertilite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (1,118).

Birçok ilaçlar infertiliteye neden olabilmektedir. Bunların en önemlisi; siklofosfamid ve klorambusil gibi alkilleyici ajanlar, flutamid ve spiranolakton gibi antiandrojenler, ketokonazol, simetidin ve anabolik steroidler gibi ilaçlar spermatogenez ve leydig hücre fonksiyonunu kötü yönde etkileyebilmektedirler (1,119).

Radyasyon spermatogenezini bozarak infertiliteye neden olmakta, küçük dozda (15rad) radyasyona maruziyet spermatogenezini baskılayabilmekte, daha yüksek dozlara (600 rad) maruziyet kalıcı azoospermi ve infertiliteye neden olmaktadır (1,120).

Hipertermi; skrotum ısısında hafif yükselme, febril hastalıklar, kronik sauna kullanımı, spinal kord hasarı spermatogenezini kötü yönde etkileyen infertilite nedenleridir (1,121).

Çevresel toksinler; sigara, alkol, ağır metaller, organik çözücüler, pestisidler gonadotoksik etkileri ile spermatogenezini bozabilmektedirler. Orak hücreli anemi testiküler iskemi nedeni ile infertiliteye neden olmaktadır.

Kronik hastalıklar (1,122); diabet, kronik böbrek yetmezliği (1,123), siröz ve malnütrisyon (1) gibi hastalıklar primer gonadal yetmezliğe neden olabilmektedir.

**Sperm transport bozuklukları:**

Epididimis, spermın maturasyonu, taşınması, konsantrasyonu ve depolanmasında önemli rol oynamaktadır (48). Vaz deferens matür spermın epididimisten uretraya transportundan sorumludur. Vaz deferens ve epididimisin doğuştan veya edinsel problemleri, infertiliteye neden olabilmektedirler.

İnfertil olguların %1-2'sinde konjenital bilateral vaz deferens yokluğu bulunmaktadır (CBAVD) ve buda kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyici (CFTR) gen mutasyonuna bağlı olarak görölmektedir (1,124).

Kartagener Sendromu veya Primer siliyer diskinezi, genetik bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıkta, Silya yapı ve fonksiyonunun bozuk olduğu, tekrarlayan sinüs ve pulmoner enfeksiyonlar, bronşiektazi, situs inversus, oligoastenospermi 'ye bağlı erkek infertilitesi ile karakterize bir durum olduğu görölmektedir (1,125,).

**Young Sendromu:** Başka bir genetik hastalıktır. Vaz deferens ve epididimis içindeki sekresyonları koyu hale getirerek obstrüktif azospermiye neden olmaktadır (1,126).

Gonore, klamidya, tüberküloz gibi enfeksiyonlar ve vazektomi, vazal obstrüksiyonun diğer nedenlerindendir.

**Tablo 2.3. Androjen Eksikliğinin Klinik Belirtileri**

<b>Tablo 10 • Androjen Eksikliğinin Klinik Belirtileri (2)</b>	
<b>FETAL ANDROJEN EKSİKLİĞİ</b>	
<b>Semptomlar</b>	<b>Bulgular</b>
Ambigus genitalya	Ambigus genitalya(47,XY DSD*) Normal dişi genitalya Mikrofallus(klitomegaliye benzer) Psödovajinal perineoskrotal hipospadias Bifid Skrotum Kriptorşidizm
<b>PREPUBERTAL ANDROJEN EKSİKLİĞİ</b>	
<b>Semptomlar</b>	<b>Bulgular</b>
Geçikmiş puberte Seksüel ilgi ve istek kaybı (libido azalması) Azalmış gece ve sabah spontan ereksiyonu Meme büyümesi ve hassasiyet Motivasyon ve girişimcilikte azalma Azalmış güç ve fiziksel performans Ejakülat ve ejakülasyonun olmaması(spermarş) Baba olamama(infertilite)	Önikoidizm İnfantil genitalya Küçük testisler Erkek tipi kıllanmanın olmaması,akne yok Boya göre orantısız kol ve bacak uzunluğu Pubertal yağ dağılımı Az gelişmiş kas kütlesi İnce ses Azalmış kemik tepe kitlesi,osteopeni,osteoporoz Jinekomasti Küçük prostat bezi Aspermi,ciddi oligospermi ya da azospermi
<b>ERİŞKİNDE ANDROJEN EKSİKLİĞİ</b>	
<b>Semptomlar</b>	<b>Bulgular</b>
İnkomplet seksüel gelişim Seksüel istek ve ilgi kaybı (libido azalması) Azalmış gece ve sabah spontan ereksiyonu Memede büyüme ve hassasiyet Baba olamama (infertilite) Boy kısalması, minimal travmal kırık öyküsü Sıcak basmaları ve terlemeler Traş olma sıklığında azalma	Önükooidizm Küçük ve büzülmüş testisler Erkek tipi kıllanmada azalma (aksiller ve pubik) Jinekomasti Aspermi,azospermi ya da ciddi oligospermi Düşük kemik mineral dansitesi (osteopeni,osteoporoz) Boy kısalması,minimal travma kırıkları ya da vertebral kompresyon kırıkları Prostat boyutlarında ya da PSA'da** açıklanamayan azalmalar
<b>Daha Az Spesifik Semptomlar</b>	<b>Daha Az Spesifik Bulgular</b>
Azalmış enerji ve canlılık Kendine güvende ve motivasyonda azalma Üzüntülü ve keyifsiz hissetme, sinirlilik Yorgunluk, fiziksel ve iş performanslarında azalma Zayıf konsantrasyon ve hafıza Uyuklama hâli	Orta derecede normositik,normokromik anemi (normal kadın aralığında) Deprese mod,hafif depresyon ya da distimi Azalmış kas yoğunluğu ve gücü Artmış vücut yağ ya da vücut kitle indeksi İnce yüz kıvrım kırışıklıkları(orbitalara ve ağıza lateral)

\*DSD: Disorders of sex development. \*\*PSA: Prostat Spesifik Antijen

Kaynak:(160)

### **2.3. İNFERTİLİTE DEĞERLENDİRMENİN ZAMANLANMASI**

12 ay düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi durumunda değerlendirme başlamalıdır. Kadın yaşı 35'den büyük ise, medikal öykü ve fizik muayeneye bağlı bulgular varsa, değerlendirme daha erken başlanabilmektedir (153). 35-40 yaşları arası over rezerv de azalmaya bağlı fekümdite de belirgin bir azalma meydana geldiği için değerlendirme 6ay sonrası başlanmalı, 40 yaşın üstündeki kadınlarda çocuk isteği varsa değerlendirme hiç beklemeden başlanmalıdır (154). Erkek öyküsünde erişkin yaşta kabakulak hikayesi veya başka bir cinsel yolla bulaşan enfeksiyon hikayesi varsa, seksüel disfonksiyon, testiküler travma veya tümör hikayesi varsa, kemoterapi, radyoterapi ve gonadotoksik ajan maruz kalma hikayesi varsa infertilite değerlendirmesi daha erken başlanabilmektedir.

### **2.4. İNFERTİL ERKEKLERİN DEĞERLENDİRMESİ**

Erkek infertilitenin değerlendirmesinde aşağıdaki kısımlardan oluşmalıdır:

1.Hikaye

2.Fizik muayene

3.Semen analizi

4.Endokrin testler

5.Genetik testler

**Hikaye:**

İnfertil bir erkeğin değerlendirmesinde ayrıntılı bir öykü alınması gerekmektedir. Öykü de infertiliteye neden olabilecek noktalara odaklanmalıdır. Bunlarda:

- Gelişimsel hikaye:pubertal gelişim,vucut kıllanması,testis inmeme hikayesi.
- Kronik medikal hastalık: kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, diabet ...vb.
- Enfeksiyonlar: kabakulak, orşit, epididimit, prostatit, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ...vb .
- Geçirilmiş cerrahi ameliyatlar ve prosedürler: ör. Varikosel ameliyatı, inguinal fitik onarımı, vazektomi, orşiektomi, orşiopeksi.
- İlac ve çevresel toksinlere maruz kalma: ör. Alkol, sigara, radyasyona maruz kalma öyküsü, kemoterapi, antiandrojenik ilaçlar, anabolik steroidler, pestisitler gibi kimyasal toksinlere maruz kalma hikayesi.
- Cinsel hikaye: libido, ilişki sıklığı, infertilitenin tipi; primer mi?, sekonder mi?

Kriptorşidizm veya kabakulak orşiti hikayesi testiküler atrofi olasılığını düşündürür (1,117). Diabetes mellituslu hastada retrograd ejakülasyon gibi problemler olabilir.Kistik fibrozis de vaz deferens yokluğu beklenir. İnguinal herni ameliyatı, renal transplantasyon, skrotal cerrahi, vaz deferens de fark edilmeyen travma riski oluşturur (1,128).

**Fizik muayene:**



Genel medikal muayene ve androjen eksikliği bulguları üzerine odaklanmak gerekir. Androjen eksikliğin klinik bulguları başlangıç yaşına bağlıdır. Erken gebelikte başlarsa ambigu genitalya ile gebeliğin ilerleyen haftalarında başlarsa ;mikropenis ile çocukluk çağında olursa pubertede gecikme ile erişkin dönemde azalmış cinsel fonksiyon, infertilite ve sekonder seks karakterlerinde kayıp ile sonuçlanmaktadır.

Tamamlanmamış cinsel gelişme; fallus ve testis muayenesi ile anlaşılır, tetis'in boyutu 15 ml 'den az ise ve testiküler uzunluk 3.6 cm den kısa ise testis normalden küçük olarak kabul edilmektedir.

Epididim yokluğu ve vas deferens kalınlığı, fitik varlığı, varikozel varlığı hepsi muayene sırasında değerlendirilmelidir. Jinekomasti varlığı, androjenin östrojene karşı azaldığını göstermektedir.

#### **Standart Semen Analizi:**

Semen analizi erkek infertilitesinin değerlendirmesinde en önemli parametredir. Semen analizinde semen hacmi, PH'si, viskozitesi, sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı, motilite yüzdesi, ileri hareket, normal morfoloji, yuvarlak hücre varlığı, sperm agglütinasyonunu içermektedir.

Semen örneği 2-5 günlük cinsel yoksunluk sonrası alınmalıdır. Semen analiz sonucu anormal ise bu test 4 hafta sonra tekrarlanması gerekmektedir (1,127).

2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sperm analizi için alt referens değerlerini (fertil erkek alt sınır değerleri, %95 güven aralığı) tanımlamıştır (155).

Hacim:1.5(1.4-1.7)ml

Sperm konsantrasyonu:15(12-16)milyon/ml

Total sperm sayısı:39(33-46)milyon/ejakulat

Total motilite: %40(38-42)

Progresif motilite: %32(31-34)

Normal morfoloji :%4(3-4)

Vitalite : %58(55-63)

Sperm motilitesi total sperm popülasyonunda hareketli olan spermilerin yüzdesidir. Spermin ileri hareketi özel bir ölçüm sisteminde (0-4 arasında derecelendirilir) değerlendirilmektedir. Hızlı hareket eden yüzde (derece 3-4), yavaş (derece2), progresif olmayan (derece 0-1). WHO tarafından önerilen spermatozoaların toplam motilite alt limiti %40 dir. En az %32'si progresif motil olmalıdır (1,155).

#### **Ejakülat hacmi ve PH:**

3-5 günlük cinsel yoksunluk sonrası ejakülat hacmi 2-6ml'dir. Seminal hacmin çoğunu seminal veziküller oluşturmaktadır. Düşük ejakülat hacmi veya ejakülatın olmaması emisyon yetersizliği ,cinsel pehrizin kısa olması,konjenital bilateral vaz deferens yokluğu,hipogonadizm veya retrograd ejakülasyona bağlı olabilmektedir (1).

Normal seminal PH 7.2-7.8'dir. Tüm ejakülatuar kanallar tamamen tıkalı iken, semen asidik (sadece prostatik sekresyonları içerir), fruktoz ve sperm içermemektedir (1,129).

**Yuvarlak hücre:** semen de yuvarlak hücre görülmesi durumu, lökosit, immatür germ hücre veya dejenere epitelial hücrelerden kaynaklanmaktadır (52). Lökosit sayısı >1milyon/ml olması enfeksiyon riskini arttırmakta, ayrıca immatür germ hücre, spermatogenez bozukluğunun göstergesidir.

**Viskosite:** Semen likefiye olduktan sonra bir pipet ile damlatılarak oluşan iplikçiğin boyu ölçülür, 20mm'e kadar viskosite normal olarak kabul edilmektedir. Daha fazla ise artmış viskositedir. Viskosite ölçümünde derecelendirme yapılmıştır (0-4 arası). Artmış semen viskositesinin genital enfeksiyonlar ve antisperm antikörlara bağı olabileceğı düşünölmektedir (53,1).

**Likefaksiyon:** Semen boşalma sonrasında yarı katı bir halde olmaktadır ve bu yaklaşık 20 dakika içinde, sıvı hale gelmekte ve buna likefaksiyon denilmektedir.

### **Semen parametre bozuklukların tanımları:**

**Aspermi:** Semen üretme başarısızlığıdır.

**Krytozoospermia:** Çok az sayıda sperm hücre varlığı krytozoospermia olarak adlandırılmaktadır.

**Hemospermia** yada **hemospermi** Ejekülatta kan görünümü olarak tanımlanmaktadır (54).

**Lökositospermi:** WHO tanımlamasına göre ejakülatta  $1 \times 10^6$ /ml peroksidaz pozitif lökosit varlığıdır (56,55).

**Hyperspermi:** Ejakülatt volumu 5.5 ml üzerinde olmasıdır (57). Ortalama 5 -6 ml olmasıdır.

**Hyospermi:** Ejakülatt volumünün 1.5 ml den düşük olmasıdır (57).

**Oligospermi:** Ejakülatt düşük sperm sayısı olarak tanımlanır (58). WHO kriterlerine göre  $< 15 \times 10^6$  sperm/ml olmasıdır.

**Polizoospermi:** Ejakülattaki sperm sayısı  $> 250 \times 10^6$ /ml olmasıdır (59).

**Astenozoospermi** (veya **astenospermi**): Sperm motilitesinin %40'dan az olmasıdır (WHO kriterlerine göre 2010) (48).

Teratozoospermi veya teratospermi: anormal morfolojisi olan sperm varlığı ile karakterize olan bir durumdur (normal şekil yüzdesi  $<4\%$  kruger).

Necrospermi (veya Necrozoospermi): Ejakülatta sperm hücrelerinin hareketsiz ya da ölü olduğu durum olarak karşımıza çıkmaktadır (57).

Globozoospermi: Yuvarlak başlı akrozomsuz sperm olmasıdır (60).

Azoospermi: Ejakülatta sperm olmamasıdır (1,61).

### **Özel testler:**

Rutin olarak bu testler yapılmazlar, sadece bazı koşullarda infertilite araştırmasında kullanılmaktadır.

### **Sperm Otoantikoları:**

Sperm otoantikolar subfertil erkeklerin  $4-8\%$ 'inde saptanabilmektedir. Sperme bağlı antikolar klinik olarak antikolar spermelerin  $50\%$ 'inden fazlasını sardığı durumda anlamlı olarak kabul edilmektedir (1). Çünkü sperm motilitesini etkiler veya fertilizasyonu önler (1,131). Antisperm antikoları saptanmasında en sık kullanılan yöntem antikor eklenmiş parçacıklar ve lateks partiküller (insan immunoglobulinlerine karşı geliştirilmiş) sperm yüzeyindeki antikolarla bağlanmaktadır (1). Sperm proteomikleri ile ilgili yeni çalışmalar mevcut olup bu problemin anlaşılmasında yardımcı olmaktadır (62,1). Antisperm antikolar için risk faktörleri; duktüs obstrüksiyonu, genital enfeksiyon, testiküler torsiyon veya travma, vazektominin düzeltilmesi durumudur (1,130).

### **Semen biokimyası:**

Sperm biokimyası pratik kullanımda çok faydalı değildir. En sık yapılan test früktoz testidir; düşük veya ölçülmeyen früktoz genelde konjenital çift taraflı vaz deferens ve seminal vezikül yokluğu veya ejakülatuar kanal tıkanıklığına bağlıdır.

### **Semen kültür:**

İnferti erkeklerde semen örneğinde inflamatuvar hücre görüldüğünde kültür alınır, cilt kontaminasyonundan kaçınmalıdır, sonuçları genellikle tanımlayıcı değildir.

### **Sperm Fonksiyon Testleri:**

**Bilgisayar yardımcı sperm analizi:** CASA (computer assisted sperm analysis), sperm hareketi özelliklerinin kantitatif ölçümüdür (sperm kinematik), açıklanmayan infertilite grubundaki erkeklerde sperm hareket karakteristiklerini, invivo ve invitro fertilizasyon kapasitesini öngörmeye kullanışlı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Sperm konsantrasyonunun, motilitesinin ve morfolojisinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (63).

**Akrozom Reaksiyonu:** Akrozom, proteolitik enzimler içeren spermin baş bölgesindeki membrana bağlı, zona pelusida penetrasyonu için gerekli bir yapıdır. Akrozom bu proteolitik enzimlerden biridir. İnfertil erkeklerde prematür spontan akrozom reaksiyonu vardır, bu da zona da penetrasyon bozukluğu yapar (1).

### **Zona-free hamster oosit penetrasyon testi(HOPT):**

İnvivo ve invitro fertilizasyon başarısını belirleyici test olarak kullanılır (64). Test spermatozoanın kapasitasyonu, akrozom reaksiyonu, oolemmayı penetre etme yeteneğini ve oositle füzyonunu değerlendirmektedir.

### **İnsan Zona pellusida bağlanma testi:**

IVF başarısını tahmin etmek için iki zona bağlanma testleri kullanılır;

Bunlar, Hemizona assay (65) ve kompetitif (yarışmalı) zona bağlanma testleridir (66). Spermatozoa zona pellusidaya, ZP3 reseptörü ile bağlanması akrozom reaksiyonunu tetiklemektedir (156). Hemizona assay testi ile insan oosit

dokusundan ayrılmış zona kullanılarak spermin zona pellusidaya bağlanması ile test edilmektedir (21). Her iki testte insan oosit bulma zorluğundan dolayı, erkek infertilite değerlendirmesinde çok kullanılmamaktadır.

### **Sperm biokimyası:**

Kreatin fosfokinaz, spermin enerji kullanmasında, oluşturmasında ve transportunda önemli bir enzim olarak görev yapmaktadır (1,132). Spermlerin enzim seviyeleri ve formları ile ilgili yapılan fertile ve infertile erkekler arasındaki çalışmalarda net bir sonuç elde edilmemiştir (1,132).

Normal oksijen metabolizması fazla olduğunda toksik etki gösterebilecek reaktif oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır (1). Reaktif oksijen radikalleri kemilüsent probalar kullanılarak tespit edilebilmektedir (1). İnfertil erkeklerin semeninde artmış miktarlarda görülür ve başka nedenlerle açıklanmayan infertilite nedenlerinden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır (1,133).

### **Sperm Kromatin yapısı ve spermatozoa DNA hasar testi:**

İnfertil erkeklerde büyük çoğunlukla, sperm parametreleri normal olsa dahi, artmış DNA hasarı bulunmaktadır (1,135). Sperm DNA'sının flow sitometrik incelemesi ile matür haploid, matür anormal diploid spermatozoalar, immature germ hücreler ve hücresel fragmanları birbirinden ayrılabilir (67). Anormal semen parametreleri olan olgularda DNA fragmentasyon indeksi yüksek oranda saptanmaktadır, aynı oran normal semen parametreleri olan kişilerde de saptanabilmektedir (1,134). Erkek germ hücrelerinde DNA hasarı kötü semen kalitesi, preimplantasyonel gelişimde bozulma, abortus riskinde artma ve infertilite ile ilişkili olduğu görülmektedir (15).

### **Genetik testler:**

ICSI (intrazitoplazmik sperm injeksiyonu) infertilite tedavisinde kullanılması ile çoğu ciddi oligospermi ve azospermik erkeklere baba olma imkanı

kazandırmıştır. Fakat bu inviazif işlemden genetik riskleri göz önüne alınmalıdır. Bu riskler; Kistik fibrozis transmembran iletim regülâtör (CFTR) geninin babadan oğluna transfer edilmesi, somatik ve seks kromozom anomalilerini aktarma riski, y-kromozom mikrolelesyon aktarma riski olarak karşımıza çıkmaktadır (68). Aynı zamanda Kistik fibrozis transmembran iletim regülâtör (CFTR) geninde mutasyonlar büyük oranda bilateral vaz deferens yokluğu ile ilişkilidir. Klinefelter sendromu (47XXY) gibi kromozomal anomaliler tetsiküler disfonksiyona sebep olmaktadır. Y-kromozom mikrolelesyonlar spermatogenez anormallikleri ile beraberlik gösterir (1). Bu yüzden erkek infertilite değerlendirmesinde genetik tarama yapılması önerilmektedir. İnfertil erkeklerde tüm kromozomal anomalilerin prevalansı yaklaşık olarak %7 şeklindedir. Bu durum sperm konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Azospermik erkeklerde bunun prevalansı en yüksek olarak görülmektedir (%10-15), oligospermik erkeklerde (%5) ise en düşüktür. Normal sperm kalitesi olan erkeklerde ise bu %1 den az oranda görülmektedir (1,136). Fakat genel olarak sperm konsantrasyonu 5 milyon/ml den az olan erkeklerde genetik anomalilerde artış görülmektedir (48).

İnfertil erkeklerdeki en sık kromozomal anomali Klinefelter sendromudur (47XXY, 46XY/47XXY). İnfertil erkeklerdeki kromozomal anomalilerin 2/3 kısmını oluşturmaktadır (1,110).

Yapısal kromozomal anomaliler (translokasyon, inversiyon) geri kalan anomalilerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (1,137). Az sperm üretimi olan infertil erkeklerde, translokasyon gibi kromozom anomalilerin insidansı normal sperm üretenlere kıyasla 10 kat daha fazladır(16).

Oligospermik infertil erkeklerin yaklaşık %10-18'inde Y kromozomu mikrolelesyonu bulunmaktadır. Yaklaşık %7 azospermik ve ciddi oligospermik infertil erkeklerde Y-kromozom mikrolelesyonların standart kayotipleme ile tespit edilememekte. Sofistike genetik teknikler kullanılarak tanımlanabilmektedir (1,138).

Mikrolelesyonların çoğunluğu Y kromozomun uzun kolunda yer almaktadır (Yq11). Bunlarda AZF (azospermik factor) a(proksimal), b (santral), c (distal), gibi

normal spermatogenez için gerekli genleri içermektedir (1,139). AZFa veya AZFb bölgelerinin komplet delesyonu azospermi ve Sertoli Cell only Sendromuna neden olmaktadır. Bu bölgelerin parsiyel delesyonu veya AZFc bölgesinin komplet delesyonu hipospermatogenezisten Sertoli Cell only Sendromuna kadar değişik fenotiplere neden olmaktadır. Bunlar ciddi oligozospermi (1,140), veya azospermi ile prezente olmaktadır. Bu delesyonlar sperm konsantrasyonu 5milyon/ml'nin üstünde olan erkeklerde nadir görülmektedir (9). AZFa ve AZF b bölgelerinin komplet delesyonunda ICSI ile sperm eldesi şansı bulunmamakta veya oldukça düşük olduğu belirlenmiştir (1,147,148). AZFc gen bölgesini (gr/gr delesyonu) içeren 1.6 Mb boyutundaki delesyon testiküler germ hücreli kanser gelişim riskini arttırmaktadır (1,141).

Ciddi oligospermi veya azospermi olan erkeklerde Y-kromozom mikrolelesyon önerilmektedir. Sperm konsantrasyonu 10 milyon/ml 'den düşük olan erkeklerde rutin karyotip önerilmektedir (8).

### **Endokrin Testler:**

İnfertil erkekte endokrin değerlendirmenin endikasyonları; anormal semen bulguları (sperm konsantrasyonun <10 milyon /ml) (48,70), cinsel disfonksiyon (azalmış libido, impotans) ve diğer klinik semptomların, bulguların spesifik bir endokrinopatiji düşündürmesidir (1,48,70).

İnfertil erkeklerin endokrin değerlendirmesinde serum testosterone, LH, FSH ve ara sıra bazı tetkikler istenmektedir (69). Serum testesteron sabah saatlerinde ölçülmekte, düşük ve alt sınır değerlerinin tekrarlanması gerekmekte ve serbest testosterona bakılması önerilmektedir. Serum testosteron konsantrasyonu düşükken, serum FSH ve LH konsantrasyonu yüksekse primer hipogonadizm tanısı konulmakta, düşük veya normal ise sekonder hipogonadizm tanısı konulmaktadır. Sperm sayısı ve serum LH konsantrasyonu düşük, ama normal androjenize bir fiziğe sahip olan infertile erkeklerde, eksojen anabolic veya androjenik steroidlerin kullanımı düşünülmelidir. Düşük serum testosterone konsantrasyonu ve normal veya



düşük serum LH konsantrasyonu olan erkeklerde ise serum prolaktin düzeyi ölçülmelidir.

### **Ürolojik Değerlendirme:**

Semen parametreleri anormal olan erkeklerin ürolog tarafından muayene edilme endikasyonudur.

**Fizik muayene:** normal erkekte testis hacmi 15-20ml arasındadır (1,142). Küçük yumuşak testisler testiküler yetmezliğini düşündürmektedir.

Konjenital bilateral vas deferens varlığı değerlendirilmelidir. Azoospermili erkekte epididimal dolgunluk obstrüksiyonu düşündürmektedir (1,143).

Varikozel (1,144) (testiküler venlerin anormal dilatasyonu) varlığı değerlendirilir, ciddiyetine göre 1'den 3'e kadar derecelendirilir (1,145).

### **Transrektal ultrason:**

Ciddi oligospermi veya azospermi olanlarda ejakülatuar kanallarda obstrüksiyon tanısını koymak için endike bir durumdur.

**Vazografi:** Ejakülatuar kanalların tıkanıklığını tanımlamada bir metottur.

### **Transskrotal ultrason:**

Skrotal kitlenin varlığını saptamada, palpe edilmeyen varikosellerin net değerlendirmesinde yardımcı olmakta ve belirsiz muayene bulgularının netleştirmesinde yardımcı olmaktadır.

### **Renal ultrason:**

Unilateral vazal agenezisi olan erkeklerin yaklaşık %25 kadarı ve bilateral vas deferens yokluğu olanların %10 kadarında unilateral renal agenezi mevcut bulunmaktadır (1,146).

### **Testis Biopsi:**

Azoospermik erkeklerde, testiküler biopsi tanısal ve prognostik nedenlerle yapılmaktadır.

Primer testis yetmezliği olan hastalarda en sık görülen histolojik tipler; hipospermatogenez, matürasyon duraklaması, Sertoli cell only sendromu ve peritübüler hiyalinizasyon ve fibrozisdir (13). SCOS iki ayrı histolojik tipe ayrılabilir, 1.konjenital (saf) tip, 2.sekonder veya karışık tip (13), hipospermatogenezi olan hastalarda spermatozoa TESE ile hemen hemen tüm hastalarda elde edilebilmektedir. SCOS sekonder tipteki (fokal spermatogenez olan alanlarda) hastaların %86'sinde başarılı sperm elde etme imkanı vardır, saf SCOS tipte sperm elde etme şansı yaklaşık (%19) dur (13).

#### **2.4.1. Azoospermi**

Azoospermi standard mikroskopik incelemede sperm olmamasıdır. Azoospermi prevalansı tüm erkeklerin yaklaşık %1 kadardır (1,25,12,158). İnfertil erkekler arasında %10-15 kadardır (26,1,25,12,158).

Tanıyı koymak için semen örneği yüksek derecede (3000g'de 15 dakika) santrifüj edilir ve pellet yüksek büyütme (400X) de incelenmektedir. Sperm yokluğu en az iki incelemede ispatlanmalıdır (1). Azoospermi genel olarak obstrüktif %20-%40 (normal sperm üretimi) ve obstrüktif olmayan %60-%80 (azalmış sperm üretimi yada yokluğu) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (4).

Obstrüktif olmayan azospermi intrensik testiküler nedenler (primer testiküler yetmezlik), endokrinopatiler ve diğer spermatogenezi baskılayan faktörler (sekonder testiküler yetmezlik) nedeniyle olmaktadır. Obstrüktif olmayan azospermi olan erkekler epididimal transportu sağlamayacak kadar düşük dereceli sperm üretimi yapmakta ve sperm ejakülata katılamamaktadır (1,27). Azospermi infertilite nedeninin araştırması sırasında saptanan bir semen analiz bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Azospermi saptanan hastalarda ürolojik muayene yapılmalıdır. Hastanın hikayesi detaylı bir şekilde alınmalıdır, bu da cinsel ilişki sayısı ve düzenini içermelidir. Fizik muayene yapılmalıdır. Kılınma ses kalınlığı, skrotum ve testis muayenesi epididim ve vaz deferens varlığı açısından değerlendirilmelidir. Hormon tetkikleri FSH, LH, Testosteron ve PRL, TSH bakılmalıdır. Transrektal USG testis boyutu açısından, epididimis varlığı, vaz deferens varlığı, testiküler biopsi obstrüktif azospermiyi, obstrüktif olmayandan ayırd etmekte yardımcı bir durumdur. Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM) ye göre; karyotip yapılması azospermi olan ve şiddetli oligozospermisi olan her infertil erkekte yapılması önerilmektedir (71). Aynı hastalarda Y-kromozom mikrolelesyon taranmasında önerilmektedir (72).

Y-kromozomu uzun kolu (q) distalinde sitogenetik olarak saptanabilen delesyon bölgeleri bulunmaktadır. AZF (Azospermi Faktör) olarak adlandırılan bu delesyon bölgeleri spermatogenez ve germ hücreleri gelişim ve değişimi için gerekli olan genleri içermektedir. AZF lokusu spermatogenezden sorumlu görülmektedir. Başlangıçta 5 ve 6. bölümlerde yerleşmiş olan birbiriyle çakışmayan üç alt bölgeye ayrılan, AZFa, AZFb ve AZFc daha sonra AZFb ve AZFc arasında dördüncü bir bölge (AZFd) da tanımlanmıştır (73). Y-kromozom mikrolelesyonu çok düşük sperm sayısı olan erkeklerin% 6'sinde ve azospermik erkeklerin% 15'inde saptanmaktadır.

Buna ek olarak, düşük sperm sayısı olan erkeklerin %2'si ve azospermik erkeklerin % 15-20'sinde sitogenetik analiz ile kromozom anormallikleri saptanabilmekte ve bu durumlar Klinefelter sendromu, otozomal kromozomların translokasyonunu içermektedir (48).Vaz deferensin konjenital yokluğu olan

azoospermik erkeklerin (%80)'inde kistik fibrozis gen mutasyonları bulunmaktadır (48).

Azospermik erkeklerde gebelik elde edilmesinin tek şansı testiküler biyopsi ile sperm elde edilmesi (TESE-testicular sperm extraction) yöntemi olarak görülmektedir .

Genetik nedenlerle oluşan azospermiler klinefelter ve Y-kromozom mikrolezyon gibi, gebelik elde etme şansları TESE ile sperm elde edildikten sonra ICSI yöntemiyle olmaktadır (19,74). AZFc bölgesinde komplet veya kısmi delesyon olan erkeklerde testisten sperm elde etme şansları %70 'tir, fakat AZFa ve AZFb bölgesindeki delesyon olan erkeklerde sperm bulma şansları yok sayılabilmektedir (19). Klinefelter sendromu olan erkeklerde TESE ile sperm bulma şansları %50 civarındadır ve ICSI ile gebelik elde etmeleri %30-50 arasında olduğu belirlenmiştir (74,19).

#### **2.4.2. Testiküler sperm ekstraksiyon (TESE)**

Bu yöntemde testis dokusu 20 kez büyütme altında incelenir ve geniş seminifer tübüllerinden biyopsi alınarak motil spermler elde edilmeye çalışılmaktadır. Başarı şansı yaklaşık %50 kadardır (5), klinefelter Sendromu olan kişiler dahil (74), bu da obstrüktif olmayan azospermik erkeklerde ICSI için sperm bulma başarısızlığının %25-50 civarında tahmin edilmektedir (47,77). TESE, ilk olarak 1995 yılında tarif edilmiştir (75).

Bu prosedür, genellikle testiste transverz insizyon yapılarak başlanmaktadır ve 2 cm ön skrotal deri, dartos ve tunika vajinalis ile yapılmaktadır. Küçük bir retraktör tunika albuginea uygun pozlama sağlamak için kullanılabilir. 1 cm'lik bir kesi albugineada yapılmakta ve hafif bir basınç testiküler parankimi dışarıya almak için uygulanmaktadır. Yaklaşık 5 x 5 mm bir fragman keskin bir makasla kesilmekte ve sperm kültür ortamına yerleştirilmektedir. Tek veya birden fazla numuneleri aynı insizyon ile elde edilebilmektedir. Alternatif olarak, bireysel albuginea kesiler farklı alanlarda üst, orta ve alt testisten örnek alınmaktadır. Testis

örnekleri işleme ve derhal mikroskopik inceleme için laboratuvara gönderilmektedir (76).

### **2.4.3. İntrasitoplasmik Sperm İnjeksiyon (ICSI)**

Yardımcı üreme teknikleri spermlerin zona pellusidayı geçme sürecinin ortadan kalkması için geliştirilmiş tekniklerdir. ICSI yönteminde 5-7  $\mu\text{m}$  çapında özel bir pipetle seçilmiş tek bir spermın kuyruğuna basılarak hareket etmemesi sağlanmakta ve daha sonra pipete çekilmektedir. Polar cisimcikler saat 6 ve 12'ye gelecek şekilde sabitlenir ve 3 hizasından oosite enjekte edilir. Pipet zonayı ve oolemmayı geçerek spermi direk olarak ooplasmaya yerleştirmektedir. ICSI'de akrozom reaksiyonu oluşmasına gerek yoktur. Bunun yerine, ooplazmanın ve sperm membranının mekanik olarak yırtılması, spermın hareketsizleştirilerek ve ooplazmanın pipete kibarca defalarca aspire edilmesi ve geri verilmesiyle oosit aktivasyonu ile bu ortam sağlanmaktadır (1,78).

Obstrüktif olmayan azospermik erkeklerde, ICSI öncesi genetik değerlendirme ve Y-kromozom mikrodelesyon taramaları yapılmalıdır. ICSI ile major doğumsal kusurların yüzdesi %3.3'tür (48,79). Kromozomal anomaliler insidansı ICSI ile doğan bebeklerde artmıştır (48,80); hipospadias gibi durumlarda, Angelman ve Beckwith-Widemann gibi sendromlarda artış bildirilmiştir (48,81).

#### **2.4.3.1. ICSI Endikasyonu**

ICSI erkek faktörü infertilite tedavisinde endikedir ve bazı kadın infertilite türlerinde de kullanılmaktadır. Örneğin; oositlerin bazı morfolojik anomalileri, sınırlı miktarda oosit bulunması ve zona pelusida anomalileri (19), başka indikasyonlar başarısız IVF denemesi, tek gen bozukluğu saptamak için implantasyon öncesi genetik tanı (PGD) planlanması olarak belirtilmektedir..

ICSI erkek faktör infertilite nedeniyle yapılan standart IVF'te başarı söz konusu değilse endikedir. (82).

**Tablo 2.4. ICSI endikasyonları:(1)**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sıddetli oligo-astheno-terato zoo spermia</li> <li>• Total asthenozoospermia</li> <li>• Önceden IVF başarısızlığı</li> <li>• Antisperm antibodies</li> <li>• Ejakülatuar disfonksiyon (elektroejakülasyon , retrograd ejakülasyon)</li> <li>• Konjenital Bilateral Absence of Vas Deference</li> <li>• Bilateral ejakülatuar duktal obstrüksion</li> <li>• Young syndrome</li> <li>• Globozoospermia (İCSI'ye rağmen çok düşük veya 0 fertilizasyon)</li> <li>• Immotil cilia syndrome (1/2 Kartagener sendr.)</li> <li>• Vazovazostomi ve vazoepididimostomi sonrası başarısızlık</li> <li>• Non-obstr. Azoospermia ; testiküler yetmezlik (Maturasyon arrest'i veya germ cell aplasia.)</li> <li>• Necrozoospermia</li> </ul>
--

Ayrıca ICSI klinefelter sendromlu hastalarda ve kemoterapiye bağlı uzun süre azoospermisi olan erkeklerde de başarılı olduğu görülmektedir (83).

#### **Spermatozoanın seçilmesi:**

Spermatozoanın seçilmesi, normal morfolojiye ve motiliteye sahip olması, ICSI başarısını etkilemektedir.

Motilite: Semen parametrelerinde, sperm hareketinde azalma, ICSI de dölleme oranında azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (84).

Sperm DNA: Hasarsız DNA'lı spermelerin izole edip seçilmesi için geliştirilmiş yöntemlerin kullanılması önemlidir. Çünkü hasarlı DNA ya sahip

spermatozoalar ICSI sonrası fertilizasyon başarısızlığı ve embriyo gelişim bozukluğu ile ilişkilidir (85).

Zona pellusida bağlanma kapasitesi:

Hyaloronic asit bağlama yöntemi ile ICSI için sperm seçimi; sperm reseptörleri ile zona pelusida ve hyaloronic asit arasındaki ilişki ye dayanmaktadır ve matür spermin plazma membranı üzerindeki spesifik reseptörler ile hyaloronic asit bağlanma yeteneğine bağlı görülmektedir. ICSI için hyaloronic asit bağlanma yöntemi ile spermin seçilmesi; daha az kromozom anöploidisi olan matür sperm seçme ihtimalini artırarak, ICSI sonrası düşük oranını azaltacağı belirtilmiştir (86).

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. ETİK KURUL ONAMI

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir.

Çalışma protokolü 12.11.2013 tarihinde toplanan, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun GO 13/489-09 numaralı kararınca uygun görülmüştür.

#### 3.2. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite Ünitesine 1 Ocak 2002 ile 31 Aralık 2013 yılları arasında, infertilite nedeniyle başvuran çiftlerin, Erkek faktörü (Obstrüktif olmayan Azoospermi) saptanan erkeklerde tetkik ve tedavi amacıyla yapılan testiküler biopsi (TESE) ve ardından ICSI yapılan çiftlere, sperm bulma şansı ve gebelik başarısı farklı parametreler ile değerlendirilmiştir.

#### Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Erkek faktör (Obstrüktif olmayan Azoospermi) infertilitesi olan çiftler çalışmaya dahil edildi.
- Hastaların muayenesi, tetkikleri hastanemizde Üroloji bölümü tarafından yapıldı, Androloji bölümünde sperm analizi yapıldı, diğer tedavi kısmı tüp bebek ünitesinde yapılan hastalar tedaviye alındılar.



### **Çalışmaya Alınmama Kriterleri**

- Obstrüktif Azoospermisi olan hastalar.
- Kadın faktör veya nedeni belli olmayan infertilitesi olan hastalar

Çalışmaya alınan hastaların verileri 1 Kasım 2013 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında değerlendirilmiştir.

### **3.3. ÇALIŞMADA ARAŞTIRILMASI PLANLANAN DEĞİŞKENLER**

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. İnfertilite nedeniyle başvuran çiftlerde saptanan erkek faktör infertilitesi ve özellikle Obstrüktif olmayan Azospermik erkeklerin hikayesi, muayene bulguları, hormon tetkikleri ve demografik bilgiler, TESE ve ICSI sonuçlarını kapsayan veriler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite Ünitesine kayıtlarından ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır.

İnfertilite tedavi ve takip kapsamında bakılması planlanan ve TESE sonuç ölçütleri kapsamında bakılması planlanan erkek faktörü değişkenleri şunlardır:

- Erkek yaşı
- Sağ ve Sol testis boyutu: Testiküler boyut, bilinen formül kullanılarak hesaplanmıştır :  $Boy \times En^2 \times 0.52$  .(20).
- Ejakülat hacmi
- Ejakülat likefaksiyonu
- Ejakülat viskozitesi

FSH,LH: serum FSH ve LH immunoassay yöntemi ile ölçüldü, FSH normal değeri 1,27-19,26 mIU/ml arasında değişmektedir, LH'nin normal değeri 1,24-8,62 mIU/ml arasında değişmektedir

Testosteron: Testosteron seviyesi radioimmunoassay yöntemi kullanılarak değerlendirildi, normal testosteron konsantrasyonu 20-50 yaşlar arasında 254-1600 ng/dl, ve 50 yaşın üzerindeki kişilerde 181-772 ng/dl olduğu saptanmıştır.

- Prolaktin
- TSH,T3,T4

AMH-serum, AMH-semen: serum ve semen AMH Elisa testi ile ölçüldü, erişkinlerde serum AMH'nin normal seviyesi 1.3-14.8 ng/ml arasında değişmektedir.

- Karyotip Anomaliler ve Y-kromozom mikrolezyon:Y-kromozom analizi polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.
- Medikal hastalık (Diabet ,Hipertansiyon,Astım,Kistik fibrozis,kanser)
- Cerrahi öykü(Orşiektomi, Orşipeksi,Fıtık onarım,Varikoselektomi)
- Enfeksiyon hikayesi(kabakulak, cinsel yolla bulaşan hastalıklar)
- Gonadotoksinlere maruz kalma hikayesi(Radyasyon, kemoterapi, sigara, Isıya maruz kalma,ilaç kullanımı)
- Testis Bx sonucu (Hipospermatogenez, SCO, matürasyon arresti, peritübüler hyalinizasyon ve fibrozis), Histolojik bulgular genellikle başarılı TESE için en yararlı prediktif faktörlerdir (158).

Gebelik sonuç ölçütleri kapsamında bakılması planlanan değişkenler şunlardır: (yukarıdaki değişkenlere ilaveten kadın faktör değişkenleri kapsamaktadır)

- İnfertilite süresi
- Kadın yaşı
- AFC sayımı
- ET sayısı

### 3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Hasta verileri SPSS 21.0 (SPSS Inc) istatistik programına kaydedildi. Hastaların genel demografik özellikleri tanımlayıcı istatistik yöntemi ile incelenecektir. TESE 'de sperm çıkan hastaların sonuçları TESE'de sperm çıkmayan hastaların sonuçları ile karşılaştırıldı, aynı zamanda gebelik elde edilen hastaların sonuçları gebelik elde edilmeyen hastaların sonuçları ile karşılaştırıldı.

Sürekli değişkenler için grup karşılaştırmaları yapılmadan önce Shapiro-wilk testi ile normal dağılım varsayımı kontrol edildi. Normal dağılım varsayımı sağlandığı takdirde iki grup karşılaştırmaları için student t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında pearson ki-kare veya Fischer'in kesin ki-kare testlerinden uygun olan test kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak, sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için ise sıklık ve yüzde kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak seçildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya; Ocak 2002 ile Aralık 2013 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite Ünitesine ,infertilite nedeniyle baş vuran çiftlerin, Erkek faktörü (Obstrüktif olmayan Azoospermi) saptanan erkeklerde tetkik ve tedavi amacıyla yapılan testiküler biopsi (TESE) ve ardından ICSI yapılan çiftlere, sperm bulma şansı ve gebelik başarısı farklı parametreler ile değerlendirildi.

Bu hastalar TESE sonucuna göre iki gruba ayrılmıştır, TESE'de sperm pozitif olan ve negative olan, her bir grup demografik özellikler, testis boyutu, serum hormon değerleri, medical hastalık, cerrahi öykü, gonadotoksin hikayesi açısından karşılaştırılmıştır. Ardından TESE 'de pozitif sperm çıkan hastaların gebelik sonucu takip edilecek ve ona göre infertilite süresi, maternal yaş, embriyo transfer sayısı olumlu gebelik sonucu ve olumsuz gebelik sonucu ile kıyaslanacaktır.

#### 4.1 Hastaların Özellikleri ve Grupların Karşılaştırılması

Çalışma süresince üreme endokrinolojisi bölümüne obstrüktif olmayan azoospermi tanısı ile toplam 210 hasta başvurmuştur.

Tablo 4.1'de, çalışmaya dahil olan 210 hastanın, TESE sonuçları pozitif ve negative olarak ayrıldığında demografik özellikleri ve testis boyutlarının ortalama değeri standart sapmaları ile birlikte verilmiştir.

**Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri, testislerin ortalaması ve standart sapmaları**

Toplam Obstrüktif olmayan Azoospermik erkeklerin sayısı		210
Değişkenler	TESE (-)	TESE(+)
Erkek yaşı	32.2 ±5.9	32.9±5.5
Sağ testis boyutu	14.9±14.2	14.1±13.2
Sol testis boyutu	14.8±13.5	14.8±14.1

Obstrüktif olmayan azoospermi nedeniyle tanı ve tedavi amacıyla yapılan TESE ve ICSI de, 210 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan erkeklerin TESE'de sperm bulunmayan hastaların ortalama yaşı 32.2±5.9 ve TESE de sperm bulunan hastaların ortalama yaşı ise 32.9±5.5 olarak bulunmuştur. TESE'de sperm bulunmayan hastaların muayenede sağ testis boyutu 14.9±14.2 ve Sol testis boyutu 14.8±13.5 ve TESE'de sperm bulunmayan hastalarda sağ testis boyutu 14.1±13.2 ve sol testis boyutu 14.8±14.1 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2'de çalışmaya dahil edilen hastaların hormon değerlerinin ortalaması ve standart sapmaları verilmiştir.

**Tablo 4.2 Hastaların TESE ile hormon değerlerinin ortalaması ve standart sapmalarının dağılımı**

Değişkenler	TESE (-)	TESE(+)
	Ortalama±standart sapma	Ortalama±standart sapma
FSH	20.4 ±13.6	13.8 ±11.9
LH	9.3 ±7.0	10.2 ±41.6
Testosteron	327.7 ±183.7	343.4±179.5
Prolaktin	20.9 ±56.9	13.8±8.8
TSH	1.02 ±0.4	1.9±1.5
T3	4.2 ±2.1	3.6±2.8
T4	13.2 ±5.2	10.3±6.7
AMH-serum	1.4 ±2.3	1.9±1.6
AMH-semen	10.0 ±16.6	14.0±12.0

Çalışmaya alınan hastaların TESE'de sperm çıkmayan hastaların ortalama FSH değeri ve standart sapmaları  $20.4 \pm 13.6$ , LH değeri  $9.3 \pm 7.0$ , Testosteron değeri  $327 \pm 183.7$ , Prolaktin değeri  $20.9 \pm 56.9$ , TSH değeri  $1.02 \pm 0.4$ , serum anti-müllerian hormone ortalama değeri  $1.4 \pm 2.3$ , Semen de bakılan anti-müllerian hormone ortalama değeri  $10.0 \pm 16.6$ , TESE'de sperm çıkan hastaların ortalama FSH değeri;  $13.8 \pm 11.9$ , LH değeri  $10.2 \pm 41.6$ , testosteron  $343.4 \pm 179.5$ , Prolaktin değeri  $13.8 \pm 8.8$ , TSH değeri  $1.9 \pm 1.5$ , serum AMH değeri  $1.9 \pm 1.6$ , semen AMH değeri  $14.0 \pm 12.0$  olarak bulunmuştur.

Tablo 4.3'de çalışmaya dahil edilen hastaların TESE'de sperm bulunmayan ve TESE'de sperm bulunanların karyotiplendirme ve Y-kromozom mikrodelsiyon sonuçları ile hastaların sayısı ve yüzdesi aşağıda verilmiştir.

**Tablo 4.3 Hastaların TESE ile karyotipi ve Y-kromozom mikrodelsiyon sonuçlarının sayısı ve yüzdesi dağılımı**

	TESE (-)		TESE(+)	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
Normal Karyotiplenme	76	69.1	34	30.9
Karyotipik anomali-Klinefelter sendromu	18	78.3	5	21.7
Y-kromozom mikrodelsiyonu olmayan hasta	92	71.3	37	28.7
Y-kromozom mikrodelsiyonu olan hasta	1	100	0	0

Çalışmaya dahil olan hastaların TESE'de sperm çıkmayanların 76'si(%69.1) normal karyotipe sahipler ve 18'si (%78.3) klinefelter tanısı konulan hastalardır ve 92'si (71.3) delesyon saptanmayan hastalardır, sadece 1 hastada Y-kromozom mikrodelsiyon (%100) saptanmış, TESE'de sperm çıkan hastaların 34 (%30.9) normal karyotipe sahipler ve 5 hasta (%21.7) klinefelter sendromu tanısı konulan hastalardır, 37 hastada (%28.7) Y-kromozom mikrodelsiyonu olmayan hastalar olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.4'te çalışmaya dahil edilen hastaların dahili hastalık, cerrahi öyküsü, enfeksiyon geçirme öyküsü olanlar ve gonadotoksine maruz kalma hikayesi var olan hastaların TESE sonuçları ile kıyaslanınca sayıları ve yüzdeleri:

**Tablo 4.4 Dahili hastalık, cerrahi öyküsü, enfeksiyon geçirme öyküsü, gonadotoksine maruz kalma hikayesi olan hastaların sayıları ve yüzdeleri**

	TESE (-)		TESE(+)	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
Medikal hastalığı olmayan	117	68.4	54	31.6
Medikal hastalığı olan	20	51.3	19	48.7
Orşiopeksi hikayesi olmayan	124	64.6	68	35.4
Orşiopeksi hikayesi olan	7	77.8	2	22.2
Orşiektomi olmayan	129	65.8	67	34.2
Orşiektomi hikayesi olan	3	50	3	50
Fıtık Onarımı olmayan	123	65.1	66	34.9
Fıtık Onarımı olan	9	69.2	4	30.8
Skrotal cerrahi (varikozel) hikayesi olmayan	119	65.7	13	59.1
Skrotal cerrahi (varikozel) hikayesi olan	13	59.1	9	40.9
Enfeksiyon hikayesi olmayan	130	66.3	66	33.7
Enfeksiyon hikayesi olan	7	50	7	50
Gonadotoksine maruz kalmayan	89	66.9	44	33.1
Gonadotoksine maruz kalan	48	62.3	29	37.7

TESE'de sperm çıkmayan hastaların 20'sinde (%51.3) dahili hastalıkları bulunmakta, 7 hastada (%77.8) Orşiopeksi hikayesi bulunmakta, 3'ünde (%50) orşiektomi hikayesi bulunmakta, 9'ünde (%69.2) fıtık onarım ameliyatı geçiren hastalar bulunmakta, 13'ünde (%59.1) varikosektomi geçirmiş hastalar bulunmakta, 7'sinde (%50) enfeksiyon geçiren hastalar bulunmakta, 48'si (%62.3)



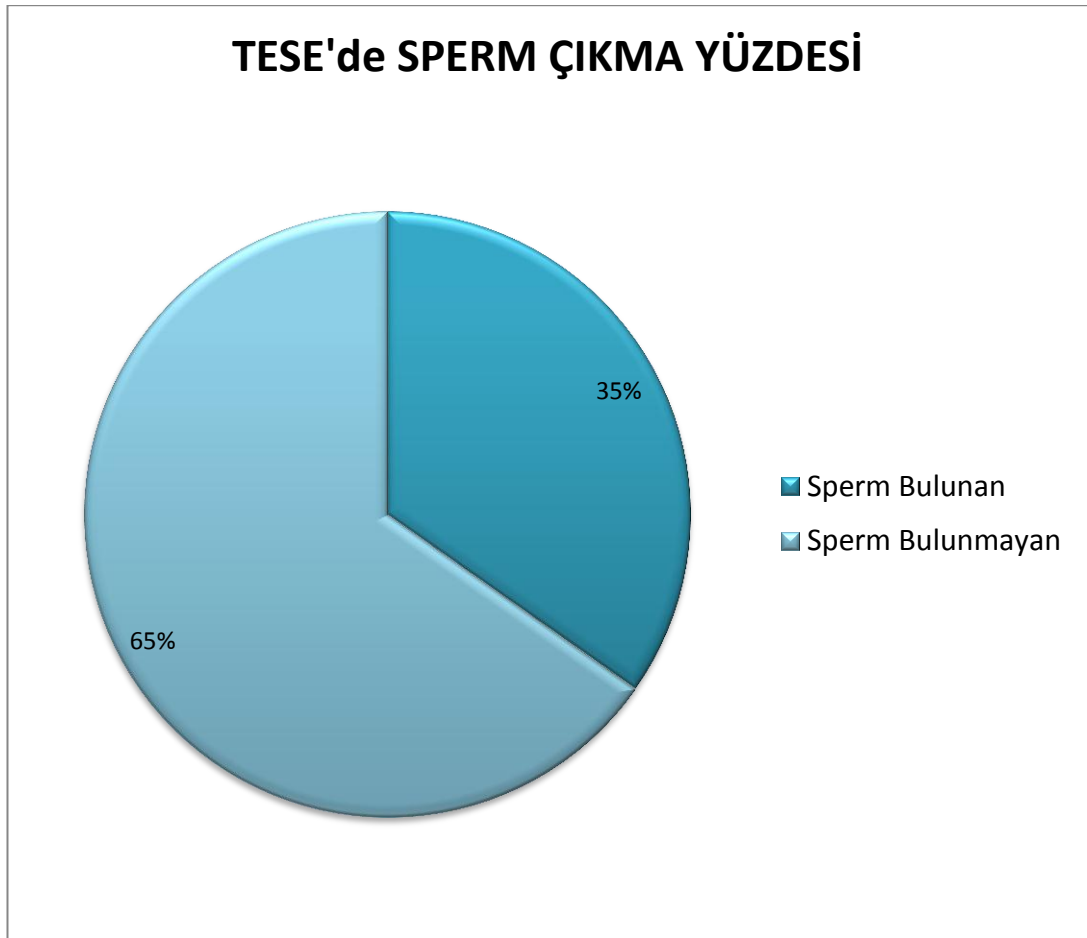
gonadotoksinlere maruz kalan hastalar bulunmaktadır. TESE'de sperm çıkan hastaların 19'ünde (%48.7) medical hastalıkları saptanan hastalardır, 2 hasta ise (%22.2) orşiopeksi hikayesi olan hastalardır, 3'ünde (%50) orşiektomi hikayesi olan kişilerdir, 4'ünde (%30.8) fitik onarım ameliyatı geçiren hastalardır, 9'unda (%40.9) varikoselektomi geçiren hastalardır, 7'sinde (%50) enfeksiyon geçiren hastalardır, 29'unda (%37.7) gonadotoksine maruz kalan hastalar olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.5'te çalışmaya dahil edilen hastaların testis biopsi sonuçlarının TESE sonuçları ile kıyaslanınca sayıları ve yüzdeleri:

**Tablo 4.5 Hastaların testis biopsi sonuçlarının sayıları ve yüzdeleri**

Testis bx	TESE (-)		TESE(+)	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
Normal	1	%50	1	%50
Hipospermatogenez	9	%36	16	%64
Matürasyon arresti	29	%74.4	10	%25.6
SCO	56	%74.7	19	%25.3
Peritübular hyalinizasyon ve fibrozis	4	%100	0	%0

Çalışmaya dahil olan TESE sonucunda sperm bulunmayan hastalarda testis biopsi sonucu normal olan 1 hasta bulunmakta (%50), sperm çıkanlarda da 1 hasta mevcuttu (%50), biopsi sonucu Sertoli cell only (SCO) ve TESE de sperm bulunan hasta sayısı 56 hasta (%74.7), TESE de sperm çıkmayanlarda 19 hasta (%25.3), matürasyon duraklaması olan ve TESE'de sperm çıkmayan hasta sayısı 29 (%74.4), TESE'de sperm çıkan hasta sayısı 10 (%25.6), hipospermatogenez olan TESE'de sperm bulunmayan hasta sayısı 9 (%36), sperm bulunanlarda 16 (%64), peritübular hyalinizasyon ve fibrozis tanısı alan 4 hasta bulunmakta ve bunların hepsinde (%100)'ünde TESE'de sperm bulunmamaktadır.



**Grafik 4.1 Çalışmaya dahil edilen hastalarda TESE'de sperm çıkma oranı**

TESE’de sperm elde edilen erkeklerden bu spermlemlerle gebelik oluşması bundan sonraki tablolarda verilmiştir:

**Tablo 4.6 Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, infertilite süresi testis boyutu, ejakülat hacmi, kadında antral folikül ayımı (AFC), embriyo transfer sayısı, gibi parametrelerin ortalaması ve standart sapmalarının dağılımı**

Değişkenler	Gebelik (-)	Gebelik(+)
	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Ortalama $\pm$ Standart sapma
Sağ testis boyutu cm <sup>3</sup>	13.1 $\pm$ (12.4)	19.2 $\pm$ (16.3)
Sol testis boyutu cm <sup>3</sup>	13.1 $\pm$ (13.3)	23 $\pm$ (15.7)
Ejakülat hacmi (ml)	2.6 $\pm$ ( 1.5)	2.6 $\pm$ (1.6)
Ejakülat likefaksiyonu	32.9 $\pm$ (11.3)	32.2 $\pm$ (5.1)
Erkek yaşı	33.1 $\pm$ (5.9)	31.6 $\pm$ (3.7)
İnfertilite süresi (Ay)	78.4 $\pm$ (61.9)	84.3 $\pm$ (56.7)
Kadın yaşı	30.1 $\pm$ (5.2)	28.3 $\pm$ (3.4)
AFC sayımı	13.5 $\pm$ (7.5)	14.8 $\pm$ (7.5)
ET	1.5 $\pm$ (1.1)	2.4 $\pm$ (0.7)

Çalışmaya alınan gebelik elde edilemeyen hastaların ortalama Erkek yaşı 33.1  $\pm$ 5.9 ve ortalama kadın yaşı 30.1  $\pm$ 5.2 olarak bulunmuştur. Gebelik elde edenlerin ortalama erkek yaşı 31.6 $\pm$ (3.7) ve ortalama kadın yaşı 28.3 $\pm$  3.4 olarak bulunmuştur, sağ testis boyutu gebelik negatif olanlarda 13.1  $\pm$  12.4, sol testis boyutunun ortalaması ise 13.1 $\pm$  13.3, ejakülat hacmi 2.6  $\pm$ 1.5, ejakülat likefaksiyon zamanının ortalaması 32.9  $\pm$  11.3, ortalama infertilite süresi 78.4  $\pm$  61.9, antral folikülün ortalama sayısı 13.5  $\pm$ 7.5, embriyo transfer sayısının ortalaması 1.5 $\pm$ 1.1 olarak bulunmuştur. Gebelik elde edilen hastaların sağ testis boyutunun ortalaması

19.2 ± 16.3, sol testis boyutunun ortalaması 23 ± 15.7, ejakülat hacmi 2.6 ± 1.6, infertilite süresi 84.3 ± 56.7, AFC sayımın ortalaması 14.8 ± 7.5, ET sayımının ortalaması 2.4 ± 0.7 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.7'de çalışmaya dahil edilen hasta erkeklerin hormone değerlerinin ortalaması ve standart sapmaları gebelik elde etme ile kıyaslandığında aşağıda verilmiştir.

**Tablo 4.7 Erkek hastaların gebelik elde etme ile hormone değerlerinin ortalaması ve standart sapmalarının dağılımı**

Değişkenler	Gebelik (-) Ortalama ± Standart sapma	Gebelik(+) Ortalama ± Standart sapma
FSH	14.7 ± (12.7)	9.8 ± (7.2)
LH	11.6 ± (46.3)	4.6 ± (3.7)
Testosteron	330.6 ± (182.3)	395.6 ± (164.2)
Prolaktin	13.2 ± (6.8)	15.7 ± (14.9)
TSH	2.2 ± (1.6)	1.0 ± (0.2)
T3	4.4 ± (2.8)	1.2
T4	10.6 ± (7.6)	8.8
AMH-serum	1.9 ± (1.8)	2.2 ± (0.8)
AMH-semen	13.6 ± (13.1)	15.6 ± (6.0)

Çalışmaya dahil edilen ve gebelik elde edemeyen erkeklerin FSH değerinin ortalaması 14.7 ± 12.7, LH ortalaması 11.6 ± 46.3, testosteron 330.6 ± 182.3, prolaktin hormon 13.2 ± 6.8, TSH 2.2 ± 1.6, serum amh değerinin ortalaması 1.9 ± 1.8 ve semen amh değerinin ortalaması 13.6 ± 13.1, gebe kalan hasta erkeklerin FSH değerinin ortalaması 9.8 ± 7.2, LH değerlerinin ortalaması 4.6 ± 3.7, testosteron 395.6 ± 164.2, prolaktin 15.7 ± 14.9, TSH değerlerin 1 ± 0.2, serum AMH değeri 2.2 ± 0.8, semen AMH 15.6 ± 6 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.8 de çalışmaya dahil edilen hastaların gebelik elde edilen ve edilmeyen hastaların karyotiplendirme ve Y-kromozom mikrodelesyon sonuçları ile hastaların sayısı ve yüzdesi aşağıda verilmiştir.

**Tablo 4.8 Hastaların gebelik elde etme ile karyotipi ve Y-kromozom mikrodelesyon sonuçlarının sayısı ve yüzdesinin dağılımı**

	Gebelik (-)		Gebelik(+)	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
Normal karyotip	28	%82.4	6	%17.6
Klinefelter syndrome	5	%100	0	%0
Y-kromozom mikrodelesyonu olmayan	31	%83.8	6	%16.2

Çalışmaya dahil edilen hastaların gebelik elde edemeyenlerin normal karyotipe sahip olan hastaların sayısı 28 (%82.4), klinefelter tanısı alan 5 hasta vardı (%100) ve gebelik elde edenlerde normal karyotipe sahip olan hasta sayısı 6 (17.6), gebelik elde edilmeyen Y-kromozom mikrodelesyonu olmayan hasta sayısı 31 (%83.8) ve gebelik elde edenlerin mikrodelesyonu olmayan hasta sayısı ise 6 (%16.2) olarak bulunmuştur.

Tablo 4.9'da çalışmaya dahil edilen hastaların dahili hastalık, cerrahi öyküsü ,enfeksiyon geçirme öyküsü olanlar ve gonadotoksine maruz kalma hikayesi var olan hastaların gebelik sonuçları ile kıyaslanınca sayıları ve yüzdeleri:

**Tablo 4.9 Hastaların gebelik sonuçları ile Dahili hastalık, cerrahi öyküsü, enfeksiyon geçirme öyküsü, gonadotoksine maruz kalma hikayesi olan hastaların sayıları ve yüzdelerinin dağılımı**

	Gebelik (-)		Gebelik(+)	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
Medikal hastalığı olmayan	43	79.6	11	20.4
Medikal hastalığı olan	17	89.5	2	10.5
Orşiopeksi hikayesi olmayan	57	83.8	11	16.2
Orşiopeksi hikayesi olan	1	50	1	50
Orşiektomi olmayan	56	83.6	11	16.4
Orşiektomi hikayesi olan	2	66.7	1	33.3
Fıtık Onarımı olmayan	56	84.8	10	15.2
Fıtık Onarımı olan	2	50	2	50
Skrotal cerrahi (varicosel) hikayesi olmayan	52	83.9	10	16.1
Skrotal cerrahi (varicosel) hikayesi olan	7	77.8	2	22.2
Enfeksiyon hikayesi olmayan	54	81.8	12	18.2
Enfeksiyon hikayesi olan	6	85.7	1	14.3
Gonadotoksine maruz kalmayan	34	77.3	10	22.7
Gonadotoksine maruz kalan	26	89.7	3	10.3

Gebelik elde edilmeyen hastaların 17'sinde (%89.5) dahili hastalıkları var , 1 hastada (%50) Orşiopeksi hikayesi bulunmakta, 2'inde (%66.7) orşiektomi hikayesi bulunmakta, 2'sinde (%50) fıtık onarım ameliyatı geçiren hastalar olduğu belirlenmiştir. 7'sinde (%77.8) varikosektomi geçirmiş hastalardır, 6'sinde (%85.7) enfeksiyon geçiren hastalardır, 26'si(%89.7) gonadotoksinlere maruz kalan hastalardır. Gebelik elde eden hastaların 2'si (%10.5) medikal hastalıkları saptanan

hastalardır, 1 hastada (%50) orşiopeksi hikayesi olan hastalardır, 1'inde (%33.3) orşiktomi hikayesi olan hastadır, 2'sinde (%50) fitik onarım ameliyatı geçiren hastalardır, 2'si (%22.2) varikoselektomi geçiren hastalardır, 1'inde (%14.3) enfeksiyon geçiren hastalardır, 3'ünde (%10.3) gonadotoksine maruz kalan hastalar oldukları saptanmıştır.

Tablo 4.10'da çalışmaya dahil edilen hastaların testis biopsi sonuçlarının gebelik sonuçları ile kıyaslanınca sayıları ve yüzdeleri:

**Tablo 4.10 Hastaların gebelik sonuçları ile testis biopsi sonuçlarının sayıları ve yüzdelerinin dağılımı**

Testis bx	Gebelik (-)		Gebelik(+)	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
Normal	2	100	0	0
Hipospermatogenez	19	76	6	24
Matürasyon arresti	37	94.9	2	5.1
SCO	72	96	3	4
Peritübular hyalinizasyon ve fibrozis	4	100	0	0

Çalışmaya dahil olan hastaların gebelik sonucu negatif olanlarda testis biopsi sonucu normal gelen 2 hasta vardı (%100), 72 hastada (%96) SCO biopsi sonucu saptanmış, 37 hastada (%94.9) matürasyon duraklaması bulundu, 19 hastada (%76) hipospermatogenez saptandı, 4 hastada (%100) germ hücre aplazisi saptanmış, gebelik sonucu pozitif saptanan hastaların 3'ünde (%4) SCO bulunmuş, 2'sinde (%5.1) matürasyon duraklaması bulunmuş, 6'sında (%24) ise hipospermatogenez bulunmuştur.

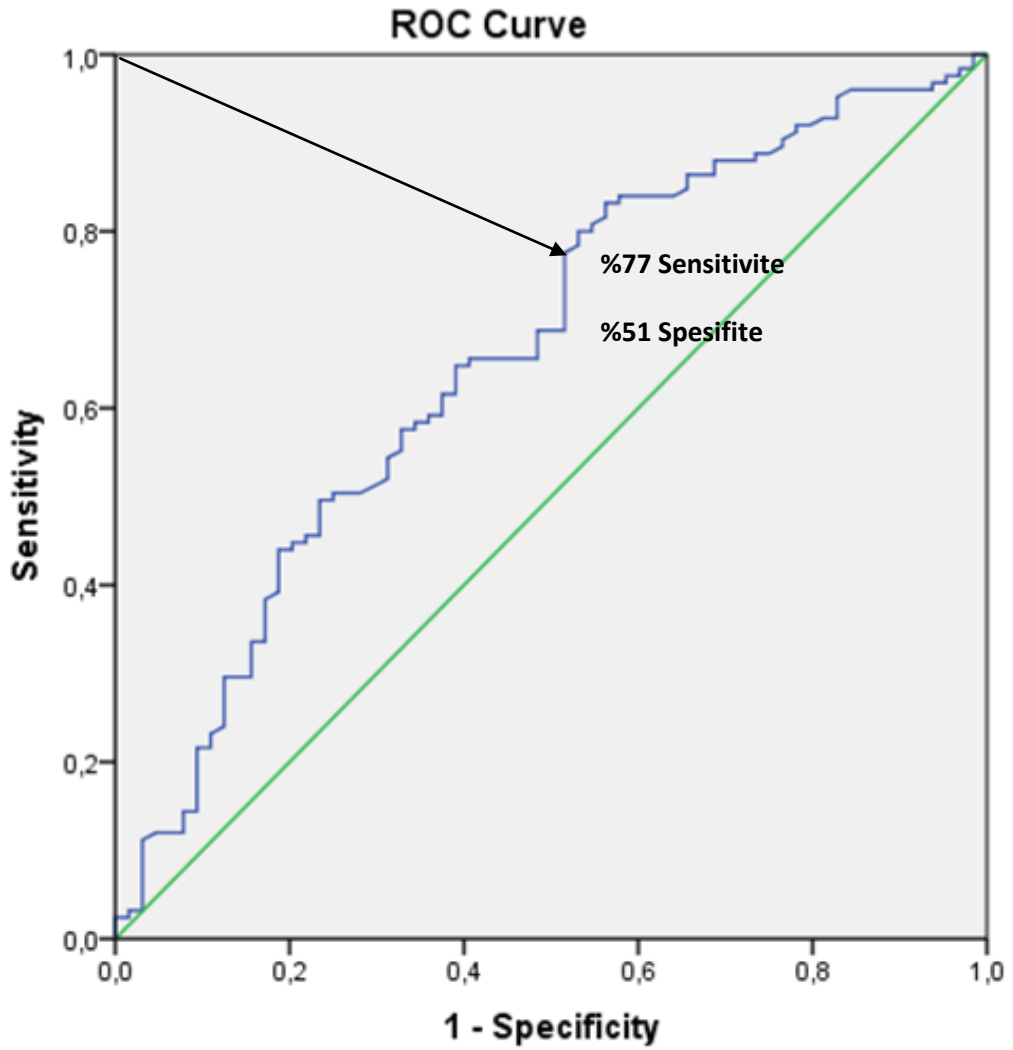
Tablo 4.11 TESE'de sperm bulunan ve bulunmayan olguların demografik özellikleri, testis boyutları ve hormone değerlerinin karşılaştırılması ve p-değerleri

**Tablo 4.11 TESE'de sperm bulunan ve bulunmayan olguların demografik özellikleri, testis boyutları, ve hormone değerlerinin karşılaştırılması ve p-değerlerinin dağılımı**

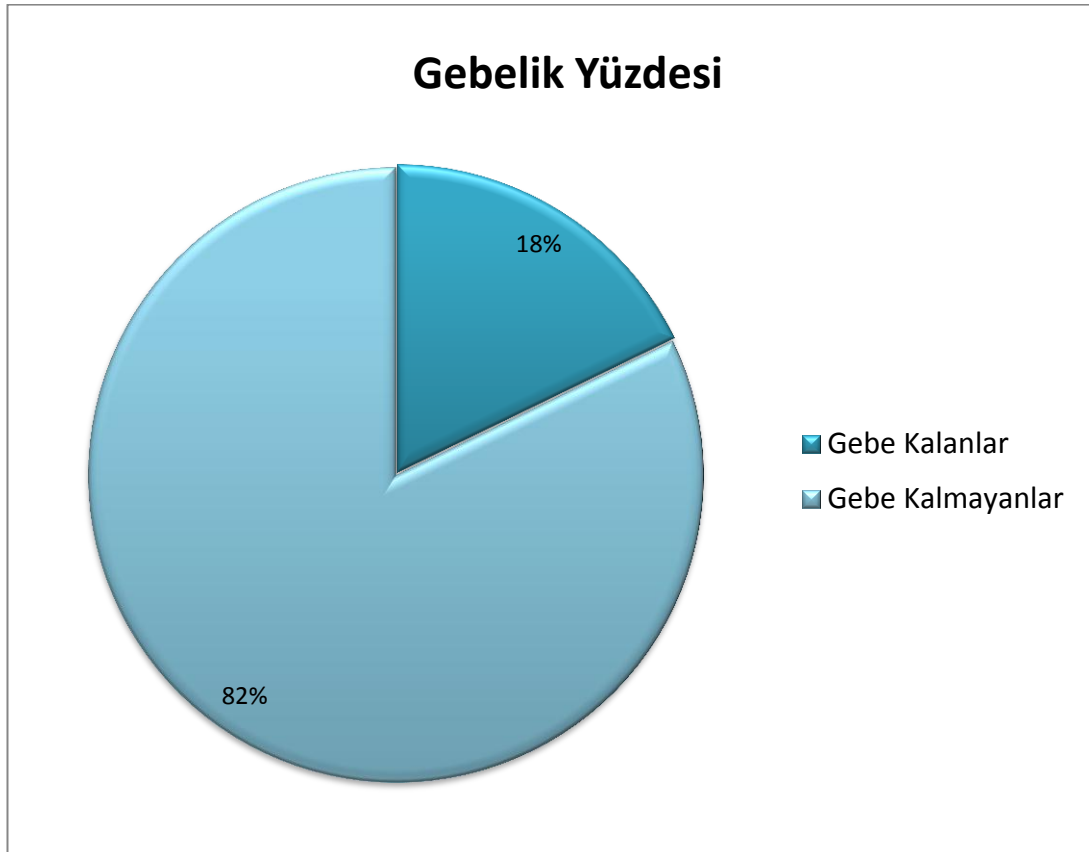
	TESE 'de sperm bulunmayan (n:137)	TESE'de sperm bulunan (n:73)	p-değer
FSH	20.4 ±13.6	13.8 ±11.9	0.01
LH	9.3 ±7.0	10.2 ±41.6	0.8
Testosteron	327.7 ±183.7	343.4±179.5	0.5
Prolaktin	20.9 ±56.9	13.8±8.8	0.6
TSH	1.02 ±0.4	1.9±1.5	0.2
T3	4.2 ±2.1	3.6±2.8	0.7
T4	13.2 ±5.2	10.3±6.7	0.4
AMH-serum	1.4 ±2.3	1.9±1.6	0.5
AMH-semen	10.0 ±16.6	14.0±12.0	0.5
Erkek yaşı	32.2 ±5.9	32.9±5.5	0.4
Sağ testis boyutu cm <sup>3</sup>	14.9 ±14.2	14.1 ±13.2	0.6
Sol testis boyutu cm <sup>3</sup>	14.8 ±13.5	14.8 ±14.1	0.9

TESE'de sperm bulunan ve bulunmayan hastaların ortalama erkek yaşı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır, hormone değerlerine bakıldığında tüm hormonlar FSH haric, TESE'de sperm bulunan ve bulunmayan hastaların ortalama sonuçlarında anlamlı bir fark yoktur. TESE'de sperm bulunmayan hastaların ortalama FSH değerleri 20.4 ±13.6 mIU/ml ve TESE'de sperm bulunan hastaların ortalama FSH değerleri 13.8 ±11.9 mIU/ml olarak saptanmıştır. İstatistik olarak anlamlı farka sahiptir (p değer<0.01). Yapılan ROC analizinde FSH'nin cut off değeri 9.75 (sensitivite %77, spesifite %51) olarak sonuçlanmıştır (eğri altındaki kalan alan=0.66; Figür 1. de FSH için Roc eğrisini göstermektedir). TESE'de sperm bulunmayan hastaların ortalama sağ testis boyutları 14.9± 14.2 cm<sup>3</sup> ve TESE'de sperm bulunmayan hastaların ortalama sol testis boyutları 14.8± 13.5 cm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur ve TESE'de sperm bulunan hastaların ortalama sağ testis boyutları 14.1± 13.2 cm<sup>3</sup>,ve sol testis boyutları 14.8± 14.1 cm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur ve anlamlı bir fark saptanmamıştır.





**Şekil 4.1 FSH hormonun ROC eğrisinin sonuçları**



**Grafik 4.2 Çalışmaya dahil edilen hastalarda ICSI ile gebelik oranları**

Tablo 4.13 te ICSI ile gebe kalan ve kalmayan hastaların demografik özellikleri, infertilite süresi, antral follikül sayısı, embriyo transfer sayısının karşılaştırılması ve p-değerleri.

**Tablo 4.12 ICSI ile gebe kalan ve kalmayan hastaların demografik özellikleri, infertilite süresi, antral follikül sayısı, embriyo transfer sayısının karşılaştırılması ve p-değerlerinin dağılımı**

	Gebe kalmayan olgular (n:197)	Gebe kalan olgular (n:13)	p-değer
Erkek yaşı	33.1±(5.9)	31.6±(3.7)	0.3
İnfertilite süresi (Ay)	78.4±(61.9)	84.3±(56.7)	0.7
Kadın yaşı	30.1±(5.2)	28.3±(3.4)	0.2
AFC sayımı	13.5±(7.5)	14.8±(7.5)	0.5
ET	1.5±(1.1)	2.4±(0.7)	0.09

Gebe kalan olguların ve gebe kalmayan olgularda ortalama infertilite süresi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ortalama erkek ve kadın yaşı gebe kalan grupta daha düşük saptanmıştır ama istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Antral folikül sayısı gebe kalan ve kalmayan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır, gebe kalan hastalarda embriyo transfer sayısının ortalaması 2.4±(0.7), gebe kalmayan hastalarda ortalama embriyo transfer sayısının ortalaması 1.5±(1.1) olarak saptanmamıştır (p-değeri 0.09).

## 5. TARTIŞMA

Azoospermi prevalansı tüm erkeklerde yaklaşık %1'dir (1,12 ,25). İnfertil erkekler arasında %10-15 değerindedir (1,26,17,25). Tanıyı koymak için sperm yokluğu en az iki incelenmede ispatlanmalıdır (1).

Azoospermi genel olarak obstrüktif %20-%40 (normal sperm üretimi) ve obstrüktif olmayan %60-%80 (azalmış sperm üretimi yada yokluğu) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (4).

Obstrüktif olmayan azoospermi intrensik testiküler nedenler (primer testiküler yetmezlik), endokrinopatiler ve diğer spermatogenezi baskılayan faktörler (sekonder testiküler yetmezlik) nedeniyle olmaktadır. Obstrüktif olmayan azoospermi testiküler yetmezliğinden sonuçlanabilmektedir. Bu da infertil erkeklerin %10 etkilemektedir ve azoospermik erkeklerin %60'ında tanımlanmaktadır (12,26,31).

Azoospermik, erkeklerde gebelik elde edilmesinin tek şansı testiküler biyopsi ile sperm elde edilmesi (TESE-testicular sperm extraction) yöntemidir. Literatürde bilinen başarı şansı yaklaşık %50 civarındadır (5). Bu çalışmada TESE de sperm bulma oranı %35 olarak, gebelik oranı ise %18 olarak bulunmuştur.

Normal erkeklerde testisin ortalama boyutu 15-20 ml arasındadır, azoospermik erkeklerde testistiküler yetmezliğe bağlı daha küçük boyutlar gözlenmektedir (1,142).

Bu tez çalışmamızdaki amaç TESE 'de sperm bulmaya predikte eden klinik veya hormonal parametreyi bulmak ve bu invazif işlem öncesi infertil çiftte tahmini bilgi vermektir. TESE başarısı konusunda şu ana kadar ne klinik ne de hormonal parametrelerin gerçekten TESE sonuçlarını tahmin edemedikleri saptanmıştır (157).

Tang WH ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada TESA da (testiküler sperm aspirasyon) sperm bulunan ve TESA da sperm bulunmayan hastaların testis

boyutunu ölçerek karşılaştırmışlar. 121 obstrüktif olmayan azospermik hasta çalışmaya alınmış, TESA 'de sperm çıkmayan hastaların sol testislerin ortalama boyutları 7.07 +/-1.06 ml,sağ testisin ortalama boyutları 7.37 +/- 1.37 ml, TESA'de sperm bulunanlarda ortalama sol testis boyutu 11.75 +/- 1.3 ml ve sağ testis boyutunun ortalaması 11.70 +/- 1.98 ml olarak bulunmuştur. Testis boyutunun cut off değeri 9 ml olarak saptanmış % 93.8 /%89.6 sensitivite (sol/sağ) ve %100 /%94.3 (sol/sağ) spesifite, sol testisin eğri altındaki alanı 0.984 ve sağ testisin eğri altındaki alanı 0.96 olarak saptanmış buda bu testin tanı koymada güvenilir olduğu anlaşılmaktadır (2). Aynı çalışmada Tang WH ve arkadaşları TESA'da sperm bulunan ve bulunmayan hastaların FSH, PRL hormonların değerlerini TESA sonucu ile karşılaştırmışlar, ortalama FSH ve PRL, Testosteron, LH, E<sub>2</sub> değerleri TESA 'da sperm bulunmayan hastalarda, sperm bulunanlardan daha yüksek saptanmış, FSH'nin cut off değeri 8.18mlU/ml (%71.2 sensitivite, %75.0 spesifite) FSH'nin eğri altındaki alanı 0.743 olarak saptanmış, ama diğer hormonların karşılaştırılmasında istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Buna benzer bir çalışma Lutfi Tunç ve arkadaşları tarafından yapılmış, yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada, 52 hasta çalışmaya dahil edilmiş hastaların TESE başarısını serum FSH ve testis boyutları ile karşılaştırmışlar, sonuçları hem FSH için hemde testis boyutları açısından anlamsız çıkmıştır (p-değer>0.05).

Başka çalışmalarda, sperm bulunan ve bulunmayan NOA hastalarda testiküler boyut açısından anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (25,35). Buna ek olarak spermatozoa bulunması için testis boyutunun bir alt sınırı tespit edilememiştir (25). Yeni çalışmalara göre yüksek FSH düzeyi TESE'de sperm bulma ihtimalinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (25) ve bu neden FSH, TESE'de sperm bulma ihtimalini öngörebilmektedir (25).

Bu tez çalışmasında sağ testisin ortalaması 14.9 +/- 14.2 ml ve sol testis ortalaması 14.8 +/- 13.5ml TESE'de sperm bulunmayan hastalarda, TESE'de sperm bulunan hastaları ortalama sağ testisin boyutu 14.1 +/-13.2 ml ve sol testisin boyutunun ortalaması aynı grup hastada 14.8 +/-14.1 ml olarak bulunmuştur, sağ

testis boyutunun TESE'de sperm bulmaya kıyaslanınca istatistiksel olarak anlamlı kabul edilememekte (p –değeri 0.6), sol testis boyutu da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p-değer 0.9) bulunmuştur. TESE'de sperm bulunan ve bulunmayan hastalarda hormon değerlerinin ortalaması, standart sapmaları Tablo 4.11'de gösterilmiştir, tüm hormonların FSH haricinde p-değerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (p- değer>0.05). TESE'de sperm bulunmayan hastaların ortalama FSH değeri  $20.4 \pm 13.6$  mlU/ml, TESE'de sperm bulunan hastalarda ortalama FSH değeri  $13.8 \pm 11.9$  mlU/ml olarak bulundu, her iki grup arasındaki FSH değeri istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir (p-değer 0.01). Yapılan ROC analizinde FSH'nin cut off değeri 9.75 olarak saptanmıştır (sensitivite %77, spesifite %51 olarak sonuçlandı ve eğri altındaki kalan alan=0.66).

Okada ve Ark. yaptıkları çalışmada, 35 yaşından büyük hastalarda başarılı spermatozoa elde etme oranında azalma görülmüştür. Aynı zamanda Klinefelter sendromu olan hastalarda başarılı TESE yapılanların yaşı başarısız TESE yapılan hastalara göre önemli ölçüde daha küçük olduğu bildirilmiştir (25).

Bu tez çalışmasında, TESE'de sperm bulunmayan erkeklerin ortalama yaşları  $32.2 \pm 5.9$  ve TESE'de sperm bulunan hastaların ortalama yaşları  $32.9 \pm 5.5$  olarak bulunmuştur, istatistik olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p-değer 0.4).

Bir çok çalışma testisin histopatolojik bulguları ve TESE ile testiküler sperm elde etmenin arasındaki ilişkisi gösterilmiştir (25,77,13). Histolojik bulgular genellikle başarılı TESE için en yararlı prediktif faktörler olarak belirlenmiştir (25).

Histolojik tanısı hipospermatogenez olan hastaların hemen hemen tümünde TESE'de spermatozoa elde edilebilmektedir (13). Tournaye et al. 1997 yaptıkları çalışmada SCOS sekonder tipte olan hastalarda, %86 başarılı sperm elde etme şansı belirlemişler ve SCO saf tipte %19 başarılı sperm elde etmişlerdir (13,77). Bu tez çalışmasında toplam 210 hastanın 145'inde testis biopsi alınmış,normal biopsi sonucuna sahip olan iki hastadan birinin TESE 'sonucu olumlu diğeri olumsuz

bulundu, Bu test te kontrol grubunun (normal testis biopsi ye sahip hasta)sayısı az olmasından dolayı kıyaslanma istatistik olarak anlamlı kabul edilmedi.

Ali A Dabaja ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, klasik ve mozaik Klinefelter sendromu tanısı olan 127 ICSI planı ile TESE yapılan hastada, sperm bulma şansının oranlarına bakmışlar, klinefelter hastada TESE ile %61 sperm bulma şansını tespit etmişler (18). Bu tez çalışmasında toplam hasta sayımız 210 hasta idi,bunlardan 133'üne karyotip incelemesi yapılmış, normal karyotipe sahip olan ve TESE'de sperm bulunmayan hasta sayısı 76 (%69.1) olarak bulundu, diğer kalan 34 (%30.9) karyotipi normal olan hastada TESE'de sperm bulundu. TESE'de sperm bulunmayan klinefelter sendrom tanısı olan hasta sayısı 18 (%78.3) ve TESE'de sperm bulunan aynı tanıya sahip hasta sayısı 5 (%21.7) bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (p-değer>0.05).

V. Vernaev ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 79 hasta orşiopeksi hikayesi ile değerlendirmişlerdir. Bu hastaların, klinik muayene bulgularını ve biyokimyasal bulgular (FSH,Testosteron) değerlerini kıyaslayarak TESE'de sperm bulma şansını ve ardından başarılı ICSI işlemini predikte etmelerini değerlendirmişlerdir. Bu sonuçları nedeni belli olmayan obstrüktif hasta grubunun TESE sonuçları ve ICSI başarısı ile kıyaslamışlar, sonucunda orşiopeksi hikayesi olan hastaların 41' inde (%52) başarılı TESE yapılmış (bu da obstrüktif olmayan azospermik erkeklerdeki yüzdedir), ama herhangi klinik veya biyokimyasal parametreler TESE de sperm predikte etme açısından anlamlı bulunmamıştır (14).

Bu tez çalışmasında 210 hastadan 9'unda orşiopeksi hikayesi bulunmakta idi. Bunların 7'sinde (%77.8) TESE'de sperm bulunmadı, 2'sinde (%22.2) TESE'de sperm bulundu ve ICSI sonrası başarılı gebelik orşiopeksi olan hastaların birinde (%50) bulundu ve diğer 1 hastada gebelik elde edilemedi, TESE'de sperm bulma açısından ve gebelik başarısı açısından orşiopeksi hikayesi anlamlı olmadığı saptanmıştır (p-değer>0.05).

Oehninger et al. (1995), Devroey (1996) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda şiddetli erkek faktörü infertilitesi tedavisinin nedeniyle yapılan ICSI'nin başarısı maternal yaş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).

Oehninger ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (1995), maternal ve paternal yaş ile ICSI'de gebelik başarısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. 40 yaşın üstündeki kadınlar, 34 yaşın altındaki kadınların altıda bir klinik gebelik yakalama şansına sahiplerdir. Devroey et al. (1996) ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 40 yaşın üstündeki kadınlarda önemli ölçüde azalmış gebelik ve doğum oranları gözlenmiş, bundan da kadın yaşının embriyonik implantasyonu açısından belirleyici bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Steven D.Spandorferl ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ilerleyen baba yaşı ile düşük gebelik oranı arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (10).

Bu tez çalışmasında gebelik ile sonuçlanmayan çiftlerin ortalama erkek yaşı  $33.1 \pm (5.9)$  ve başarılı gebelik ile sonuçlanan erkeklerin ortalama yaşı  $31.6 \pm (3.7)$  olarak bulunmuş, gebe kalan ve kalmayan hastaların erkek yaşı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p$ -değer  $>0.05$ ). Kadın yaşı açısından gebe kalmayan hastaların ortalama yaşları  $30.1 \pm (5.2)$  ve gebe kalan hastaların ortalama yaşları  $28.3 \pm (3.4)$  her iki grup arasındaki kadın farkı açısından önemli bir fark saptanmamıştır ( $p$ -değer  $>0.05$ ). İnfertilite süresine bakıldığında gebe kalmayan hastaların ortalama süreleri  $78.4 \pm (61.9)$  ay olarak bulunmuştur ve gebe kalan çiftlerin ortalama süreleri  $84.3 \pm (56.7)$ , buradada istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p$ -değer  $>0.05$ ).

Kissin DM ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, embriyo transfer sayısı ile YÜT başarısını ve perinatal sonuçları kıyaslamışlar, sonuçta 35 yaşından küçük hastalarda iyi bir gebelik ve perinatal sonuç elde etmek için 1 embriyo transfer ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (5.gün embriyo da %43 başarı oranı 2 ET kıyaslanınca, ve 3.gün ET başarısı %36, %30 başarı 2 embriyo transfere kıyaslanınca), 35-37 yaş arasındaki kadın hastalarda 5'inci gün tek ET daha iyi perinatal sonuç elde edilmiştir (%39 başarı %28 kıyaslanınca), ama 40 yaşın üstündeki hastalarda iyi perinatal sonuçlar 3.gün 2 ET edildiğinde elde edilmiştir (6).



Benzer bir çalışmada, Q.F.Cai ve Ark. tarafından yapılan tek merkez çalışmada 2450 infertil kadında IVF uygulaması yapılırken IVF/ICSI predikte eden faktörü bulmaya çalışmışlar, bu faktörler arasında kadın yaşı, embriyo transfer sayısı, iyi kaliteli embriyo sayısı, AFC,...v.b., yapılan çalışmanın sonucunda; 40 yaşın altındaki kadınlarda iyi kaliteli embriyo sayısı IVF/ICSI başarısını predikte etmekte daha iyi olduğu gösterilmiş, ama 40 yaşın üstündeki kadınlarda yaşın daha iyi belirleyici olduğu saptanmıştır (24).

Bu tez çalışmada ET yapılan ve gebelik elde edilmeyen hastalarda ortalama embriyo transfer sayısı ve standart sapması  $1.5 \pm (1.1)$  olarak bulundu ve başarılı gebelik elde edilen hastaları ET sayısı  $2.4 \pm (0.7)$  olarak saptandı ve bu test istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p-değer >0.05).

## 6. KAYNAKLAR

1. Fritz M.A., Speroff, L. (2005). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Eighth Edition Male Infertility.
2. Tang W.H., Jiang H., Ma L.L., Hong K., Zhao L.M., Mao J.M., Liu D.F., Yang Y, Bai Q., Huang X., Zhang X., (2012). Correlation of testicular volume and reproductive hormone level with the results of testicular sperm aspiration in non-obstructive azoospermia patients. *Zhonghua Nan Ke Xue.* Jan;18(1):48-51.
3. Hamada, A.J. Esteves, S.C. Agarwal, A. Center for Reproductive Medicine, Glickman Urological and Kidney Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA. II ANDROFERT – Andrology & Human, Reproduction Clinic, Campinas, Saõ Paulo, Brazil ;A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia
4. Williams Gynecology John O.schorge, Joseph I.Schaffer, Lisa M.Halvorson, Barbara L.Hoffman ,Karen D.Bradshaw, F.Gary Cunningham 2008, p 427
5. Boitrelle, F., Robin, G., Marcelli, F., Albert, M., Leroy-Martin, B., Dewailly, D., Rigot, J.-M., Mitchell, V. (2011). A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study. *Hum Reprod*, Dec; 26(12): 3215-21.
6. Kissin D.M., Kulkarni A.D., Kushnir V.A., Jamieson D.J. (2014). National ART Surveillance System Group.; Number of embryos transferred after in vitro fertilization and good perinatal outcome, *Obstet Gynecol.* Feb;123(2 Pt 1):239-47.
7. Romeo C., Santoro G., (2009). Varicocele and infertility: why a prevention?, *J Endocrinol Invest* 32.
8. McLachlan, R.I., O'Bryan, M.K. (2010). State of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(3):1013-24.
9. De Kretser, D.M, Baker, H.W. (1999). Infertility in men :recent advances and continuing controversies .*J Clin Endocrinol Metab.* 84(10): 3443-50.
10. Steven D., Spandorferl, Ori M.Avrech, Liliana T.Colombero, Gianpiero Palermo, D., Rosenwaks, Z. (1998). Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection *Human Reproduction* vol.13(2): 334-338.
11. Devroey P., Liu J., Nagy Z., Goossens A., Tournaye H., Camus M., Van Steirteghem A. and Silber S. (1995) Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 10:1457–1460.

12. Donoso, P., Tournaye H., and Human, P. (2007). Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Reproduction Update*, 13(6): 539–549.
13. Anniballo, R. Ubaldi, F. Cobellis, L. Sorretino, M. Rienzi, L. recoE.G and Tesarik J. (2000). Criteria predicting the absence of spermatozoa in the sertoli cell-only syndrome can be used to improve success rates of sperm retrieval. *Human Reproduction* vol 15(11): 2269-2277,
14. Vernaeve, V., Krikilion, A., Verheyen, G., Van Steirteghem, Devroey A. P. and Tournaye, H. (2004). *Human Reproduction* Outcome of testicular sperm recovery and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia with a history of orchidopexy. 19(10): 2307–2312.
15. Lewis, S.E. and Aitken, R.J. (2005). DNA damage to spermatozoa has impacts on fertilization and pregnancy. *Cell Tissue Res*, 322(1): 33-41.
16. Lidegaard, O., Mikkelsen, A.L., Meldgaard, M. *et al.* (1998) Severe male infertility. Impact of genetic factors on diagnosis and counselling. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 77: 799-803.
17. Cai, Q.F. Wan, F. Huang R., Zhang H.W. (2011). Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients, *Hum. Reprod.* 26 (9): 2532-2540.
18. Abaja A.A., D and Schlegel, P. N (2013) Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian Journal of Andrology*, 15: 35–39.
19. Esteves, S.C., Miyaoka, R., Agarwal, A. (2011). Retrieval Techniques for Assisted Reproduction. 37 (5): 570-583.
20. Sakamoto, H. Saito, K. Oohta, M. Inoue, K. Ogawa, Y. and Yoshida H. Testicular Volume Measurement: Comparison of Ultra sonography, Orchidometry and Water Displacement, *urology* 2007 Jan;69(1):152-7
21. Samplaski, M.K., *et al.*, (2010) New generation of diagnostic tests for infertility :review of specialized semen tests. *Int J Urol*, 17(10): 839-47.
22. Zinaman, M.J., *et.al.*, (1996). Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*, 65(3): 503-9.
23. Sigman, M., Baazeem, A., and Zini, A. (2009). Semen analysis and sperm function assays: what do they mean? *Semin Reprod Med*, 27(2): 115-23.
24. American Society for Reproductive Medicine (2006). Report on optimal evaluation of the infertile male, *Fertil Steril* 86:S202.
25. Willott G.M., (1982). Frequency of azoospermia, *Forensic Sci Int* 20:9..

26. Jarow J.P., Espeland M.A., Lipshultz L.I., (1989). Evaluation of the azoospermic patient, *J Urol* 142:62.
27. Silber S.J., Nagy Z., Devroey P., Tournaye H., Van Steirteghem A.C., (1997). Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure, *Hum Reprod* 12:2422.
28. Boivin, J., Bunting, L., Collins J.A. and Nygren K.G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction* 22(6): 1506–1512.
29. Dunson, D.B., Baird, D.D., Colombo, B., (2004). increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol*, 103(1):51-6.
30. Mozaffarian G.A., Higley M., Paulsen C.A., (1983). Clinical studies in an adult male patient with “isolated follicle stimulating hormone (FSH) deficiency”, *J Androl* 4:393.
31. Matsumiya K., Namiki M., Takahara S., Kondoh N., Takada S., Kiyohara H., Okuyama A. (1994). Clinical study of azoospermia. *Int J Androl* 17:140-142.
32. Ezeh U. (2000). Beyond the clinical classification of azoospermia. *Hum Reprod* 15:2356-2359.
33. Tournaye H., Camus M., Goosens A., Nagy Z., Silber S., (1995). Van Steirteghem AC, Devroey P. Recent concepts the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 10(1):115-119.
34. Devroey P., Liu J., Nagy Z., Tournaye H., Silber S.J., Van Steirteghem A.C. (1994). Normal fertilization of human oocyte after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertile steril* 62:639-641.
35. Devroey P., Liu J., Nagy Z., Goosens A., Tournaye H., Camus M., Van Steirteghem A.C., Silber S. (1995). Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 10:1457–1460.
36. WHO (1992). Technical Report Series. Recent Advances in Medically Assisted Conception Number 820, 1-111
37. Miller J.H., Weinberg R.K., Canino N.L., Klein N.A., Soules M.R., (1999). The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age, *Am J Obstet Gynecol* 181:952.
38. Wong C.H., Cheng C.Y., (2005). The blood-testis barrier: its biology, regulation, and physiological role in spermatogenesis, *Curr Top Dev Biol* 71:263.

39. Vogel F., Rathenberg R., (1975). Spontaneous mutation in man, *Adv Hum Genet* 5:223.
40. Burgoyne P.S., (1987). The role of the mammalian Y chromosome in spermatogenesis, *Development* 101(1):133.
41. Heller CG, Clermont Y, (1963). Spermatogenesis in man: an estimate of its duration, *Science* 140:184.
42. Johnson L, Petty CS, Neaves WB, (1983). Further quantification of human spermatogenesis: germ cell loss during postprophase of meiosis and its relationship to daily sperm production, *Biol Reprod* 29: 207.
43. Rowley M.J., Teshima F., Heller C.G., (1970). Duration of transit of spermatozoa through the human male ductular system, *Fertil Steril* 21:390.
44. Hinrichsen M.J., Blaquier J.A., (1980). Evidence supporting the existence of sperm maturation in the human epididymis, *J Reprod Fertil* 60:291.
45. Ketelslegers J.M., Hetzel W.D., Sherins R.J., Catt K.J. (1978). Developmental changes in testicular gonadotropin receptors: plasma gonadotropins and plasma testosterone in the rat, *Endocrinology* 103:212.
46. Snyder P.J., Rudenstein R.S., Gardner D.F., Rothman J.G. (1979). Repetitive Infusion Of Gonadotropin-Releasing Hormone Distinguishes Hypothalamic From Pituitary Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 48:864.
47. De Roux N., Young J., Brailly-Tabard S., *et al.* (1999). The Same Molecular Defects Of The Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Determine A Variable Degree Of Hypogonadism In Affected Kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 84:567.
48. Strauss. J. F. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology , 7th Edition (Physiology, Pathophysiology, And Clinical Management)
49. Schwartz I.D., Root A.W. (1991). The Klinefelter Syndrome Of Testicular Dysgenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:153.
50. Bojesen A., Juul S., Gravholt C.H. (2003). Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:622.
51. Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F., *et al.* (2006). Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 91:554
52. Organization laboratory Manual for the Examination and processing of Human Semen ,5<sup>th</sup> ed,World Health Organization ,Geneva ,Switzerland 2010.

53. Elia J., Delfino M., Imbrogno N., *et al.* (2009). Human semen hyperviscosity: prevalence, pathogenesis and therapeutic aspects. *Asian J Androl* 11:609.
54. Kumar P, Kapoor S, Nargund V. (2006). Haemospermia—a systematic review. *Ann R Coll Surg Engl.* 88(4):339–342.
55. Cooper T. (Ed.), (2010). WHO laboratory manual for processing of human semen (5th ed.), World Health Organization, Geneva, Switzerland
56. Sandoval, J. S., Raburn, D. Muasher, S. (2013). Leukocytospermia: Overview of diagnosis, implications, and management of a controversial finding ;Middle East Fertility Society Journal, Volume 18, Issue 3 September, 129–134.
57. Padubidri, D. (2011). *Shaw's Textbook of Gynaecology*, 15e. 204.
58. ^the freedictionary.com > oligospermia Citing: Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers, 2007 by Saunders; The American Heritage Medical Dictionary 2007, 2004 by Houghton Mifflin Company; Mosby's Medical Dictionary, 8th edition 2009; McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine, 2002 by The McGraw-Hill Companies, <http://en.wikipedia.org/wiki/Oligospermia>
59. Glezerman M., Bernstein D., Zakut C., Misgav N., Insler V. (1982). Polyzoospermia: a definite pathologic entity; *Fertil Steril.* Nov 38(5):605-8.
60. Dam, A.H.D.M. I., Feenstra, J.R. Westphal, L. Ramos, R.J.T. van Golde and J.A.M. Kremer (2007). Globozoospermia revisited; *Human Reproduction Update*, 13(1): 63–75.
61. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2001). *Infertility Report on Evaluation of the Azoospermic Male.* American Urological Association; American Society for Reproductive Medicine
62. Bohring C., Krause W. (2003). Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis. *Hum Reprod* 18:915.
63. Farrell, P.B., R.H. Foote and M.J., Zinaman, (1996). Motility and other characteristics of human sperm can be measured by computer-assisted sperm analysis of sample stained with Hoechst 33342. *Fertil Steril*, 66(3):446-45.
64. Consensus workshop on advanced diagnostic andrology techniques ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) (1996). *Andrology Special Interest Group Hum Reprod*, 11:1463.

65. Oehninger S., Coddington C.C., Scott R., *et al.* (1989). Hemizona assay: assessment of sperm dysfunction and prediction of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 51:665.
66. Liu D.Y., Clarke G.N., Lopata A., *et al.* (1989). A sperm-zona pellucida binding test and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 52:281.
67. Hacker-Klom U.B., Göhde W., Nieschlag E., Behre H.M. (1999). DNA flow cytometry of human semen. *Hum Reprod* 14:2506.
68. Bhasin S., Ma K., de Kretser D.M. (1997). Y-chromosome microdeletions and male infertility. *Ann Med* 29:261.
69. Sokol R.Z. (2009). Endocrinology of male infertility: evaluation and treatment. *Semin Reprod Med* 27:149.
70. Sigman M., Jarow J.P. (1997). Medical evaluation of infertile men. *Urology* 50:659-664.
71. Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2006). Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril*, 86:S202.
72. Schlegel, P.N. (2004). "Causes of azoospermia and their management". *Reproduction, fertility, and development* 16 (5): 561–72.
73. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2001). *Infertility: Report on Evaluation of the Azoospermic Male*. American Urological Association; American Society for Reproductive Medicine.
74. Schiff J.D., Palermo G.D., Veeck L.L., Goldstein M., Rosenwaks Z., Schlegel P.N. (2005). Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 90: 6263 -7.
75. Devroey P., Liu J., Nagy Z., Goossens A., Tournaye H., Camus M., *et al.* (1995). Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 10(6):1457–60.
76. Esteves, S.C., Miyaoka, R., Orosz, J.E. and Agarwal, A., (2013). An update on sperm retrieval techniques for azoospermic males, *Clinics (Sao Paulo)*. Feb 68(1): 99–110.
77. Tournaye H., Verheyen G., Nagy P., *et al.* (1997). Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum. Reprod* 12:80-86,.
78. Tesarik J., Sousa M., Testart J., (1994). Human oocyte activation after intracytoplasmic sperm injection, *Hum Reprod* 9:511.

79. Correa-Villasenor A., Cragan J., Kucik J., *et al.* (2003). The Metropolitan Atlanta Congenital defects program :35 years of birth defects surveillance at the Centers for disease Control and prevention ,*Birth Def Res A*67:617-624.
80. Bonduelle M., Aytoz A., Van Assche E., *et al.* (1998). Incidence of chromosomal aberrations in children born after assisted reproduction through intracytoplasmic sperm injection ,*Hum Reprod* 13:781-782.
81. Cox G., Burger J., Lip V., *et al.* (2002). Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects ,*Am J Hum Genet* 71:162-164.
82. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. (2008). Intracytoplasmic sperm injection(ICSI).*Fertil Steril*, 90:S187.
83. Damani M.N., Master V., Meng M.V., *et al.* (2002). post chemotherapy ejaculatory azoospermia:fatherhood with sperm from testis tissue with intracytoplasmic sperm injection .*J Clin Oncol* 20:930.
84. Nagy Z.P., Liu J., Joris H., *et al.* (1995). The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Hum Reprod* 10:1123.
85. Morris I.D., Ilott S., Dixon L., Brison D.R. (2002). The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) and its relationship to fertilization and embryo development. *Hum Reprod* 17:990.
86. Jakab A., Sakkas D., Delpiano E., *et al.* (2005). Intracytoplasmic sperm injection: a novel selection method for sperm with normal frequency of chromosomal aneuploidies. *Fertil Steril* 84:1665.
87. Wahlstrom T., Huhtaniemi I., Hovatta O., Seppala M., (1983). Localization of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and their receptors in human and rat testis using immunohistochemistry and radioreceptor assay, *J Clin Endocrinol Metab* 57:825.
88. Morse H.C., Horike N., Rowley M.J., Heller C.G., (1973). Testosterone concentrations in testes of normal men: effects of testosterone propionate administration, *J Clin Endocrinol Metab* 37:882.
89. Matsumoto A.M., Bremner W.J., (1984). Modulation of pulsatile gonadotropin secretion by testosterone in man, *J Clin Endocrinol Metab* 58:609.
90. Plymate S.R, Paulsen C.A., McLachlan R.I., (1992). Relationship of serum inhibin levels to serum follicle stimulating hormone and sperm production in normal men and men with varicoceles, *J Clin Endocrinol Metab* 74:859.
91. Spratt D.I., Carr D.B., Merriam G.R., Scully R.E., Rao P.N., Crowley W.F., Jr., (1987). The spectrum of abnormal patterns of gonadotropinreleasing



hormone secretion in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: clinical and laboratory correlations, *J Clin Endocrinol Metab* 64:283.

92. Phillip M., Arbelle J.E., Segev Y., Parvari R., (1998). Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone, *New Engl J Med* 338:1729.
93. Weiss J., Axelrod L., Whitcomb R.W., Harris P.E., Crowley W.F., Jameson J.L., (1992). Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone, *New Engl J Med* 326:179.
94. Grigorova, M., *et al.*, (2008). FSHB promoter polymorphism within evolutionary conserved element is associated with serum FSH level in men. *Hum Reprod*, 23(9):2160-6.
95. Castro-Magana, M., Bronsther, B., and Angulo, M.A. (1990). Genetic forms of male hypogonadism. *Urology*, 35(3):195-204.
96. Lieblich J.M., Rogol A.D., White B.J., Rosen S.W., (1982). Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann syndrome): clinical and laboratory studies in 23 cases, *Am J Med* 73:506.
97. Duke V., Quinton R., Gordon I., Bouloux P.M., Woolf A.S., (1998). Proteinuria, hypertension and chronic renal failure in X-linked Kallmann's syndrome, a defined genetic cause of solitary functioning kidney, *Nephrol Dial Transplant* 13:1998.
98. World Health Organization (1996), Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men, *Fertil Steril* 65:821.
99. Veldhuis, J.D. and Dufau, M.L. (1987). Estradiol modulates the pulsatile secretion of biologically active luteinizing hormone in man. *J Clin Invest*, 80(3):631-8.
100. MacAdams M.R., White R.H., Chipps B.E., (1986). Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy, *Ann Intern Med* 104:648.
101. Abs R., Verhelst J., Maeyaert J., Van Buyten J.P., Opsomer F., Adriaensen H., Verlooy J., Van Havenbergh T., Smet M., Van Acker K., (2000). Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids, *J Clin Endocrinol Metab* 85:2215.
102. Siemons L.J., Mahler C.H., (1987). Hypogonadotropic hypogonadism in hemochromatosis: recovery of reproductive function after iron depletion, *J Clin Endocrinol Metab* 65:585.

103. Spratt D.I., Cox P., Orav J., Moloney J., Bigos T., (1993). Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity, *J Clin Endocrinol Metab* 76:1548.
104. Flannery M.T., Pattani S., Wallach P.M., Warner E., (1993). Case report: hypothalamic tuberculoma associated with secondary panhypopituitarism, *Am J Med Sci* 306:101.
105. Isidori A.M., Caprio M., Strollo F., Moretti C., Frajese G., Isidori A., Fabbri A. (1999). Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels, *J Clin Endocrinol Metab* 84:3673.
106. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ, (2002). Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men, *Cancer Causes Control* 13:353.
107. Tsai E.C., Matsumoto A.M., Fujimoto W.Y., Boyko E.J., (2004). Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat, *Diabetes Care* 27:861.
108. Ferlin A., Zuccarello D., Zuccarello B., Chirico M.R., Zanon G.F., Foresta C. (2008). Genetic alterations associated with cryptorchidism, *JAMA* 300:2271.
109. Zitzmann M., Depenbusch M., Gromoll J., Nieschlag E., (2004). X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients, *J Clin Endocrinol Metab* 89:6208.
110. De Braekeleer M., Dao T.N. (1991). Cytogenetic studies in male infertility: a review, *Hum Reprod* 6:245.
111. Hess R.A., Bunick D., Lee K.H., Bahr J., Taylor J.A., Korach K.S., Lubahn D.B. (1997). A role for oestrogens in the male reproductive system, *Nature* 390:509.
112. Robertson K.M., O'Donnell L., Jones M.E., Meachem S.J., Boon W.C, Fisher C.R., Graves K.H., McLachlan R.I., Simpson E.R. (1999). Impairment of spermatogenesis in mice lacking a functional aromatase (cyp 19) gene, *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:7986.
113. Tapanainen J.S., Aittomäki K., Min J., Vaskivuo T., Huhtaniemi I., (1997). Men homozygous for an inactivating mutation of the folliclestimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility, *Nat Genet* 15:205.
114. Takeda R., Ueda M., (1977). Pituitary-gonadal function in male patients with myotonic dystrophy- serum luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone levels and histological damage of the testis, *Acta Endocrinol (Copenh)* 84:382..

115. Teng Y.N., Lin Y.M., Sun H.F., Hsu P.Y., Chung C.L., Kuo P.L., (2006). Association of DAZL haplotypes with spermatogenic failure in infertile men, *Fertil Steril* 86:129.
116. Tung J.Y., Rosen M.P., Nelson L.M., Turek P.J., Witte J.S., Cramer D.W., Cedars M.I., Reijo-Pera R.A., (2006). Novel missense mutations of the Deleted-in-AZOospermia-Like (DAZL) gene in infertile women and men, *Reprod Biol Endocrinol* 4:40.
117. Beard C.M., Benson R.C., Jr., Kelalis P.P., Elveback L.R., Kurland L.T. (1977). The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974, *Mayo Clin Proc* 52:3.
118. Krieger J.N., Coombs R.W., Collier A.C., Koehler J.K., Ross S.O., Chaloupka K., Murphy V.L., Corey L. (1991). Fertility parameters in men infected with human immunodeficiency virus, *J Infect Dis* 164:464.
119. Gazvani M.R., Buckett W., Luckas M.J.M., Aird I.A., Hipkin L.J., Lewis-Jones D.I. (1997). Conservative management of azoospermia following steroid abuse, *Hum Reprod* 12:1706.
120. Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A., Heller C.G. (1974). Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis, *Radiat Res* 59:665.
121. Kandeel F.R., Swerdloff R.S. (1988). Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception, *Fertil Steril* 49:1.
122. Spratt D.I., Bigos S.T., Beitins I., Cox P., Longcope C., Orav J. (1992). Both hyper- and hypogonadotropic hypogonadism occur transiently in acute illness: bio- and immunoactive gonadotropins, *J Clin Endocrinol Metab* 75:1562.
123. Handelsman D.J., Dong Q., (1993). Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure, *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:145.
124. Patrizio P., Asch R.H., Handelin B., Silber S.J. (1993). Aetiology of congenital absence of vas deferens: genetic study of three generations, *Hum Reprod* 8:215.
125. Munro N.C., Currie D.C., Lindsay K.S., Ryder T.A., Rutman A., Dewar A., Greenstone M.A., Hendry W.F. (1994) Cole PJ, Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection, *Thorax* 49:684.
126. Wilton L.J., Teichtahl H., Temple-Smith P.D., Johnson J.L., (1991). Southwick GJ, Burger HG, de Kretser DM, Young's syndrome (obstructive azoospermia and chronic sinobronchial infection): a quantitative study of axonemal ultrastructure and function, *Fertil Steril* 55:144.
127. American Society for Reproductive Medicine, Report on optimal evaluation of the infertile male, *Fertil Steril* 86:S202, 2006.

128. Sheynkin Y.R., Hendin B.N., Schlegel P.N., Goldstein M. (1998). Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens, *J Urol* 159:139.
129. Sharlip I.D., Jarow J.P., Belker A.M., Lipshultz L.I., Sigman M., Thomas A.J., Schlegel P.N., Howards S.S., Nehra A., Damewood M.D., Overstreet J.W., Sadovsky R. (2002). Best practice policies for male infertility, *Fertil Steril* 77:873.
130. Turek P.J., (1999). Infections, immunology, and male infertility., *Infertil Reprod Med Clin North Am* 10:435.
131. Haas GG, (1986). The inhibitory effect of sperm-associated immunoglobulins on cervical mucus penetration, *Fertil Steril* 46:334.
132. Huszar G., Vigue L., Oehninger S., (1994). Creatine kinase immunocytochemistry of human sperm-hemizona complexes: selective binding of sperm with mature creatine kinase-staining pattern, *Fertil Steril* 61:136.
133. Iwasaki A., Gagnon C., (1992). Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients, *Fertil Steril* 57:409.
134. Irvine D.S., Twigg J.P., Gordon E.L., Fulton N., Milne P.A., Aitken R.J., (2000). DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality, *J Androl* 21:33.
135. Saleh R.A., Agarwal A., Nelson D.R., Nada E.A., El-Tonsy M.H., Alvarez J.G., Thomas A.J., Jr., Sharma .RK., (2002). Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study, *Fertil Steril* 78:313.
136. Foresta C., Garolla A., Bartoloni L., Bettella A., Ferlin A. (2005). Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection, *J Clin Endocrinol Metab* 90:152.
137. Rucker G.B., Mielnik A., King P., Goldstein M., Schlegel P.N., (1998). Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction, *J Urol* 160:2068.
138. Pryor J.L., Kent-First M., Muallem A., Van Bergen A.H., Nolten W.E., Meisner L., Roberts K.P., (1997). Microdeletions in the Y chromosome of infertile men, *New Engl J Med* 336:534.
139. Vogt P.H., Edelmann A., Kirsch S., Henegrin O., Hirschmann P., Kiesewetter F., Kohn F.M., Schill W.B., Farah S., Ramos C., Hartmann M., Hartschuh W., Meschede D., Behre H.M., Castel A., Nieshlag E., Weidner W., Grone H.J., Jung A., Engel W., Haidl G., Human Y. (1996). chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11, *Hum Mol Genet* 5:933.
140. Mulhall J.P., Reijo R., Alagappan R., Brown L., Page D., Carson R., Oates R.D., (1997). Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are

capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection, *Hum Reprod* 12:503.

141. Nathanson K.L., Kanetsky P.A., Hawes R., Vaughn D.J., Letrero R., Tucker K., Friedlander M., Phillips K.A., Hogg D., Jewett M.A., Lohynska R., Daugaard G., Richard S., Chompret A., Bonaiti- Pellie C., Heidenreich A., Olah E., Geczi L, Bodrogi I., Ormiston W.J., Daly P.A., Oosterhuis J.W., Gillis A.J., Looijenga L.H., Guilford P., Fossa S.D., Heimdal K., Tjulandin S.A., Liubchenko L., Stoll H., Weber W., Rudd M., Huddart R., Crockford G.P., Forman D., Oliver D.T., Einhorn L., Weber B.L., Kramer J., McMaster M., Greene M.H., Pike M., Cortessis V., Chen C., Schwartz S.M., Bishop D.T., Easton D.F., Stratton M.R., Rapley E.A., (2005). The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor, *Am J Hum Genet* 77:1034.
142. Honig S.C., Lipshultz L.I., Jarow J., (1994). Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation, *Fertil Steril* 62:1028.
143. Kolettis P.N., (2001). Is physical examination useful in predicting epididymal obstruction?, *Urology* 57:1138.
144. Gorelick JI, Goldstein M, (1993). Loss of fertility in men with varicocele, *Fertil Steril* 59:613.
145. World Health Organization, The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization, *Fertil Steril* 57:1289, 1992.
146. Schlegel P.N., Shin D., Goldstein M., (1996). Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens, *J Urol* 155:1644.
147. Kamp C., Huellen K., Fernandes S., Sousa M., Schlegel P.N., Mielnik A., Kleiman S., Yavetz H., Krause W., Kupker W., Johannisson R., Schulze W., Weidner W., Barros A., Vogt P.H., (2001). High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome, *Mol Hum Reprod* 7:987
148. Krausz C., Quintana-Murci L., McElreavey K., (2000). Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis?, *Hum Reprod* 15:1431.
149. Foresta, C., *et al.*, (1999). Y chromosome microdeletions in cryptorchidism and idiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(10): 3660-5.
150. von Eckardstein, S., *et al.*, (2001). Inverse correlation between sperm concentration and number of androgen receptor CAG repeats in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(6):2585-90.

151. Griffin, J.E., (1992). Androgen resistance-the clinical and molecular spectrum .N Engl J Med, 326(9):611-8.
152. Johnson, L., *et al.*, (1986). Characterization of the testicular abnormality in 5 alpha-reductase deficiency. J Clin Endocrinol Metab ,63(5):1091-9.
153. Practice Committee of the American Society for Reproductive,M.,Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss.Fertil Steril,2008.89(6):p.1603.
154. Committee on Gynecologic practice of American College of,O.,Gynecologists,and M.Practice Committee of American Society for Reproductive ,Age-related fertility decline :a committee opinion .Fertil Steril ,2008.90(30):p.486-7.
155. Cooper, T.G., *et al.*, (2010). World Health Organization reference values for human semen characteristics.Hum Reprod Update, 16(3): 231-45.
156. Oehninger, S., *et al.*, (1992). Hemizona assay and its impact on the identification and treatment of human sperm dysfunctions .Andrologia, 24(6): 307-21.
157. Carpi, A., Sabanegh, E., Mechanick, J. (2009). Controversies in the management of nonobstructive azoospermia.Fertil Steril 91:963-970.
158. Asian Journal of Andrology (2012) 14, 109–115 \_ 2012 AJA, SIMM & SJTU, [www.nature.com/aja](http://www.nature.com/aja); Surgical recovery of sperm in non-obstructive azoospermia.
159. Wyrobek, A.J., Aardema, M., Eichenlaub-Ritter, U., Ferguson, L., Marchetti F. (1996). Mechanisms and targets involved in maternal and paternal age effects on numerical aneuploidy .Environ Mol Mutagen. 28:254-64.
160. Williams Textbook of Endocrinology, 12th edition, by Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, and Henry M. Kronenberg