



Effects of clinical, laboratory and pathological features on successful sperm retrieval in non-obstructive azoospermia

Non-obstrüktif azoospermik hastalarda klinik, laboratuvar ve patolojik özelliklerin sperm elde etme başarısındaki etkileri

Çağrı Güneri¹, Turgut Alkibay², Lütfi Tunç²

ABSTRACT

Objective: The study aims to evaluate the correlation of testicular sperm extraction (TESE) and histopathology with various features of non-obstructive azoospermia (NOA) cases who consulted to our university-based infertility clinic, and the probability of prompting couples about TESE success and to investigate the cost reduction chance through cost-beneficial aspects.

Material and methods: One hundred and twenty-five patients were enrolled in this study. Age, unprotected intercourse period, age of puberty, and concomitant diseases were noted. Testicular volumes were measured. The correlations between genetic test results and serum levels of Follicle-Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), free testosterone, prolactin were investigated.

Results: The incidence of NOA among infertile men was found to be 15.1%. Median age of the cases was 33.1 years. Decrease in TESE success rate was seen in the group aged >30, and those who practiced unprotected intercourse for more than 10 years. TESE success rate was 40 percent. The required negative correlation between FSH levels, and testicular volume was not observed when the patient had additional diseases and/or genitourinary surgery. FSH and LH levels were significantly different between TESE- positive and negative groups ($p=0.006$, and $p=0.001$ respectively). Success rate in bilateral TESE group was 14.2%, and 96% of TESE- negative patients had bilateral TESE. Fifteen of 118 patients had Y chromosome microdeletions. These results were similar in both TESE- positive and negative group.

Conclusion: None of the parameters investigated herein predicted successful TESE outcomes. However, in cases with increased FSH and AZFa/AZFb deletion before application of bilateral TESE, in cases of increased FSH and AZFa/AZFb deletion, detailed information should be given to these patients about low success rates and risk of disease inheritance which may reduce procedural costs. Knowing groups with poor prognosis, may help rearrangement of the appropriation of infertility in health policies.

Keywords: Infertility; male factor; non-obstructive azoospermia; TESE.

ÖZ

Amaç: Tüp bebek ünitemize başvuran non-obstrüktif azoospermi (NOA) olgularında klinik, laboratuvar ve demografik özellikler ile testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) sonuçları ve testis patolojilerinin korelasyonu araştırılmıştır. İşlemin olası sonuçları hakkında çiftlere bilgilendirme yapıp yapılamayacağı incelenmiştir.

Gereç ve yöntemler: NOA'lı 125 hastanın yaş, korunmasız ilişki süresi, ergenliğe giriş yaşı, eşlik eden hastalıkları kaydedilmiştir. Ölçülen testis hacimleri, hormon düzeyleri ve genetik analiz bulgularının histopatoloji sonuçları ve TESE sonuçları ile korelasyonu incelenmiştir.

Bulgular: NOA olgularının tüm infertil erkekler içindeki oranı %15,07 bulunmuştur. Ortalama yaş 33,1'dir. 30 yaş üstü grupta ve korunmasız ilişki süresi 10 yıldan fazla olan olgularda TESE başarısında azalma görülmüştür. TESE başarısı %40 bulunmuştur. Ek hastalık ve/veya cerrahi öyküsü olan grupta, olması gereken FSH-testis hacmi ters korelasyonu izlenmemiştir. TESE pozitif ve negatif gruplar arasında FSH ve LH düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,006$, $p=0,001$ sırasıyla). Histopatolojik alt gruplarda FSH, LH ve testis hacimleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bilateral TESE olgularında başarı %14,2 bulunmuştur. TESE negatif olguların %96'sında işlem bilateral yapılmıştır. 118 hastanın 15'inde Y kromozom mikrodelesyonu tespit edilmiştir. Bu veriler TESE pozitif ve negatif gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Sonuç: NOA hasta gruplarında incelenen parametrelerden hiçbirisi TESE sonucunu öngörememiştir. Ancak bilateral TESE, yüksek FSH ve AZFa/AZFb delesyonları durumlarında bu hastaların düşük başarı ve kalıtım riski konusunda ayrıntılı bilgilendirilmesi, maliyetleri düşürülebilir. Zayıf prognozlu grupların bilinmesi, sağlık politikasında ödeneklerin yeniden düzenlenmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite; erkek faktörü; non-obstrüktif azoospermi; TESE.

¹Department of Urology, Liv Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Urology, Gazi University School of Medicine, Ankara, Turkey

Submitted:
21.05.2015

Accepted:
10.03.2016

Correspondence:
Çağrı Güneri
E-mail:
drcagrignueri@hotmail.com

©Copyright 2016 by Turkish Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Giriş

İnfertil erkeklerin %15'lik bir kısmını non-obstrüktif azoospermik (NOA) olgular oluşturmaktadır.^[1] Bu hastalarda testisten sperm elde etmedeki başarı oranları yaklaşık %50 olarak bulunmuştur.^[2,3] Bu hasta grubunda prognoz için en kesin yol olarak testis biyopsisi önerilse de işlemin kendisi invazivdir. Spermatogenezin bozulması ve testis atrofisi riskleri mevcuttur.^[4] İnvasiv bir yöntem olan testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) öncesinde sperm elde etme şansına yönelik öngörü sağlamayı amaçlı olarak invaziv olmayan klinik ve laboratuvar bulguların önemi tartışılmaya başlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda testis hacminin ve serum FSH düzeyinin^[5,6], bazı çalışmalarda serum inhibin B düzeylerinin^[5-8], bazı çalışmalarda ise bu iki hormonun kombinasyonu ile TESE sonucu öngörümü yapılabileceği bildirilmiştir. ancak karşı görüş olarak hiçbir parametrenin kesin öngörü sağlayamayacağı gösteren çalışmalar da mevcuttur.^[9,10]

Çalışmamızda, NOA olgularının klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerinin, TESE sonuçları ve testis patolojileri ile korelasyonu incelenmiştir. Bu özelliklerinin her birinin sperm elde etmedeki öngörü değerlerini incelemek yoluyla, çiftlerin işlemin olası sonuçları konusunda önceden bilgilendirilebilmesi olasılıkları incelenmiştir.

Gereç ve yöntemler

İki bin iki-iki bin yedi yılları arasında erkek kaynaklı infertilite ön tanısı ile üroloji polikliniğinde NOA ön tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Sekiz yüz yirmi dokuz hastanın spermogram sonuçları incelenmiştir. Sperm analizleri dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanmış kılavuza (DSÖ 1999) uygun şekilde, 3-6 günlük cinsel perhiz sonrası steril kaplara masturbasyonla alınan örnekler ile yapılmıştır. Azoospermi tespit edilen hastalarda en az 4 haftalık aradan sonra tekrarlanan spermogram ile doğrulama yapılmıştır.^[11] Yüz elli dört hastada, TESE prosedürü öncesinde yaş, korunmasız cinsel ilişki süresi, fertiliteye etkili olabilecek ek hastalıklar, geçirilmiş operasyon gibi demografik özelliklerin yanısıra FSH, LH, prolaktin ve serbest testosterondan oluşan hormon paneli, testis hacimleri, karyotip ve Y kromozom mikrolelesyonları çalışılmıştır. Her iki vas deferensin palpe edilememesi, bilateral epididimlerin sert palpe edilmesi, 2 ml'den düşük ejakülat hacmi, testis hacimlerinin normal olması ve normal FSH, T düzeyleri varlığında hastalarda obstrüktif azoospermiden şüphe edilerek transrektal ultrasonografi, kistik fibrozis gen mutasyonu, semende fruktoz testi ve magnetik rezonans görüntüleme gibi ileri tetkiklere geçilmiş ve bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Verileri eksiksiz olan 125 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmamız için gerekli etik kurul onayı alınmıştır.

Hastaların yaşı, korunmasız cinsel ilişki süreleri, puberteye giriş yaşları, fertiliteye etki edebilecek ek hastalıklar ve operasyonlar

ya da fertilitate sağlanması için yapılan operasyonlar yönünden ayrıntılı öyküleri alınmıştır.

Hastaların fizik muayenesi ve ürogenital muayenelerinin ardından yapılan testis hacimlerinin ölçümünde orkidometre kullanılmıştır.

Hastaların FSH, LH, prolaktin ve serbest testosteron düzeyleri için, sabah 08.00-10.00 arasında ön koldan alınan venöz kan ile değerlendirme yapılmıştır. Bu amaçla kemoluminometrik immün assay yöntemi kullanan DPC-Immulate 2000 machine (DPC, Los Angeles, CA, ABD) kullanıldı. Erkekler için FSH normal değerleri laboratuvarımızda 1,3-13,58 mIU/mL, LH normal değerleri 1,1-8,75 mIU/mL, prolaktin normal değerleri 2,5-18,12 ng/mL, serbest testosteron normal değerleri ise 8,6-54,09 pg/mL olarak belirlenmiştir.

Hastaların genetik incelemeleri sitogenetik çalışma ve Y kromozom mikrolelesyon analizi ile yapılmıştır. Sitogenetik çalışmada kromozom analizi için heparinli tüplere alınan periferik venöz kan örnekleri fitohemaglutininli (PHA) besiyerine ekilerek 37°C'de 72 saat kültüre edilmiştir. Çalışmadan 45 dakika önce kolsemid eklenerek kültüre edilen hücreler hipotonik solüsyon ile lizise uğratarak Carnoy fiksatif ile fiske edilmiştir. Elde edilen kromozomlar GTG bantlama tekniği ile en az 20'şer metafaz plağı olmak üzere analiz edilmiştir.

Y kromozomu mikrolelesyonu incelemesinde YDDS™ (Y Deletion Detection Systems, Promega, version 2.0, ABD) kullanılarak, Y kromozomu üzerinde daha önceden haritalanan ve aranan mikrolelesyonları içeren genetik bölgeler STS (Sequence Tag Sites), PCR (Polimerase Chain Reaction) ile çoğaltılmıştır. %2,5'lik agoroz jelde (3/5 agoroz + 2/5 NuSieve agoroz) oda sıcaklığında 100 V'da 45 dakika yürütülerek değerlendirilmiştir. Elektroforezde PCR ürünlerinin varlığı ya da yokluğuna göre mikrolelesyonlar belirlenmiştir. PCR reaksiyonu Y kromozomunda yer alan nonpolimorfik kısa DNA segmentlerinden seçilen 20 ayrı primer dizisi ile üretici firma tarafından hazırlanan 5 ayrı PCR reaksiyonu karışımını içeren 'multiplex PCR' tekniği ile yapılmıştır.

Histopatolojik incelemeler hematoksilen ve eozin ile boyanan preparatların, germ hücresi aplazisi (Sertoli Cell-only), matürasyon arresti, hipospermatogenezis, tübüler skleroz ve normal spermatogenez olarak sınıflandırılması ile yapılmıştır. Patoloji spesimenleri, TESE sırasında testisin tek bir alanından unilateral ya da bilateral olarak alınmıştır. TESE'de sperm bulunması halinde diğer testisten biyopsi alınmamıştır.

Testüküler sperm ekstraksiyonu

Hastalara spermatik korda yapılan bölgesel anestezi altında, gerektiğinde her iki testis doğurtulacak şekilde median raphe insizyonu uygulanmıştır. Orşiektomize olgularda tek taraflı

skrotal insizyon yapılmıştır. Fizik muayene bulgusu olarak daha hacimli olan testis ilk olarak tercih edilmiştir. Testisin doğrultulması ve tunika vajinalis insizyonunu takiben $\times 5$ büyütme optik loop altında 15° mikro bıçak ile tunika albuginea açılmasının ardından gerekli kanama kontrolü yapılmıştır. Bulunması halinde daha geniş olan tübüller tercih edilecek şekilde keskin iris makasları yardımıyla doku eksizyonları yapılmıştır. Örnekler, hyaluronan içeren bikarbonatlı karışimli bir vasat olan ve üremeye yardımcı tekniklerde kullanılan G-sperm™ (Vitrolife, Gothenburg, İsveç) isimli sperm beslenme solusyonuna konularak hızlıca androloji laboratuvarındaki biyologlar tarafından değerlendirilmek üzere gönderilmiştir. İlk olarak ince iğnelerle ayrıştırılan tübüller ışık mikroskobu altında değerlendirilmiştir. Daha sonra örnekler konik bir tüpte toplanarak %40 ve %90'lık gradientlere santrifüje edilmiş materyal eklenerek 1400 rpm'de 10 dakikalık son santrifüjden sonra elde edilen pelletler tekrar değerlendirilerek fertilizasyon yöntemlerine hazırlanmıştır. TESE işlemi sırasında alınan dokulardan bir tanesi dondurma işlemi, bir tanesi de patolojik inceleme için ayrı olarak gönderilmiştir. Yeterli sayıda sperm bulunmaması halinde aynı işlemlere testisin kanlanmasının bozulabileceği düşünülene kadar devam edilmiştir. Buna rağmen sperm bulunamaması halinde ise diğer testise aynı işlemler uygulanmıştır. Tunika albuginea insizyonu 6/0 naylon sütürlerle tek tek kapatılmıştır. Tunika vajinalis ise 5/0 vicryl ile kontinü olarak kapatılmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc; Chicago, IL, ABD) 12.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirilmiş ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz verileri ortalama \pm standart sapma, (En az- En çok), n (%) olarak sunulmuştur.

Testis hacimleri ve hormon değerleri gibi veriler ikili gruplarda gruplar arası Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Testis hacimleri ve hormon değerleri gibi veriler üçlü gruplarda gruplar arası Kruskal-Wallis H testi ile karşılaştırılmıştır. Farklılık bulunması durumunda ise Mann-Whitney U testi düzeltme yapılmıştır. Germ hücreli aplazisi (Sertoli Cell-only), hipospermatogenezis, maturasyon arresti, tübüller skleroz, normal spermatogenez, Y kromozom mikrolezyon ve sitogenetik çalışma verilerinin değerlendirmesinde Ki-kare (chi-square) veya Fisher'in kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır.

Operasyon durumu, ek hastalık durumu, karyotip durumuna göre FSH, LH, PRL, serbest testosteron, testis hacimleri, Y kromozom mikrolezyon arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi karşılaştırılmıştır.

Bulgular

İki bin iki-iki bin yedi yılları arasında tüp bebek ünitemize başvuran 829 hastanın 154'ünde (%18,5) azospermi tespit edilmiş-

tir. Obsrükatif tip azospermi ve/veya dosya bilgisi eksikliğinden dolayı NOA tanısı konamayan hastalar dışarıda bırakıldığında 125 hastada (%15,07) NOA ön tanısı düşünülmüştür.

Ortalama hasta yaşı ortalama $33,16 \pm 5,96$ (23-47) yıl, korunmasız ilişki süresi $7,82 \pm 5,56$ (1,5-25) yıl olarak bulunmuştur. Hastaların her iki testis ortalama hacimleri ve çalışılan hormon düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Laboratuvarımızda erkekler için normal kabul edilen FSH düzeyleri 1,3-13,58 mIU/mL iken çalışma grubumuzdaki hastalardaki ortalama FSH düzeyi $16,00 \pm 14,43$ (0,1-86,4) olarak daha yüksek bulunmuştur. LH, prolaktin ve serbest testosteron düzeylerinin ortalamaları ise normal sınırlar arasında bulunmuştur.

Hastalarının sağ ve sol testis hacimleri sırasıyla $12,25 \pm 8,16$ (0-25) cm^3 , $10,20 \pm 4,89$ (0-20) arasında izlenmiş olup bu değerler 18-20 cm^3 olan normal değerlerin altında bulunmuştur.

Yüz yirmi beş hastanın 43'ünde genital bölge ile ilgili daha önce yapılmış operasyon öyküsü alınmıştır. 19 hastada sol varikoselektomi, 10 hastada bilateral varikoselektomi, 3 hastada sağ orşiopeksi, 1 hastada sol orşiopeksi, 3 hastada ise bilateral orşiopeksi, 1 hastada hidroselektomi, 2 hastada sağ 1 hastada sol herniografi öyküsü ve 2 hastada sağ ve 2 hastada sol orşiektomi öyküleri not edilmiştir. Eşlik eden ve fertilitiyi etkileyecek ek hastalığı olan NOA olguları arasında 5 hastada sol varikozel, 1 hastada bilateral varikozel bulguları, 2 hastada hematolojik malignite nedeniyle verilmiş kemoterapi, 3 hastada non-spesifik orşit, 8 hastada kabakulak orşiti, 3 hastada testis travması öyküleri ve 1 hastada arka hipofizer yetmezlik bulguları not edilmiştir.

Testiküler sperm ekstraksiyonu uygulanan 125 hastanın 50'sinde (%40) sperm bulunmuştur. Hasta yaşı ile TESE pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirilmiş; TESE pozitif ve negatif olgu oranları her iki grupta benzer bulunmasına rağmen 30 yaş üstü grupta TESE başarısının düşme eğilimi gösterdiği izlenmiştir.

Testiküler sperm ekstraksiyonu negatif olgulardaki FSH ve LH düzeyleri TESE pozitif olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ($p=0,006$, $p=0,001$, sırasıyla). Prolaktin, serbest testosteron ve testis hacimleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Foliküler stimulan hormon düzeylerine göre TESE sonuçlarının dağılımları Tablo 3'te gösterilmiştir. FSH (0-10) arası olgularda TESE pozitiflik en fazla iken, FSH düzeyi 20-30 mIU/mL olan grupta en fazla negatiflik izlenmiştir (%94,4). Değişen FSH değerlerinde olgulardaki TESE sonuçları istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. ($X^2=14,303$, $p=0,003$).

Tablo 1. Testis hacimleri ve hormon değerleri [Ort±SS (En az-En çok)]

	Grup N (n=125)
FSH (mIU/mL)	16,00±14,43 (0,1-86,4)
LH (mIU/mL)	6,97±5,48 (0,7-35,6)
PRL (ng/mL)	10,32±6,59 (2,9-52,7)
Serbest testosteron (pg/mL)	12,25±8,16 (8,6-54,09)
Sağ testis hacmi (cm ³)	12,25±8,16 (0,0-25,0)
Sol testis hacmi (cm ³)	10,20±4,89 (0,0-20,0)

FSH: folikül stimulan hormon; LH: lüteinizan hormon; PRL: prolaktin; Ort: ortalama; SS: standart sapma

Tablo 2. Çalışılan hormon düzeyleri ve testis hacimlerinin TESE pozitif ve negatif olgular içerisinde karşılaştırılması [Ort±SS (En az-En çok)]

	TESE Pozitif (n=50)	TESE negatif (n=75)	p
FSH (mIU/mL)	11,72±10,94 (0,1-60,0)	18,85±15,78* (2,4-86,4)	0,006
LH (mIU/mL)	5,02±3,06 (0,7-15,0)	8,27±6,32* (1,1-35,6)	0,001
PRL (ng/mL)	9,44±4,93 (2,9-27,0)	10,90±7,47 (3,8-52,7)	0,228
Serbest testosteron (pg/mL)	13,22±9,70 (8,6-54,09)	11,59±6,91 (3,2-47,3)	0,280
Sağ testis hacmi (cm ³)	10,24±5,78 (0,0-24,0)	10,43±5,36 (0,0-25,0)	0,849
Sol testis hacmi (cm ³)	10,63±5,07 (0,5-20,0)	9,91±4,78 (0,0-20,0)	0,425

*p<0,05: TESE pozitif grup ile karşılaştırıldığında. FSH: folikül stimulan hormon; LH: lüteinizan hormon; PRL: prolaktin; TESE: testiküler sperm ekstraksiyonu

Tablo 3. FSH düzeylerine göre TESE pozitif ve negatif olguların dağılımı [n, (%)]

	FSH (0-10) (n=49)	FSH (>10-20) (n=45)	FSH (>20-30) (n=18)	FSH (>30) (n=13)
TESE (+)	26 (53,1)	20 (44,4)	1 (5,6)	3 (23,1)
TESE (-)	23 (46,9)	25 (55,6)	17 (94,4)	10 (76,9)

TESE: testiküler sperm ekstraksiyonu; FSH: folikül stimulan hormon

Tablo 4. Sağ testis histopatolojik inceleme verilerinin TESE sonuçları ile korelasyonu [n, (%)]

	TESE Pozitif (n=36)	TESE negatif (n=74)	p
SCOS	8 (22,2)	43 (58,1)	X ² =22,188
Hipospematogenezis	17 (47,2)	10 (13,5)	
Maturasyon arresti	7 (19,4)	17 (23)	<0,0001
Tübüler skleroz	2 (5,6)	4 (5,4)	
Normal spermatogenez	2 (5,6)	0 (0)	

SCOS: Sertoli-Cell Only sendromu; TESE: testiküler sperm ekstraksiyonu

Alınan testis dokuları bilateral TESE işlemi yapılan hastalarda sağ ve sol olarak iki ayrı şekilde histopatolojik incelemeye gönderilmiştir. Tek taraflı yapılan işlemde sperm bulunan ya da orşiektomili olgularda ise histopatolojik incelemeye tek bir örnek gönderilmiştir. Sağ ve sol testis histopatolojik inceleme bulgularının dağılımları eşit bulunmuştur. Sağ testis histopatoloji sonuçlarının TESE sonuçları ile korelasyonları Tablo 4'te gösterilmiştir. Hipospematogenezis grubunda 27 hastanın 17'sinde (%62,9) TESE pozitifliği görülmüştür.

Non-obstrüktif azoospermi olgularının tümü değerlendirildiğinde en sık rastlanan patoloji SCOS olarak bulunmuştur (sağ testis %46,4, sol testis %50). Daha sonra ise her iki testiste aynı sıralamada olacak şekilde hipospematogenezis ve maturasyon arresti paternleri ve en az olarakta tübüler skleroz paternine rastlanılmıştır.

Olgular TESE pozitifliği ya da negatifliğine göre değerlendirildiğinde ise TESE pozitif olgularda en sık gözlenen patoloji hipospematogenezis olarak bulunmuş, ikinci sıklıkta ise sağ testiste SCOS, maturasyon arresti, tübüler skleroz ve normal spermatogenezis bulunmuş; sol testiste ise ikinci sıklıkta maturasyon arresti ve daha sonra sırasıyla SCOS ve tübüler skleroz bulunmuştur. TESE pozitif ve negatif gruplar arasında patoloji sonuçlarının dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,0001).

Her iki testis içim ayrı ayrı yapılan incelemede, SCOS grubu ile karşılaştırıldığında; hipospematogenezis ve maturasyon arresti gruplarındaki FSH ve LH düzeyleri belirgin olarak düşük bulunmuştur (p<0,05). Testis hacmi, serbest testosteron ve PRL düzeyleri gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Sağ testiste 6 olguda izlenen tübüler skleroz ile maturasyon arresti grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında LH düzeyi tübüler skleroz grubunda anlamlı olarak yükseklik (p=0,002) göstermiş; testis hacimleri arasında ise tübüler skleroz grubunda belirgin olarak düşüklük (p=0,038) saptanmıştır. FSH düzeyleri

Tablo 5. Testislerin histopatolojik inceleme verileri [n, (%)]

	TESE pozitif (n=50)	TESE negatif (n=75)	p
Tek taraflı patoloji spesimeni	38 (76)	3 (4)	$X^2=70,557$
Çift taraflı patoloji spesimeni	12 (24)	72 (96)	
			<0,0001

TESE: testiküler sperm ekstraksiyonu

Tablo 6. Karyotipik inceleme verileri [n, (%)]

	TESE Pozitif (n=49)	TESE negatif (n=69)	p
46XY	49 (100)	64 (92,8)	$X^2=3,708$
47XXY	-	2 (2,9)	
46XY 22p+	-	1 (1,4)	0,447
46XY 13 p-	-	1 (1,4)	
46 XY t(16;22) (13,3;q12)	-	1 (1,4)	

TESE: testiküler sperm ekstraksiyonu

Tablo 7. Y kromozom mikrodelesyon verileri [n, (%)]

	TESE Pozitif (n=50)	TESE negatif (n=75)	p
Normal	46 (93,9)	57 (82,6)	$X^2=3,691$
AZF a	-	1 (1,4)	
AZFa	1 (2)	4 (5,8)	0,449
AZFc	2 (4,1)	6 (8,7)	
AZFa+AZFc	-	1 (1,4)	

TESE: testiküler sperm ekstraksiyonu

ise istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın maturasyon arresti grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Sol testiste tübüler skleroz ile maturasyon arresti patolojik gruplarının karşılaştırılmasında ise yine LH düzeyi tübüler skleroz grubunda anlamlı olarak yüksek ($p=0,013$) saptanmıştır. Ancak sol testis hacimleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamasına karşın tübüler skleroz grubunda testis hacimleri daha düşük olarak görülmüştür.

Patolojik incelemeler 41 (%32,8) hastada orşiektomili olmaları ya da TESE işlemi sırasında sperm bulunması sonucu tek testisten yapılmış, 84 (%67,2) hastada ise iki ayrı örnekle yapılmıştır.

Testiküler sperm ekstraksiyonu negatif olgularda çift taraflı patoloji spesimeni 72 (%96), TESE pozitif olgularda tek taraflı patoloji spesimeni 38 (%76) olarak en fazla dağılım göstermiştir. TESE negatif ve TESE pozitif olgularda histopatolojik inceleme verileri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur ($X^2=70,557$, $p<0,0001$), (Tablo 5). Tek taraflı patoloji yollanan 41 hastada TESE pozitifliği oranı %92,6; çift taraflı patoloji yollanan 84 hastada ise TESE pozitifliği oranı %14,2 olarak bulunmuştur.

Çift taraflı patoloji sonucuna sahip 82 olgunun 13'ünde (%15,8) sağ ve sol testis patolojileri birbirinden farklı olarak bulundu. Bu hastalara yapılan TESE işlemi 2 hastada (%15,4) sperm bulundu. Her iki testisten yollanan patoloji spesimenlerinin sonuçları aynı olan 69 hastanın 7'sinde (%10,1) TESE pozitifliğine rastlanmıştır.

Sağ ve sol testis patolojileri aynı ve farklı olan gruplarda TESE pozitif ve negatif olgu oranları açısından fark izlenmedi.

Olguların karyotip analizleri ve karşılaştırmaları Tablo 6'da gösterilmiştir. Y kromozom mikrodelesyonu çalışılan 118 hastanın 15'inde mikrodelesyon tespit edilmiştir. Y kromozom mikrodelesyon verileri Tablo 7'de verilmiştir. Olgular 103 (%87,3) normal, 1 (%0,8) AZFa, 5 (%4,2) AZFb, 8 (%6,8) AZFc, 1 (%0,8) AZFb+AZFc olarak dağılım göstermiştir. TESE negatif ve TESE pozitif olgularda y kromozom mikrodelesyon verileri benzer bulunmuştur ($X^2=3,691$, $p=0,449$) (Tablo 7).

Tartışma

Yapılan değişik çalışmalarda, TESE ile sperm elde etme oranı ortalama %59 olarak verilmiştir.^[12] Bu çalışmalarda sperm elde etmeyi öngörebilen kesin bir parametre tespit edilememiştir. Testiküler patoloji, FSH düzeyi, inhibin düzeyi, testis hacimleri, genetik incelemeler gibi birçok parametre üzerinde yapılmış çalışmalar bulunmakla birlikte, prognostik belirteçler içerisinde en iyi öngörüğü sağlayan parametre diagnostik testis biyopsisi (DTB) olmuştur. Alınan biyopsi örneklerinde matür spermatid varlığı ise matür sperm varlığı için en iyi belirteç olarak tanımlanmıştır.^[13,14]

Diagnostik testis biyopsisi dışında en çok üzerinde durulan parametrelerden ikisi FSH ve testis hacimleri olmuştur. Artmış FSH düzeyleri ve küçük testis hacimleri maturasyon arresti ve testiküler yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir. FSH düzeylerinin spermatogonyum sayısı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir.^[15,16] Her ne kadar bu ters orantılı ilişki iyi bilinen bir durum olsa da; ne FSH ne de son zamanlarda üzerinde durulan inhibinin spermatogenez ile olan ilişkisi kesin bir ters orantı göstermemekte; sperm elde edilebilirliğine yönelik yeteri kadar güçlü bir belirteç olmamaktadırlar.^[14] Spermatogenez defekti olan hastaların yak-

laşık üçte birinde FSH düzeyleri normal bulunmuştur. Normal FSH düzeylerinde defektif spermatogenez izlenebildiği gibi, çok yüksek FSH düzeylerinde de canlı sperm eldesinin sağlanabildiği bilinmektedir.^[17] Bizim çalışmamızda da FSH düzeyleri 41,6 ve 60 mIU/mL olan iki hastada TESE ile sperm eldesi sağlanmıştır. Schwarzer ve arkadaşlarının 2003 yılında 414 NOA hasta içerisinde yaptığı bir çalışmada FSH düzeyleri 0-10, 10-20, 21-30, 31-40 ve 40 mIU/mL olarak gruplanmış ve gruplar arasında TESE pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.^[17] Bizim çalışmamızda ise hastaların FSH düzeyleri 0-10, 11-20, 21-30 ve 30 mIU/mL üstü değerler olarak gruplandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. 0-10 mIU/mL grubunda en yüksek sperm eldesi yüzdesine rastlanmasına karşın 30 mIU/mL'nin üzerindeki gruptaki sperm eldesinin 20-30 mIU/mL grubundan fazla olması FSH değerlerinin çok kesin bir belirteç olmadığı bilgisini doğrulamaktadır. Bunun yanında FSH düzeylerine bakılarak hastalara bu konuda başarılı sperm elde etme şansları hakkında bilgi verilebilir. FSH düzeyleri 20-30 mIU/mL olan hastalarda görülen %94,4 olan TESE negatifliği bu grup hastalarda kriyoprezervasyon uygulanmasını gündeme getirebilir. Bu şekilde gereksiz over stimülasyonlarının önüne geçilebilir. Çalışmamızda FSH'nin kesin bir belirteç olamamasının nedeni 30 mIU/ml'nin üstünde başarılı sperm eldesi sağlanmasıdır.

Non-obstrüktif azoospermi grubundaki hastalarda LH düzeyleri değişken olabilmektedir. İzole spermatojenik yetmezlikte LH düzeyleri değişmezken; testiküler yetmezlik durumlarında FSH ile birlikte yükselişler izlenebilmektedir.^[18] Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre NOA tanısı konulan 125 hastadaki ortalama LH düzeyleri normal sınırlarda olmasına karşın, LH düzeyleri ile FSH arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. LH düzeylerinin yüksekliğinin izole spermatojenik yetmezlik dışındaki olgularda izlendiği bilgisine dayanarak hastalar testis kanlanmasını etkileyebilecek ek hastalıklar ve cerrahi operasyonların olup olmamasına göre değerlendirildiğinde de grupların tümünde FSH-LH pozitif korelasyonu izlenmiştir. Ayrıca hastalar TESE pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldığında TESE negatif gruptaki LH düzeyleri pozitif gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastalar sağ ve sol testislerden elde edilen patoloji sonuçlarına göre değerlendirildiğinde ise yine LH düzeyleri açısından gruplar arasında farklılıklar izlenmiştir. SCOS grubunun LH düzeyleri hipospermatogenezis ve maturasyon arresti gruplarına göre belirgin yüksek bulunmuştur. LH düzeylerinin en yüksek olduğu grup ise tübüler skleroz grubu olarak bulunmuştur. Aynı şekilde, maturasyon arresti ve hipospermatogenezis gruplarındaki LH düzeyleri normal sınırlar içerisinde olmasına karşın SCOS grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur. LH düzeyleri NOA hastaları içerisinde değerlendirildiğinde TESE negatif olgularda üst sınırdan ya da normalin üstünde değerlerde iken TESE pozitif olgularda ise normal sınırlar arasında izlenmiştir. Bu veriler

ışığında, bugüne kadarki bilgilerimize göre sperm elde edilebilirliğine yönelik kanıtı olmayan LH düzeylerinin, NOA hasta grubu içinde, histopatoloji alt gruplarına göre ya da hipofizer bozukluklar hariç gelişen testiküler yetmezlik olup olmamasına göre değerlendirildiğinde anlamlı değişiklikler gösterdiğini işaret etmektedir.

Verilerimize göre tüm testis hacimlerinde karyotipik ve Y kromozomal anomaliler görülebilmektedir. Bu da genetik incelemelerin, testis hacminden bağımsız bir antite olarak yapılması gerektiğini göstermektedir. Olgular TESE sonuçlarına göre değerlendirildiğinde ise testis hacimleri arasında anlamlı fark bulunamaması, bize çok küçük testis hacimlerinde bile TESE işleminin yapılabilirliğini göstermektedir. Nitekim çalışmamızda sağ ve sol testis hacimleri 5 mL'nin altında olan 17 hastanın 8'inde TESE pozitifliği görülmüştür.

Testiküler sperm ekstraksiyonu yapılan NOA hastaları için patolojik alt gruplara göre TESE başarısı değişkenlik göstermektedir. Bu yönden en iyi sonuçlar hipospermatogenezis grubundadır. Tournaye ve ark.^[19] hipospermatogenezis grubundaki hastalarda %100 oranında sperm eldesi sağlamışlar, Su ve ark.^[13] ise %79 oranında sperm eldesi sağlamışlardır. Daha sonra ise sırasıyla maturasyon arresti ve SCOS paterni izlenmiştir. Bizim çalışmamızda sperm eldesi bakımından histopatolojik sıralama bu yazınlarla aynı olmakla birlikte, sağ ve sol testis toplam TESE başarısı %60,7 olarak bulunmuştur. Başarıdaki bu düşüklüğün en olası nedeni TESE işleminin mikroskopik yapılmaması olabilir. Sağ testis ve sol testis histopatolojilerinin ayrı ayrı değerlendirmesinde sonuçlar açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sağ testis incelemesinde SCOS 51 (%46,4), hipospermatogenezis 27 (%24,5), maturasyon arresti 24 (%21,8), tübüler skleroz 6 (%5,5), normal spermatogenez 2 (%1,8) hasta olarak dağılım göstermiştir. Çalışmanın başlangıcında NOA olgusu olarak değerlendirilen 2 olguda patoloji sonucunun normal spermatogenez olarak gelmesi NOA tanısındaki hata payını ortaya koymakla birlikte, obstrüktif tip azoospermi ile ayırım yapılmasının güç olduğu bir rete testis obstrüksiyonunu düşündürebilir. Sağ testiste TESE sonuçları patoloji gruplarına göre ayrıldığında pozitif grupta en sık görülen patoloji hipospermatogenez; negatif grupta ise en sık SCOS izlenmiştir. SCOS grubunda toplamda TESE pozitifliği %15,6, hipospermatogenezis grubunda ise %62,9 olarak bulunmuş ve bu yüzdeler yazınlarda bildirilen oranlardan daha düşük olarak bulunmuştur. Ancak histopatoloji alt tipleri arasında TESE pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Testiküler sperm ekstraksiyonu sırasında sperm bulunan olgulardan histopatolojik inceleme için tek taraftan örnek yollanırken; sperm bulunmadığı hastalarda diğer testise geçildiğinden tek taraflı patoloji spesimeni yollanan hastalarda TESE pozitifliği izleme oranı %92,6 çift taraflı patoloji spesimeni yollanan has-

talarda ise bu oran sadece %14,2 olarak bulunmuştur. Ayrıca her iki testisin patoloji sonucunun SCOS olması halinde bu oran %10,1'e düşmektedir. Mevcut bilgilerimize göre bu zamana kadar tek taraflı ve çift taraflı yapılan incelemelerde bu farklılık ortaya konmamıştır. Ancak bu önemli farklılık NOA hasta grupları içerisinde daha önceki işlemi tek taraflı olarak yapılan hastalarda, tekrarlayan sikluslar öncesinde sperm pozitifliği şansının daha fazla olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde daha önceki işlemi çift taraflı olarak yapılmış hastalar ise sperm elde etme olasılığının düşük olduğu şeklinde bilgilendirilebilir. Daha önceki biyopsileri çift taraflı olarak gönderilmiş hastalarda, özellikle her iki testis histopatolojileri SCOS olanlarda TESE başarısının ciddi şekilde düşük olduğu görülmüştür. Tüm bunların yanında, başarı şansı düşük olarak izlenen bu hastalardan elde edilen örnekler kriyoprezervasyonla saklanarak gereksiz ovarien stimülasyon işlemlerinden kaçınılmasını olanaklı hale getirilerek maliyetler düşürülebilir.

Patolojik alt gruplar arasında FSH düzeyleri ile ilgili farklılıkların yanı sıra LH düzeylerinde de anlamlı bazı farklılıklar izlenmiştir.

Sertoli Cell Only grubu ile hipospermatogenez grubu ve maturasyon arresti gruplarının karşılaştırılmasında FSH düzeyleri son iki grupta SCOS grubuna göre anlamlı derecede daha düşük izlenmiş, hipospermatogenez grubunda ise FSH düzeyi normal sınırlar içerisinde izlenmiştir. Aynı bulgular, yazınlarda daha önce gruplar arasında farklılık saptanmamış olan LH düzeyleri için de izlenmiştir.^[20,21] Bizim çalışmamızda LH düzeyleri hem TESE negatif ve pozitif hastalar arasında farklılık göstermekte hem de patolojik alt gruplar içerisinde anlamlı farklılıklar göstermiş olarak bulundu. Bu bulgular, LH düzeylerinin NOA hasta gruplarının kendi içinde değerlendirmesinde patolojik alt gruplara göre farklılıklar sergilediğinin aydınlatılmasına yönelik yeni çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Buna ek olarak tubuler skleroz grubu ile maturasyon arresti grubu karşılaştırıldığında FSH ve LH düzeylerinin yanı sıra testis hacimlerinde de tubuler skleroz grubunda belirgin olarak daha düşük olacak şekilde farklılıklar saptanmıştır. Tubuler sklerozlu hasta grubunda FSH ve LH'nin çok yüksek ve testis hacimlerinin düşük izlenmesinin nedeni bu patolojik bulguyla karakterize son dönem testis gelişimidir. Bu hasta grubumuzdaki 6 olgunun 2 tanesinde mozaik olmayan Klinefelter Sendromu tespit edilmiş ve bu hastaların TESE sonuçları negatif gelmiştir.

Tübüler skleroz grubunda diğer gruplara oranla daha belirgin olarak gözlenen LH yükselmesi ve testis hacmi düşüklüğü, klinik göstergelerin de bulunduğu bir hastada böyle bir patoloji sonucunu öngörebilse de; yazınlarda belirtilen TESE pozitifliği nedeniyle bunun pratikte bir yararının olmadığı görülmektedir.

Hastaların demografik verilerinin değerlendirilmesinde hastaların yaş, korunmasız cinsel ilişki süresi ve puberteye giriş yaşla-

rının TESE negatif ve pozitif gruplar arasında istatistiksel olarak benzer olduğu izlenmesine rağmen hasta yaşı ve korunmasız cinsel ilişki süresi fazla olan hastalarda daha az oranlarda başarılı sonuçlar elde edilmesi dikkat çekmiştir. Bu nedenle ilerleyen yaşla birlikte testiküler kanlanmayı etkileyebilecek ek hastalıkların ortaya çıkışı ve germ hücre kaybı artacağından infertil çiftlerin uygun zamanda tedavilerinin başlatılması akılcı olacaktır.

Hastalar infertilite durumunu etkileyebilecek varikozel, kabakulak orşiti, travma ya da torsiyon öyküsü gibi ek hastalıklar yönünden incelendiğinde ise ek hastalığı olmayan grupta izlenen FSH-testis hacmi ters korelasyonuna ek hastalığı olan grupta rastlanmamıştır. Bu farklılık, ölçümde kullanılan orkidometre yönteminin bu hasta grubundaki uygunsuzluğundan kaynaklanıyor olabilir. Ultrasonografinin kullanılması bu hasta grubunda daha doğru sonuçlar alınmasını sağlayabilir. NOA hastalarının tümünde ultrasonografi ile testis hacminin hesaplanması ve bu işlem sırasında bir renkli doppler ultrasonografi yardımı ile yapılabilecek bir sonografik haritalama daha iyi kanlanan bölgeler tespit edilebilir. Bu yöntemin TESE sonuçlarını iyileştirdiği, daha önce yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.^[22]

İnfertilite nedeni ile kliniğimize başvuran ve NOA tanısı konulan 125 hastanın 118'inde karyotip analizi ve Y kromozom mikrodelsiyonları çalışıldı. 2 hastada mozaik olmayan Klinefelter Sendromu tespit edildi. Geniş serilerde bu hastalarda sperm elde etme oranları %40-48 olarak bildirilmektedir.^[23-25] Okada ve ark.^[26] yaptığı geniş serili bir çalışmada, TESE sonuçlarına etki eden tek parametrenin yaş olduğu gösterilmiştir. Başarısız TESE girişimlerdeki yaş ortalaması 38 (28-43), başarılı girişimlerde ise 31 (25-40) olarak bulunmuştur. Nitekim takibimizdeki 2 hastadan bir tanesi 38, diğeri ise 42 yaşında idi. Bu veriler eşliğinde Klinefelter Sendromunda Germ hücre eksilmesinin yaşla beraber hızlı şekilde devam ettiği bilgisi doğrulanmaktadır.^[18,27] Bunun dışında 3 hastada otozomal translokasyonlara rastlanmıştır. Karyotipik bozuklukları olan hastalar, başvuran NOA olgularının %4,2'sini oluşturmuştur. Karyotip bozukluğu olan hiçbir hastamızda başarılı sperm eldesi sağlanamamıştır.

Olguların %12,7'sinde Y kromozom mikrodelsiyonları tespit ettik. Yazınlarda bu oranlar %8-18 arasında değişmektedir.^[28-32] Normal Y kromozomu yapısı dışında en sık olarak 8 olguda (%6,7) AZFc gen delesiyonu izlenmiştir. 5 olguda AZFb, 1 olguda AZFa ve 1 olguda ise AZFb+AZFc gen delesiyonları tespit edilmiştir. TESE sonuçları açısından en iyi grubun AZFc grubu olduğu bilinmektedir.^[33] Bu bilgilerle uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da AZFc delesiyonu olan 6 hastanın 2'sinde (%33,3) TESE ile sperm eldesi sağlanmıştır. AZFa ve AZFb bölgelerinin tam delesiyonlarında sperm eldesinin çok düşük olasılık olduğu bilinmektedir. Başka bir 10 yıllık serinin incelemesinde tüm Y kromozom mikrodelsiyonları içerisinde AZFc delesiyonlarına %66 oranında rastlanmıştır.^[34] Bizim çalışma-

mızda 15 hastanın 8'inde (%53,3) AZFc delesyonu bulunmuş; AZFa ve AZFb+AZFc gen delesyonları olan hastalarda sperm eldesi sağlanamamıştır. Literatürde henüz tam AZFb delesyonu olan olgularda başarılı sperm eldesi bildirilmemiştir. Ancak parsiyel AZFb delesyonlarında sperm elde edildiğine dair veriler bulunmakla birlikte infertilite nedeniyle başvuran hastaların ejakülatlarında da sperme rastlanabilmektedir. Ayrıca AZFb gen delesyonu olan bir babadan spontan gebelikle doğan 3 erkek çocukta da bu delesyona rastlanmıştır; çocuklardan bir tanesinde delesyon tam, diğerlerinde ise parsiyel olarak izlenmiştir.^[33-35] Bizim çalışmamızda da AZFb gen delesyonu olan 5 hastanın 1'inde AZFb (RBM1) parsiyel delesyonuna rastlanılmıştır. Tüm bulgular eşliğinde AZFb delesyonu olan hastalarda bunun parsiyel ya da tam olması prognostik açıdan farklılık taşımaktadır. Zira tam delesyonu olan olgular için bugüne kadar başarılı sperm eldesi sağlanamamıştır. Yine parsiyel delesyonlarda da bu oran oldukça düşük olabilir. Bu nedenle AZFb gen delesyonunun tam olması durumunda Brandell ve ark.^[31] AZFb gen delesyonunu prediktif bulmaları bilgisi desteklenebilir. Tüm bunların yanında Y kromozom mikrodelesyonu olan hastalar klinik ve fenotipik yönden incelenmiş, hastaların serum FSH düzeyleri ve testis hacimleri incelenmiş, patoloji sonuçları değerlendirilmiştir. Yq delesyonu olan ve olmayan hastalar arasında FSH, LH, testosteron ve testis hacmi yönünden fark bulunmamıştır.^[34] Ancak alt gruplar arasında AZFb gen delesyonunda diğer gruplara oranla anlamlı derecede daha düşük olarak bildirdikleri FSH düzeyleri bizim çalışmamızdaki verilerle uyumlu değildir. Ancak her iki testis biyopsisi tübül skleroz olarak yorumlanan AZFb grubundaki bir hastamızda FSH ve LH düzeylerinin sırasıyla 3,3 ve 5,3 mIU/mL olarak, diğer tübül skleroz sonuçlu hastalara göre oldukça düşük bulunmasını da ileri araştırma gereken bir konu olarak düşünülebilir. Bu hastalarda testis hacimlerinin 5 cc'den 20 cc'ye kadar farklılıklar göstermesi ve sonuçların testis hacimleri ve FSH'dan bağımsız olması da NOA'nin ileri incelemelerinde genetiğin atlanmaması gereken bir konu olduğunu göstermektedir.

Non-obstrüktif azoospermi olgularında %50-66 oranlarında izlenen AZFc haricinde kalan olgularda sperm elde etme başarısı yok denecek kadar azdır.^[36] Tüm bunlara ek olarak, çiftlere TESE-ICSI başarısının oldukça düşük olduğu ve bu bozukluğun doğacak erkek çocuklarda da görüleceği doğru şekilde anlatıldığında göre işlemde vazgeçme oranı %20'ye kadar çıkabilmektedir.^[37,38] Bu veriler ışığında ülkemizde çiftlerin genetik danışmanlıkla birlikte klinik özellikleri iyi değerlendirildiğinde, maliyeti çok yüksek olan TESE-ICSI işlemlerinden ya da başarısızlık halinde tekrarı düşünülen bu işlemlerden kaçınılabılır.

Yaptığımız çalışma, incelenen parametrelerin hiçbirinin sperm elde etmede kesin belirteç olmadığını ancak önemli ipuçları verebileceğini göstermiştir. Tekrarlayan sikluslar öncesinde klinisyenlere maliyet-fayda yönünden hastaların aydınlatılmasına yönelik önemli veriler de kazandırabileceğini göstermiştir.

Daha önceki TESE işlemi bilateral olarak yapılan hastalarda TESE başarısı bahsettiğimiz üzere oldukça düşük olduğundan (%14,2), tekrar yapılacak olan TESE-ICSI işlemi öncesinde hastalara bu oranın verilmesi gereksiz maliyetlerin azaltılması ya da kriyoprezervasyon yapılarak gereksiz ovariyen stimülasyondan kaçınılması konusunda yararlı bir bilgi olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda FSH düzeyi 60 mIU/mL olan bir hastada başarılı sperm eldesi sağlanmıştır. Bu nedenle hastalar FSH düzeylerine bakılarak kesin bir yargıyla bilgilendirilmemelidir. Ancak çalışmamızda 20-30 mIU/mL oranında TESE başarımlarımız sadece %5,6 olarak bulunduğu için, bu konuda tedavilerin genellikle maliyet açısından zor karşılandığı hesap edilerek oldukça aydınlatıcı bir bilgi verilmelidir.

Non-obstrüktif azoospermi hasta grubu ile ilgili yapılan çalışmalarda bugüne kadar LH ile ilgili olarak genellikle istatistiksel olarak önemsiz veriler elde edilmiştir. Ancak bizim bulgularımıza göre LH, hem TESE pozitif ve negatif hastalar arasında farklılık göstermiş, hem de daha önemli olarak, histopatolojik alt gruplar arasında farklılık göstermiş şekilde bulunmuştur. Histopatolojik alt gruplar arasında izlenen bu farklılık sayesinde, klinisyenler TESE işlemi öncesinde varsa mevcut testis biyopsisi sonuçlarını daha iyi değerlendirip, örneğin LH düzeyinin farklılıklarına göre miks tip histopatoloji varlığından şüphelenilerek çoklu biyopsi ile testis haritalaması ya da dopler ultrasonografi ile testis haritalaması yöntemi kullanarak daha iyi sonuçlar elde edebilirler.

Fertiliteyi etkileyebilecek ek hastalık ve geçirilmiş cerrahi gibi durumlarda hastaların hormon profilleri, patoloji sonuçları ve testis hacimleri daha dikkatli değerlendirilmelidir. NOA hasta grubunun genel özelliklerinden kabul edilen FSH-testis hacmi ters orantısına bu hasta grubunda rastlanılmamıştır. Bu hastalarda orkidometre ile yapılan testis hacmi ölçümlerinden ziyade, daha objektif bir yöntem olan renkli dopler USG'nin kullanılması ile hem daha doğru hacim ölçümü hem de daha iyi kanlanan bölgeleri seçebilme şansı sayesinde TESE başarısı artabilir.

Hemen hiç başarılı sperm eldesi sağlanamayan AZFa ve AZFb delesyonu olan hastalarda hormon profilleri, testis hacimleri ve daha önemlisi en doğru prognostik belirteç olarak kabul edilen testis histolojileri, diğer NOA'li hastalardan belirgin fark göstermemektedir. Bu grup hastalara TESE başarısının hemen hiç olmadığı ve çocuklara kalıtımla aktarılabilen bu bozukluk tüm ayrıntıları ile anlatılarak maliyeti yüksek işlemler ve tekrarlarından kaçınılabılır.

Sonuç olarak, NOA hasta gruplarında incelenen parametrelerden hiçbirisi sperm elde etmede bir kesinlik sağlayamamıştır. Ancak önceki işlemin bilateral gerçekleşmiş olması, yüksek FSH düzeyleri, AZFa ve AZFb delesyonları gibi klinik durumlarda bu

hastalara düşük başarı oranları ve kalıtım riski konusunda ayrıntılı bilgi verilmesi halinde, hastaların işlemde vazgeçmesi ya da gereksiz ovaryen hiperstimülasyonlardan kaçınılması yoluyla işlem ve kullanılan ilaçların maliyetlerinde azalma sağlanması mümkün olabilir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Gazi University School of Medicine.

Informed Consent: Informed consent forms could not be obtained due to the lack of the common usage of these forms between 2002-2007.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ç.G., T.A.; Design -Ç.G., T.A.; Supervision - T.A., L.T.; Resources - Ç.G., L.T., T.A.; Materials - L.T.; Data Collection and/or Processing - Ç.G., L.T.; Analysis and/or Interpretation - Ç.G., T.A., L.T.; Literature Search - Ç.G.; Writing Manuscript - Ç.G., T.A.; Critical Review - Ç.G., L.T., T.A.; Other - Ç.G., T.A., L.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: 2002-2007 yılları arasında yazılı onam formlarının klinik kullanımları yaygın olmadığından dolayı hastalardan bu formlar alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ç.G., T.A.; Tasarım -Ç.G., T.A.; Denetleme - T.A., L.T.; Kaynaklar - Ç.G., L.T., T.A.; Malzemeler - L.T.; Veri Toplanması ve/veya - Ç.G., L.T.; Analiz ve/veya Yorum - Ç.G., T.A., L.T.; Literatür Taraması - Ç.G.; Yazıyı Yazan - Ç.G., T.A.; Eleştirel İnceleme - Ç.G., L.T., T.A.; Diğer - Ç.G., T.A., L.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Dubin L, Amelar RD. Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971;22:469-74. [CrossRef]
- Palermo GD, Schlegel PN, Hariprasad JJ, Ergün B, Mielnik A, Zaninovic N, et al. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Humn Reprod* 1999;14:741-8. [CrossRef]
- Turek PJ, Givens CR, Schriock ED, Meng MV, Pedersen RA, Conaghan J. Testis sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection guided by prior fine needle aspiration mapping in the non-obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 1999;71:522-5. [CrossRef]
- Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997;12:1688-92. [CrossRef]
- Bohring C, Schroeder-Printzen I, Weidner W, Krause W. Serum levels of inhibin B and follicle-stimulating hormone may predict successful sperm retrieval in men with azoospermia who are undergoing testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2002;78:1195-8. [CrossRef]
- Goulis DG, Polychronou P, Mikos T, Grimbizis G, Gerou S, Pavlidou V, et al. Serum inhibin-B and follicle stimulating hormone as predictors of the presence of sperm in testicular fine needle aspirate in men with azoospermia. *Hormones (Athens)* 2008;7:140-7.
- Nagata Y, Fujita K, Banzai J, Kojima Y, Kasima K, Suzuki M, et al. Seminal plasma inhibin-B level is a useful predictor of the success of conventional testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:384-8. [CrossRef]
- Chen SC, Hsieh JT, Yu HJ, Chang HC. Appropriate cut-off value for follicle-stimulating hormone in azoospermia to predict spermatogenesis. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:108. [CrossRef]
- Tunc L, Kirac M, Gurocak S, Yucel A, Kupeli B, Alkibay T, et al. Can serum Inhibin B and FSH levels, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia? *Int Urol Nephrol* 2006;38:629-35.
- Carpi A, Sabanegh E, Mechanick J. Controversies in the management of nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2009;91:963-70. [CrossRef]
- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
- Schlegel PN. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. In Werthman PE (eds): *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. W.B Saunders company 1999;10:539-55.
- Su LM, Palermo GD, Goldstein M. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection: Preoperative histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol* 1999;161:112-30. [CrossRef]
- Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, et al. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 1997;12:80-6.
- Ishikawa T, Fujioka H, Fujisawa M. Clinical and hormonal findings in testicular maturation arrest. *BJU Int* 2004;94:1314-6. [CrossRef]
- de Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:787-93. [CrossRef]
- Schwarzer JU, Fiedler K, Hertwig Iv, Krüsmann G, Würfel W, Mühlen B, et al. Male factors determining the outcome of intracy-

- toplasmic sperm injection with epididymal and testicular spermatozoa. *Andrologia* 2003;35:220-6. [[CrossRef](#)]
18. Sigman M, Jarow JP. Male infertility. *Cambell's Urology* 10th ed, section VI, 2012: 627-58.
 19. Tournaye H, Liu J, Nagy PZ. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1996;11:127-30. [[CrossRef](#)]
 20. Bar-On E, Weiss DB, Gottschalk-Sabag S, Zukerman Z. The relationship between plasma levels of gonadotropins, androgens, and prolactin in azoospermic men with testicular spermatogenic arrest pattern. *Fertil Steril* 1995;64:1043-5. [[CrossRef](#)]
 21. Ezeh UIO, Moore HD, Cooke ID. Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in men with azoospermia due to primary gonadal failure. *Hum Reprod* 1998;11:3066-74. [[CrossRef](#)]
 22. Tunç L, Alkibay T, Küpeli B, Tokgöz H, Bozkirli I, Yücel C. Power Doppler Ultrasound mapping in nonobstructive azoospermic patients prior to testicular sperm extraction. *Arch Androl* 2005;51:277-83. [[CrossRef](#)]
 23. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Bern O, Ron-El R. Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's Syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:2616-20. [[CrossRef](#)]
 24. Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, Raviv G, Barkai G, Dor J. Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's Syndrome. *Fertil Steril* 2000;74:925-9. [[CrossRef](#)]
 25. Vernaev V, Staessen C, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's Syndrome patients? *Hum Reprod* 2004;19:1135-9.
 26. Okada H, Goda K, Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I, Mio Y, et al. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2005;84:1662-4. [[CrossRef](#)]
 27. Gorddon DL, Krmptotic E, Thomas W, Gandy HM, Paulsen CA. Pathologic testicular findings in Klinefelter's Syndrome. 47,XXY vs 46,XY-47,XXY. *Arch Intern Med* 1972;130:726-9. [[CrossRef](#)]
 28. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996;5:933-43. [[CrossRef](#)]
 29. Reijo R, Alagappan R, Patrizio P, Page DC. Severe oligospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet* 1996;347:1290-3. [[CrossRef](#)]
 30. Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nature Gen* 1995;10:383-93. [[CrossRef](#)]
 31. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye Zi Veeck LL, Palermo GD, Schlegel PN. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod* 1998;13:2812-5. [[CrossRef](#)]
 32. Martinez MC, Bernabe MJ, Gomez E, Ballesteros A, Landeras J, Glover G, et al. Screening for AZF deletion in a large series of severely impaired spermatogenesis patients. *J Androl* 2000;21:651-5.
 33. Choi JM, Chung P, Veeck L, Mielnik A, Palermo GD, Schlegel PN. AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2004;81:337-41. [[CrossRef](#)]
 34. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:762-70. [[CrossRef](#)]
 35. Samli H, Murat Samli M, Solak M. Natural transmission of AZFb Y-chromosomal microdeletion from father to his three sons. *Arch Androl* 2006;52:423-6. [[CrossRef](#)]
 36. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Prognostic value of Y deletion analysis. *Hum Reprod* 2001;16:1543-7. [[CrossRef](#)]
 37. Nap AW, Van Golde RJ, Tuerlings JH, De Sutter P, Pieters MH, Giltay JC, et al. Reproductive decisions of men with microdeletions of the Y chromosome: the role of genetic counselling. *Hum Reprod* 1999;14:2166-9. [[CrossRef](#)]
 38. Rucker GB, Mielnik A, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Pre-operative screening for genetic abnormalities in men with non-obstructive azoospermia before testicular sperm extraction. *J Urol* 1998;160:2068-71. [[CrossRef](#)]