



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ

Cilt : 12, Sayı : 3, 409-419 1986

## INFERTİLİTE VAKALARINDA TESTİS BİOPSİLERİNİN KLİNİK VE PATOLOJİK YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

### THE CLINICAL AND PATHOLOGICAL EVALUATION OF TESTICULAR BIOPSIES IN INFERTILE CASES

TUNÇ, M.      TELLALLOĞLU, S.      UYSAL, V.      AKINCI, M.  
ARAS, N. (\*)

Testis biopsisinin, erkek infertilitesinde tanı açısından ayrı bir yeri vardır. Infertilite şikâyeti ile bir kliniğe başvuran hastalardan geniş kapsamlı bir anamnez alınması, fizik muayenelerinin yapılması ve spermiogram istenmesi bütün üroloji kliniklerinde rutine girmiş işlemlerdir (1, 2, 3, 4).

Spermiogram da azospermi veya ağır oligospermi bulgusu saptandığında testis biopsisi endikasyonu doğar.

1 cc'de 10 milyon veya daha az spermatozoon bulunması halinde ve azospermi de histopatolojik bulgu çoğunlukla maturasyon arresti olarak saptanmaktadır (1, 4, 6, 7). Maturasyon arrestinin spermatogenezisin hangi safhasında olduğunun bilinmesi, hastaların LH, FSH testosteron değerleriyle beraber tedaviyi yönlendirmede prognozu belirlemede önemli parametre olarak kabul edilir (1, 2).

Primer spermatosit düzeyinde maturasyon arresti muhtemelen tedavisi güç infertilitenin kanıtıdır. Spermatit düzeyinde maturasyon arresti, ribaund tedavisinin etkili olabildiği histolojik testiküler infertilite bulgusudur. Spermatogenesisin tüm safhalarının görüldüğü ancak mevcut germinal hücrelerin sayısının yeterli düzeyde olmadığı hiposelüler testiküler histolojik bulguda Human Korionik Gonodotropin etkili olabilir. Bu tip histolojik bulguların sıklıkla varikoselli hastalarda görüldüğü tesbit edilmiştir (1, 2, 3).

Diğer bir histopatolojik testiküler infertilite bulgusu da Sertoli Only

(\*) İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ve Patoloji Anabilim Dalı

Cell sendromudur. Germinal hücre aplasisi vardır. Tedavi ile cevap almak imkânsızdır. Bu hastaların FSH düzeyleri de çok yüksektir (8).

Peritubuler fibrosis, histopatolojik bulgu olarak çoğunlukla diğer varyasyonlarla birlikte bulunabilir. Belirgin olarak Kabakulak orşitinde, Klinefelter's Sendromunda görülür (1, 6).

Son histopatolojik tip testiküler bulgu, normalden daha çok genişlemiş tubulus lumenleri ve bu lumenler içinde tubulus duvarından ayrılmış, ortada kümeler yapmış, spermatogenezinin tüm safhalarının tesbit edildiği obstrüktif tip sterilite bulgusudur (1, 6, 7).

Son zamanlarda azospermili veya ağır oligospermili hastalarda spermioqramla birlikte kan FSH, LH, testosteron, prolaktin değerlerine bakılması infertilite kliniklerinde gelenekselleşmiştir.

Özellikle FSH değerinin normalin iki misli yükseklikte bulunduğu hastalarda primer testiküler yetersizliğin var olduğu ve nedenle bu hastalara testis biopsisi yapılmasının gerekmediği vurgulanmaktadır (1, 4, 5, 6, 7, 8).

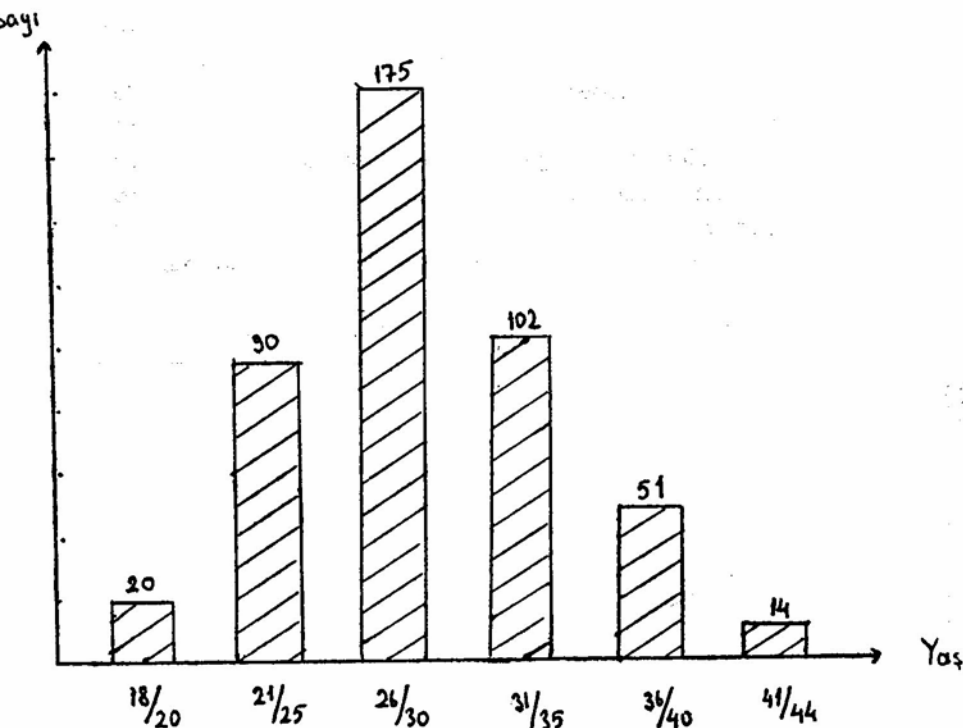
İnfertilite testis biopsisinin yaygın olarak kullanılması ve bu konuda gelişmelere rağmen halen klinikte patoloji arasında yorum farklılıkları devam etmektedir. Bu klinikte tedavinin yönlendirilmesini ve prognoz tayinini zorlaştırmaktadır. Bütün bunlar gözönüne alınarak 1978'den bu yana polikliniğimize başvuran infertiliteden şikâyetçi hastalardan 452'sine yapılmış, testis biopsileri retrospektif olarak tekrar taranmış ve sonuçları gözden geçirilmiştir.

### **MATERYAL - METOD VE BULGULAR**

Testis biopsisi endikasyonu olan hastalarımıza, ameliyathane şartlarında, önce genital bölgenin cerrahi temizliği yapılmış, daha sonra biopsi yapılacak testisin pedikülü civarına lokal anestezi bir madde (Citanest % 2) 5 ilâ 10 cc verilerek lokal anestezi uygulanmış daha sonra scrotum duvarına, rafeye paralel 1x1 cm'lik bir ensizyon yapılmış, katlar açılarak T. Albuginea'ya varılmıştır. T. Albuginea'ya yapılan 0,0x0,5 cm'lik bir ensizyonu takiben görünen testis dokusundan 0,5x0,5 cm'lik bir parça alınmıştır. T. Albuginea primer diğer katlar usulüne uygun scrotum cildi katküt ile kapatılmıştır. Alınan materyal Bouin's solüsyonun içinde patolojide gönderilmiştir. 452 hastanın 41'ine testis biopsisi bilateral yapılmıştır.

Obstrüktif sterilite şüphesi olan, bir testisi normal yapı ve kıvamda, diğer testisi küçük veya hipoplazik olan veya bir tarafından epididimit geçirmiş olan hastalara bilateral testis biopsisi yapılmıştır (6).

452 hastanın yaş durumları (Grafik I)'de görüldüğü gibidir. 1978'den bu yana kliniğimizde yapılan testis biopsilerinin yıllara göre dağılımı (Grafik II)'de görüldüğü gibidir. Tablodan da anlaşılacağı gibi son iki sene içinde testis biopsilerinin sayısı diğer senelere göre oldukça azalmıştır.



452 testis biopsisi yapılan hastanın 289'unun biopsi öncesi FSH, LH, Testosteron, Prolaktin değerlerine bakılmıştır.

452 hastanın 204'ünün spermiogram değeri azospermik bulunmuş, 248'inin de oligospermik olduğu saptanmıştır. Bunların 157'sinin spermiogramında 1 cc'de 10 milyondan az sperm olduğu görülmüştür (Tablo I).

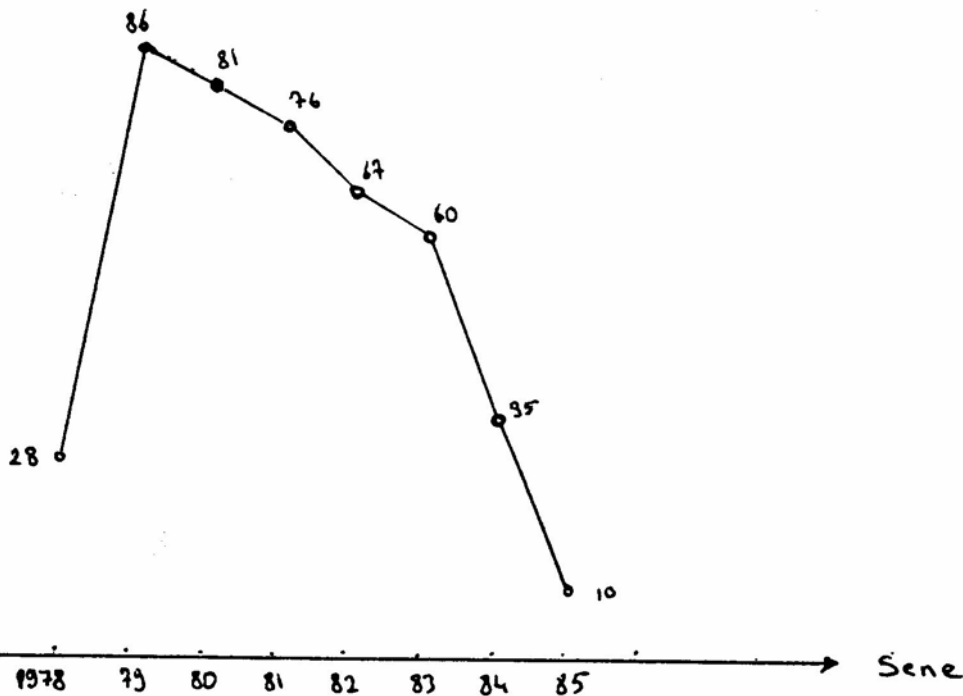
**TABLO : I**

|                                                  |     |
|--------------------------------------------------|-----|
| Azospermili hasta sayısı .....                   | 204 |
| Ağır oligospermi (1 cc'de 10 milyondan az) ..... | 157 |
| Oligospermi .....                                | 91  |

Hastalarımızın testis biopsilerinin ilk histopatolojik sonuçlarına ait bulgular Tablo II'de görüldüğü gibiydi.

TABLO : II

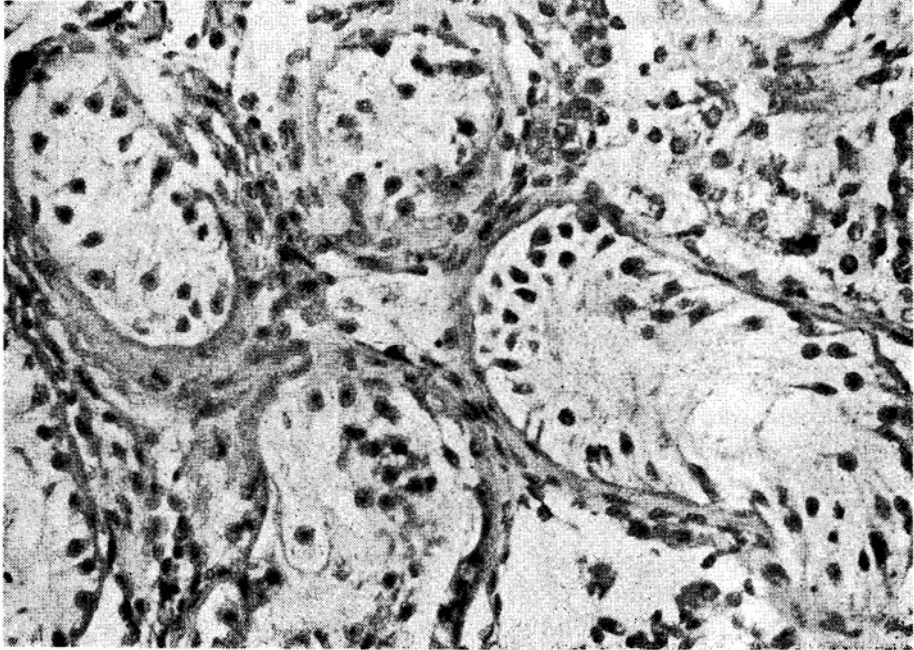
|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Değişik düzeylerde maturasyon arresti .....                                                                             | 53 |
| Değişik düzeylerde hafif derecede maturasyon durgunluğu, Hafif peritubuler fibrosis .....                               | 41 |
| Tubuluslarda Şekil ve çap değişiklikleri, obstruktif tip germ hücre deskuamasyonu, hafif spermatogenes durgunluğu ..... | 22 |
| Tubuluslarda şekil ve çap değişikliği, değişik düzeylerde spermatogenes durgunluğu .....                                | 73 |
| Germ hücre aplasisi .....                                                                                               | 51 |
| Peritubuler fibrosis, germ hücre hipoplasisi .....                                                                      | 23 |
| Spermatit düzeyinde maturasyon arresti .....                                                                            | 66 |
| Spermatosit düzeyinde maturasyon arresti .....                                                                          | 38 |
| Spermatogenes yokluğu, sertoli hücre proliferasyonu, Leydig hücre hiperplasisi .....                                    | 20 |
| Spermatogonium düzeyinde maturasyon aresti .....                                                                        | 20 |



Bunların içinde Sertoli hücre proliferasyonu, Leydig hücre hiperplazisi bulunan 45 biopsi ve Germinal Aplasi bulunan 51, Peritubuler Fibrosis, Germinal hücre hipoplazisi bulunan 23, Spermatogenes yokluğu, Sertoli hücre proliferasyonu, Leydig hücre hiperplazisi bulunan 20 testis biopsisinde preparatlar tekrar incelendiğinde bu grupların histopatolojik olarak birbirlerine çok benzedikleri görüldü. Bu toplam 139 testis biopsisi Germinal Aplasi, Sertoli Only Cell sendrom olarak tek grupta değerlendirildi (Resim 1).

Retrospektif olarak bakıldığında 139 hastanın 54'ünün FSH, LH, Testosteron, Prolaktin düzeylerinin saptanmış olduğu görüldü. 54 hastanın 45'inde FSH değerleri normalin çok üstündeydi. 8 hastada hormon değerleri normal bulundu. Bir hastada prolaktin seviyesi yüksekti (Tablo III).

Değişik düzeylerde maturasyon arresti olan 53 testis biopsisinin, değişik düzeylerde hafif derecede spermatogenez durgunluğu, hafif peritubuler fibrosis bulunan 41 testis biopsisinin tubuluslarda şekil ve çap değişiklikleri, değişik düzeylerde spermatogenez durgunluğu olan 73 testis biopsisi tekrar gözden geçirildiğinde çok daha farklı sonuçlar elde edildi.



Resim 1 : Germinal aplazi gösteren seminifer tubuluslarda lumene doğru uzantılar oluşturan sertoli hücreleri, tubulus bazal laminalarında kalınlaşma, peritubuler fibrosis ve interstisyumda küçük Leydig hücre toplulukları (Hematoksilen + Eosin X 310)

TABLO : III  
SERTOLI-ONLY CELL SENDROMLU 139 HASTANIN  
HORMON DEĞERLERİ

|             | Normal | Yüksek |
|-------------|--------|--------|
| FSH         | 8      | 45     |
| LH          | 8      | —      |
| Testosteron | 8      | —      |
| Prolaktin   | 8      | 1      |

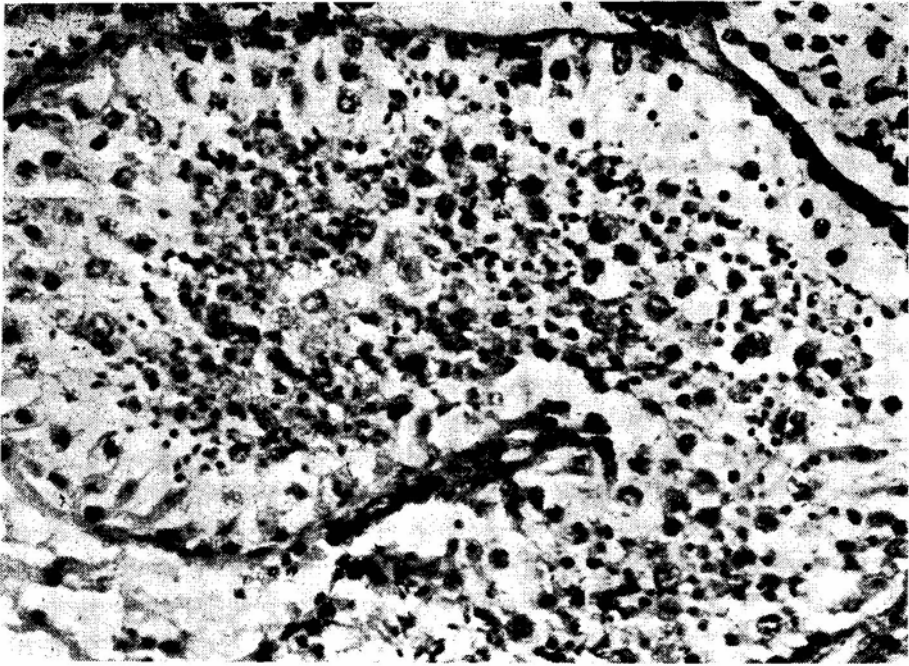
Tubuluslarda şekil ve çap değişikliği, değişik düzeylerde spermatogenes durgunluğu olan 73 testis biopsisinde retrospektif araştırma sonucu tubulus çaplarının nasıl bir değişikliğe uğramış olduğunun açık şekilde belirtilmediği görüldü. Bu preparatlar yeniden incelendiğinde, 18'inde tubulus lumeninde aşırı genişleme ve değişik tubuluslarda spermatogenesi- sin tüm safhalarının var olduğu görülmüş, lumen boşluğunda obstrüktif tip germinal hücre kümeleri tesbit edilmiş tubulusların çapının normalden daha geniş olduğu saptanmıştır. Bu hastalar obstrüktif tip sterilite grubu içine alınmışlardır (Resim 2).

Yine bu gruptaki 22 hastada ise yeniden tetkik sonucu normal sınırlar içinde tubulus yapıları ve bu tubulus yapıları içinde spermatogenesinin tüm safhalarının bulunduğu, ancak germinal hücrelerin sayılarının yetersiz olduğu saptanmıştır. Bu hastalar hipospermatogenes grubu içine alınmıştır (Resim 3). 38 hastada daha değişik bir histopatolojik bulgu ile karşılaşmıştır. Tubulus duvarı deforme, tubulus lumeni içinde ortaya doğru atılmış, gelişme göstermeyen germinal hücre kümeleri ve peritubuler fibrosis bulguları içermekteydi. 33 biopsinin 16 tanesi spermatogonium, 9 tanesi spermatit, 8 tanesi spermatosit düzeyinde maturasyon arresti olarak kabul edildi.

Maturasyon arresti olan 53 hasta ve değişik düzeyde hafif derecede spermatogenes durgunluğu, peritubuler fibrosisi olan 41 biopsinin histopatolojik preparatları tekrar incelendiğinde bu iki grubun Hipospermatogenese uyduğu görülmüştür (Resim 3).

Bu grup hastaların 7'sinde Testosteron, 4'ünde Prolaktin düzeyleri oldukça yüksek bulunmuştur (Tablo IV).

38 testis biopsisinde spermatosit düzeyinde maturasyon arresti, peritubuler fibrosis bulgusunda, 66 testis biopsisinde spermatit düzeyinde maturasyon arresti bulgusunda yeniden tetkik sonucu herhangi bir histopatolojik değişiklik olmamıştır (Tablo IV, V).



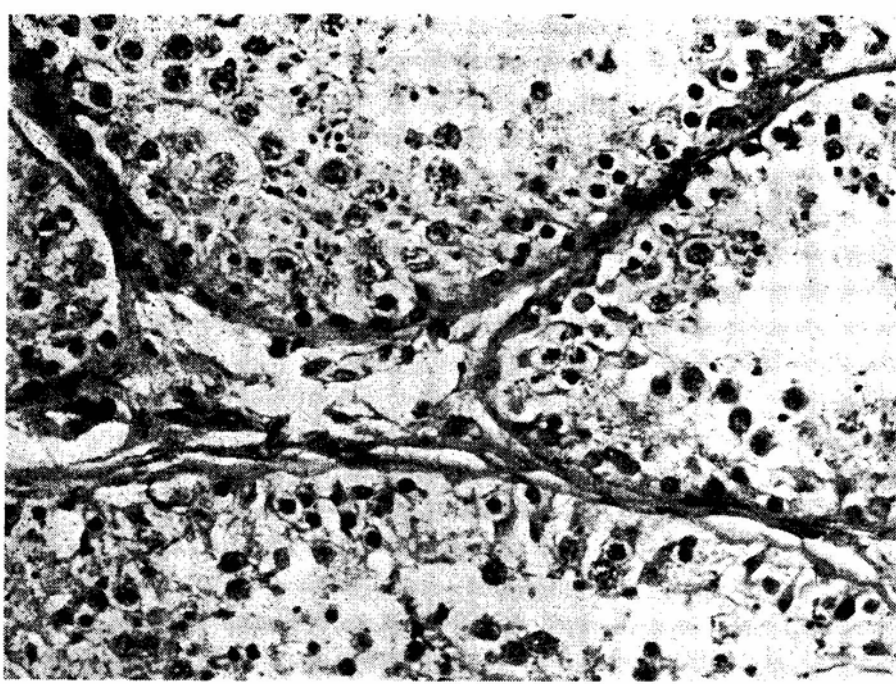
Resim 2 : Seminifer tubulus lumenlerinde olgun hücrelerin ön planda olduğu, az miktarda değişik düzeyde germinal hücre içeren ve obstrüksiyon belirtisi olan hücre toplulukları (Hematoksilen + Eosin  $\times$  500)

20 testis biopsisinde spermatogonium seviyesinde maturasyon arresti tesbit edilmiş, bu grup hastaların yeniden değerlendirilmesi sonucu 3 hastanın Sertoli-Only Cell sendromu oldukları anlaşılmıştır. Bu hastaların FSH değerlerine bakıldığında, histopatoloji ile uyum gösteren düzeyde çok yüksek seviyelerde oldukları görülmüştür. 11 biopside spermatit düzeyinde maturasyon arresti saptanmıştır (Tablo V).

Bu grup hastaların hormon değerleri ve spermiogramları retrospektif olarak araştırıldığında FSH, LH, Prolaktin ve Testosteron düzeyleri normal, spermiogramları azospermik bulunmuştur.

### SONUÇ

Bu retrospektif araştırma sonucunda daha önce Tablo II'de görülen tam 11 değişik testiküler histopatolojik infertilite bulgusu 4 ana histopatolojik infertilite bulgusu haline indirgenmiştir. Bu dört tip Tablo VI'da gösterildiği gibidir.



Resim 3 : Hipospermatogenez vakasında seminifer tubulus lumenlerinde olgun hücrelerin ve diğer germinal hücrelerin normale göre daha az sayıda oluşu (Hematoksilen + Eosin  $\times$  500)

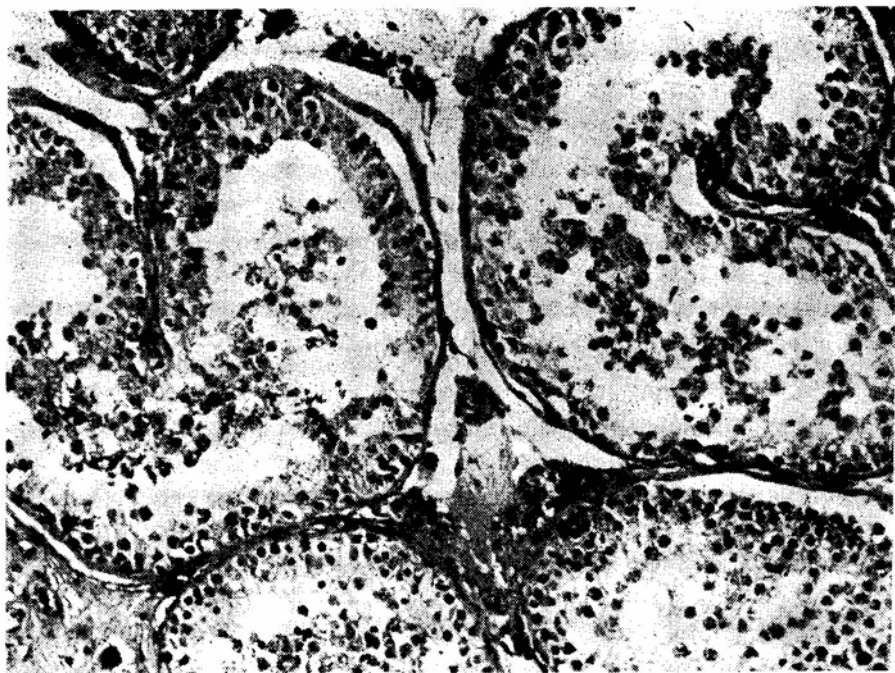
TABLO : IV  
HİPOSPERMATOGENEZ'İ OLAN HASTALARIN  
HORMON DEĞERLERİ

|             |                 |
|-------------|-----------------|
| FSH         | Hepsinde Normal |
| LH          | Hepsinde Normal |
| Testosteron | 7'sinde Yüksek  |
| Prolaktin   | 4'ünde Yüksek   |

TABLO : V  
20 SPERMATOGONİUM DÜZEYİNDE MATURASYON ARRESTİ  
OLAN HASTALARIN II. HİSTOPATOLOJİK TEKNİK SONUÇLARI

|                               |    |           |        |
|-------------------------------|----|-----------|--------|
| Sertoli-Only Cell             | 3  | Azospermi | Yüksek |
| Spermatozoid düzeyinde arrest | 11 | Azospermi | Normal |
| Spermatit düzeyinde arrest    | 6  | Azospermi | Normal |





Resim 4 : Spermatosit düzeyinde spermatogenes arresti gösteren normalden az sayıda germinal hücre içeren seminifer tubuluslar (Hematoksilen + Eosin  $\times$  310)

#### TABLO : VI

- 
- |                                    |
|------------------------------------|
| 1 — Sertoli-Only Cell              |
| 2 — Hipospermatogenes              |
| 3 — Maturasyon arresti             |
| a) Spermatogonium düzeyinde arrest |
| b) Spermatosit düzeyinde arrest    |
| c) Spermatit düzeyinde arrest      |
| 4 — Obstrüktif tip sterilite       |
- 

#### TARTIŞMA

1978'den bu yana kliniğimizde sterilite nedeni ile yapılmış olan testis biopsilerinin retrospektif olarak yeniden değerlendirilmesi sonucu, 11 değişik ve karmaşık histopatolojik rapor klinikte daha kolay anlaşılır ve tedaviyi yönlendirir 4 temel histopatolojik bulguya indirgenmiştir.

Sertoli-Only Cell sendrom bizim birinci temel histopatolojik bulgu-

muz olmuştur. Bu histopatolojik bulgu klinikte tedavisi imkânsız infertilite bulgusunu oluşturmaktadır. Bazı preparatlarda Sertoli-Only Cell sendrom bulgusu ile birlikte birkaç tubulusta maturasyon gösteren germ hücrelerinin bulunması tedaviyi ve prognozu değiştirmeyeceği kesindir. Bu hastalar infertilidirler.

Hipospermatogenes, ikinci temel histopatolojik infertilite bulgumuzdur. Bu tip preparatların dikkatli ve tubulusların tümünün ayrı ayrı incelenmesi gerekmektedir. Öyle sanıyoruz ki bu tip preparatların incelenmesi yeterli düzeyde yapılamayarak, maturasyon arresti tanısı kolaylıkla konulmakta, tedavi ve prognoz yanlış yönde etkilenmektedir.

Maturasyon arresti, üçüncü histopatolojik infertilite bulgumuzdur. Arrest, Spermatogonium, spermatosit, spermatit seviyelerinde olabilir. Bir preparatta, değişik tubuluslarda, değişik düzeylerde arrest görülebilir. Ancak çalışmamış sonucunda, inancımız en gelişmiş germ hücresine göre maturasyon arrestinin değerlendirilmesi gerektiğidir. Bu nedenle, bu tip preparatlar incelenirken tüm tubulusların ayrı ayrı tetkiki ve mevcut germ hücrelerinin niteliğinin çok iyi saptanması gerekmektedir. Spermatit düzeyinde spermatogenes arrestinin spermatogonium seviyesinde arrest olarak değerlendirilmesi, klinikte bu tip hastaların yanlış tedavilerine yol açar.

Maturasyon arresti ile kolayca karıştığını gördüğümüz, Obstrüktif tip histopatolojik infertilite bulgusu, bizim 4. tip temel histopatolojik bulgumuzdur. Daha önce maturasyon arresti tanısı konulan 18 preparat retrospektif incelendiğinde obstrüktif tip sterilite bulgusu olarak değerlendirilmiş, bu preparatlarda spermatogenesinin tüm safhalarının var olduğu saptanmıştır.

Bu sonuçlara bakıldığında şüphesiz ki elektron mikroskobu akla gelecektir. Ne var ki, yapılan çalışmanın eski preparatlarla ve ışık mikroskobu ile yapıldığı bir başka gerçektir. Preparatların biraz daha iyi değerlendirilmesi amaca ulaşmak için yetmektedir (6).

Patolojik değerlendirmenin yapıldığı esnada, patolog ve klinisyen bir arada olunca infertilite için primer önemi içeren noktalar daha iyi belirlenirken sekonder önem taşıyan, peritubular fibrosis, leydig hücre hipertrofisi veya hiperplasisi arka planda kalarak klinisyen için değerlendirmede sorun olmaktan çıkmaktadır.

Hastaların hormon değerleri, testiküler biopsi sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, hormon değerlerine bakılmış Sertoli-Only Cell sendromlu 57 hastanın 48'inde (% 84,1) FSH çok yüksek bulunmuştur. Bu sonuç kliniğimizde son iki senede testis biopsisi sayısında belirgin bir azalmayla kendini göstermiştir (Grafik II).

İnfertilite Vakalarında Testis Biopsilerinin Klinik ve Patolojik

Yönden Değerlendirilmesi/M. Tunc ve ark.

Genel düşüncemiz FSH değeri normalden iki misli yüksek olan hastalara testis biopsisi yapılmamasıdır (8).

## ÖZET

1978-1985 (Temmuz ayı sonuna kadar) yılları arasında kliniğimize başvuran infertilite vakalarından 452'sine testis biopsisi yapıldı. Bu vakaların spermioqram ve hormonal değerleri testis biopsisi bulguları ile birlikte değerlendirildi.

Elde edilen verilerin ışığı altında klinik ve histolojik bulgular arasında daha iyi bağlantı kurulmasına çalışıldı.

## SUMMARY

452 testicular biopsies were taken for infertile patients who attended to our out patients clinic between the years 1978-1985 (until the end of july). Spermioqrams and endocrinologic status of these patients were evaluated together with testicular biopsy results.

The aims of this study has been to point out the relation between clinical and histological findings in infertile patients.

## KAYNAKLAR

- 1 — **LA NASA, A. J. Jr.** : Office Evaluation Of The Infertile Couple. Urol. Clin. Nort. Am. 7 : 1, 121, 1980.
- 2 — **CHARNY, C. W.** : Effect Of Varicocele In Fertility. Fertil. Steril. 13 : 47, 1962.
- 3 — **DUBIN, L. and AMELAR, R. D.** : Varicolectomy As Therapy In Male Infertility. A Study Of 504 Cases. Fertil. Steril. 26 : 217.
- 4 — **PRYOR, J. P.** : Evaluation Of The Infertile Patient in «Aspect Of Male Infertility», Ed : White, R. V., Vol : 2, 186-196, Williams Wilkins Co., Baltimore 1982.
- 5 — **SKAKKEBACK, N. E.** : Spermatogenesis. in «Scientific Foundation Of Urology», Ed. Williams, D. I., 168-174, William Heinemann Medical Books Ltd. London 1976.
- 6 — **SHERINS, R. J., HOWARDS, S. S.** : Male Infertility. in «Campbell's Urology», Ed. : Harrison, H. J., Gittes, R. R., et al., W. B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, Vol : 1, 715-765, 1978.
- 7 — **WONG TING-WA et. al.** : Pathological Aspects of the Infertile Testis Urol. Clin. Hort. Am. 5 : 3, 503, 1978.
- 8 — **DE KRETZER, D. M., BURGER, H. G., et al.** : The Relationship Between Germinal Cells and Serum FFSH Levels In Males With Infertility. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38 : 787, 1974.