

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ

ANABİLİM DALI

**NON-OBSTRÜKTİF AZOSPERMİSİ OLAN
ERKEKLERDE MİKROSKOPİK
TESTİKÜLER SPERM EKSTRAKSİYONU
ÖNGÖRÜ MODELİ**

DR. SEDAT EĞRİBOYUN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ

ANABİLİM DALI

**NON-OBSTRÜKTİF AZOSPERMİSİ OLAN
ERKEKLERDE MİKROSKOPİK TESTİKÜLER SPERM
EKSTRAKSİYONU ÖNGÖRÜ MODELİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEDAT EĞRİBOYUN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Murat Sade, Prof. Dr. Adil Esen, Prof. Dr. İlhan Çelebi, Prof. Dr. Uğur Mungan, Prof. Dr. Güven Aslan, Prof. Dr. Aykut Kefi, Doç. Dr. Ömer Demir ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ozan Bozkurt'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında her aşamada büyük desteklerini gördüğüm hocalarım Prof. Dr. Aykut Kefi ve Prof. Dr. Alp Ergör'e, Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ozan Bozkurt'a ayrıca biyolog Müge Kovalı'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerini paylaşan ve yardımdan kaçınmayan; Uzm. Dr. Bilgin Öztürk, Uzm. Dr. Elnur Mammadov, Uzm. Dr. Önder Çınar, Uzm. Dr. Onur Kizer'e herşey için teşekkür ediyorum. 5 yıllık asistanlık hayatım boyunca bana kardeş eksikliğini yaşatmayan, iyi ve zor günlerimi her zaman paylaştığım dönem arkadaşlarım, dostlarım Dr. Şakir Ongün ve Dr. Volkan Şen'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık dönemim boyunca acısıyla tatlısıyla çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Serdar Çelik, Dr. Sedat Karakoç, Dr. Özgür Gürboğa, Dr. Kaan Çömez, ve Dr. Hilmi Sarı'ya; ayrıca bölümdeki görev sürelerini tamamlayıp ülkelerine dönen Dr. Heslen Zalov ve Dr. Serkan Naghiyev'e ayrıca teşekkür ederim, bundan sonraki uzmanlık eğitimlerinde başarılar dilerim. Asistanlık sürem boyunca eğitimime katkılarından dolayı poliklinik, servis ve ameliyathane hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her aşamada desteğini esirgemeyen Dr.Pınar Eroğlu'na ayrıca teşekkürlerimi sunarım

Ve en büyük teşekkürlerim bugünlere gelmemde başrol sahibi olan annem Bediha Eğriboyun ve babam Salahattin Eğriboyun'a ithafen...

Dr. Sedat Eğriboyun

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1: Erkek infertilitesi nedenleri ve ilişkili faktörler

Tablo 2: Prepubertal, pubertal ve erişkin erkeklerde testis volüm ve boyutları

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ne göre semen analizi değerleri

Tablo 4: Tanılara göre endokrinolojik laboratuvar sonuç değerleri

Tablo 5: Seks Hormon Bağlayıcı Protein düzeylerini etkileyen faktörler

Tablo 6: İdiopatik infertilite tedavisinde kullanılan ampirik medikal tedaviler

Tablo 7: Testiküler sperm ekstraksiyonu yapılan bazı hastalıklarda operasyon sonrası sperm bulunma oranları

Tablo 8: Azospermi saptanan ve kliniğimizde mikro-TESE operasyonu yapılan 237 hastanın verileri

Tablo 9: Azospermi saptanan ve kliniğimizde mikro-TESE operasyonu yapılan 237 hastanın tanımlayıcı verileri

Tablo 10: Mikro-TESE yapılan azospermik hastaların FSH düzeylerinin dağılımı

Tablo 11: Mikro-TESE yapılan azospermik hastaların testis boyutlarının dağılımı

Tablo 12: Gruplandırılmış FSH değerleri ve testis boyutları, sigara, aile öyküsü, kromozom anomalisi ve toksik maddelere maruziyet ile kurulmuş olan backward logistik regresyon modeli

Tablo 13: Puanlama sonrası sperm bulunma oranları

GRAFİK, RESİM, ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1: Hipotalamo-hipofizer-testiküler aks.

Şekil 2: Azospermi faktör (AZF) bölge ile Y kromozomu.

Şekil 3: Skrotum ve katları.

Şekil 4: Testise giren arterlerin şematik görünümü.

Resim 1: Kliniğimizde yapılan mikro-TESE operasyonundan bir görüntü, daire içerisindeki alan dilate tübüllerin bulunduğu alan, etrafında da hyalinize olmuş tübüller

Resim 2: Kliniğimizde yapılan mikro-TESE operasyonundan bir görüntü

Grafik 1: Puanlara göre sperm bulunma oranları

KISALTMALAR:

Mikro-TESE: Mikroskopik Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

FSH: Folikül Stimulan Hormon

IVF: In Vitro Fertilizasyon

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

HCG: Human Corionic Gonadotropin

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

LH: Lüteinizan Hormon

VHL: Von Hippel Lindau

HOST: Hipo Osmotik Şişme Testi

ICSI: İnter Stoplazmik Sperm İnjesiyonu

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

GH: Growth Hormon

ACTH: Adreno Kortiko Tropik Hormon

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

KS: Klinefelter Sendromu

AZF: Azospermi Faktör

SRY: Seks Belirleyici Faktör

KBVDA: Konjenital Bilateral Vas Deferens Agenezisi

ASA: Anti Sperm Antikor

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

Non-obstrüktif Azospermisi Olan Erkeklerde

Mikroskopik Testiküler Sperm Ekstraksiyonu Öngörü Modeli

Dr. Sedat Eğriboyun

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Inciraltı 35340 İzmir

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda çocuk sahibi olma arzusuyla polikliniklere başvuran ve non-obstrüktif azospermi tanısı alan hastaların tedavisinde altın standart yöntem olan mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu operasyonu öncesinde sperm eldesi için öngörü modeli hazırlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2003 – Temmuz 2011 tarihleri arasında polikliniğimize çocuk sahibi olmak arzusuyla başvuran hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalar arasından non-obstrüktif azospermi nedeniyle kliniğimizde mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE) yapılmış olan hastalar çalışmamıza dahil edildi. İnfertilite formlarımızdan hastaların anamnez bilgilerine, fizik muayene ile elde ettiğimiz testis boyutuna, laboratuvar verilerinden follikül stimulan hormon (FSH), spermiyogram verilerine ve operasyon bilgilerine ulaşıldı. Mikro-TESE operasyonunda sperm bulunabilmesini etkileyen faktörler olan hasta yaşı, infertilite süresi, inmemiş testis varlığı, toksik maddelere maruziyet, beden kitle indeksi, testis boyutu, kromozom analizi, varikozel varlığı, FSH değeri için ki-kare analizi yapıldı; anlamlı sonuçlar gelen değişkenler kullanılarak logistik regresyon modeli ve ki-kare analizi ile puan tablosu oluşturuldu ve verilen puanlara göre sperm bulma öngörülleri belirlendi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz 237 hastanın yaş ortalamaları 33 ± 5 (21-49), FSH düzeyleri ortalama $21,0 \pm 16,2$ (0,13-86,80) IU/L, büyük olan testisin boyutu ortalama $34,8 \pm 11,9$ (10-70) mm olarak saptanmıştır. Toplam yapılmış olan 237 mikro-TESE operasyonu ile 138 (%58,2) hastada sperm saptanmıştır. 138 çifte toplamda 176 in vitro fertilizasyon (IVF) siklusu uygulanmış olup 63 (%45,6) kadında gebelik gerçekleşmiş ve 44(%69,8) adet canlı doğum gerçekleşmiştir. Yaptığımız ki-kare test analizleri sonucunda FSH, testis büyüklüğü ve kromozom analiz sonuçlarının sperm bulma oranlarında anlamlı değişiklik yaptığı saptanmıştır ($p < 0,05$). Yaptığımız logistik regresyon modeli ile testis boyutları 24 mm den küçük olan hasta gruplarına 4 puan, 25 – 34 mm arasında olan hasta grubuna 3 puan, 35 – 44 mm arasında olan hasta grubuna 2 puan, 45 mm den büyük olan hasta grubuna ise 1 puan verildi. FSH düzeyi 12 ng/ml den

büyük olan hasta grubuna 3 puan, 7,6 ile 12 ng/ml arasında olan hasta grubuna 2 puan ve FSH değeri 7,6 ng/ml den küçük olan hasta grubuna ise 1 puan verilerek ki-kare analizi uygulandı. Yapılan ki-kare analizi sonucunda puanlama sistemimizden 7 puan alan hastalarda sperm saptanma oranı %27,8 iken; 4-6 puan arasında bu oran %44,8 – 66,7 ye; 3 puan ve altında alanlarda ise %75 – 90 olarak saptandı.

Sonuç: Nonobstrüktif azospermili hastaların FSH değerleri ve testis boyutları ölçülerek geliştirdiğimiz öngörü modeli uygulanması kolay ve güvenilir bir yöntemdir. Bu öngörü modelinin günlük pratikte uygulanabileceğini ve mikro-TESE öncesi hasta bilgilendirilmesi ve eşlerin olası sonuçlara hazırlanması açısından yararlı olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Nonobstrüktif azospermi, mikro-TESE, öngörü modeli, FSH, testis boyutu

Prediction Model for Microscopic Testicular Sperm Extracion in Men With Non-obstructive azospermia

Dr. Sedat Eğriboyun

Dokuz Eylül University School of Medicine Department of Urology 35340 İzmir

Objective: In our study we aimed to prepare a prediction model of microscopic testicular sperm extraction for the gold standart treatment method of patients who admitted to our clinic with non-obstructive azospermia.

Method: Data of patients were analyzed retrospectively whom referred by desire to have children admitted to our clinic between January 2003 – July 2011. The patients were selected that who underwent microscopic testicular sperm extraction due to non-obstructive azospermia. We have achived patient history, testicular size, follicle stimulating hormone (FSH), semen analyse data and operational information from the forms of infertilty which one used in our clinic. Chi-square analyse was performed with patient age, duration of infertility, undescended testes, toxic substance exposure, body mass index, testicular size, chromosome analyses, presence of a varicocele and FSH values which sperm predicting factors of micro-TESE operation; after that the scoring table was created with logistic regression and chi-square model by using significant results from these variables.

Results: We have included in our study 237 patients and the mean age 33 ± 5 (21-49), FSH levels mean 21.0 ± 16.2 (0.13 to 86.80) IU / L, the larger average size of testicles 34.8 ± 11.9 (10-70) mm respectively. Which made a total of 237 micro-TESE operation and in 138 (%58.2) patients we were determined sperm. One hundred seventy six in vitro fertilization were applied to total of 138 couples and 63 (%45.6) pregnancies and 44 (%69.8) live births occured in women respectively. As a result the chi-square analyse of FSH, testicular size and chromosome analysis results were determined to make significant changes in detection rate of sperm retrieval ($p < 0.05$). With the results of our logistic regression model; chi-square analysis was applied group of patients whom testicular size are smaller from 24 mm with the 4 points, 25 – 34 mm with the 3 points, 35 – 44 mm with the 2 points and larger than 45 mm with the 1 point, patient group who have a greater FSH level from 12 ng/ml with the 3 points, 7.6 – 12 ng/ml with the 2 points and smaller than 7.6 ng/ml with the 1 point was given. In the scoring tables from as a result of chi-square analysis; sperm retrieval rate of

patients who receiving 7 points is %27.8, between 4 – 6 points rates are %44.8 to 66.7 and the rates rise up to %75 – 90 in the patients who receives 3 points and below.

Conclusions: We have developed a reliable and easy to implementable prediction model by measuring testicular size and FSH levels of patients with non-obstructive azospermia. We think this prediction model can be applied in daily practice and useful for the inform of patients before micro-TESE procedure and to prepare for the possible consequences of couples.

Keywords: Non-obstructive azospermia, micro-TESE, predictive model, FSH, testicular size

GENEL BİLGİLER:

İnfertilite tanımı Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre “ Son 1 yıllık zaman dilimi içerisinde herhangi bir gebelikten korunma yöntemi kullanmaksızın cinsel birleşme olduğu halde spontan olarak gebelik olmaması durumu “ olarak tanımlanır (1). Normal bir çiftin bir ay içerisinde gebe kalma şansları yaklaşık olarak %25, altı ay içerisinde %75 ve bir yıl içerisinde ise %90’dır. Çiftlerin yaklaşık olarak %15 inde herhangi bir tıbbi desteğe gereksinim duymadan gebelik elde edebilmektedirler (2). Bu bilgiye dayanarak infertilite açısından değerlendirme için 12 aylık korunmasız cinsel ilişkinin beklenmesi en yaygın görüştür. Gebeliklerin çoğu ya ovulasyon gününde ya da ovülasyon gününden önceki 6 gün içerisinde bulunan cinsel ilişkilerin sonucunda meydana gelmektedir (3).

WHO’nun yaptığı bir çalışmada kadın ve erkeklerin yaklaşık eşit oranda (Kadın: %47, Erkek: %45) fonksiyonel üreme anormalliğine sahip olduğu kadınların % 16’sında over yetmezliği ve erkeklerin % 6’sında azospermi ve gibi fertilitiyi ciddi şekilde etkileyen tanılarının bulunduğu saptanmıştır (4). Genel olarak infertilitenin 1/3’ünden kadınlar, 1/3’ünden erkekler ve 1/3’ünden de her iki partner birlikte sorumlu tutulabilir (1).

İnfertiliteyle başvuran çiftlerin incelenmesinde başlangıç olarak erkek partner değerlendirilmelidir; erkeğin öncelikli olarak araştırılması kolay, ucuz ve çabuk sonuçlanabilir olduğundan avantajlıdır. Her ne kadar geçmiş zamanlarda çiftler gebe kalmayı istedikleri tarihten itibaren bir yıl geçmeden herhangi bir tetkik yapılmazken, günümüzde çiftlerin yaşları ilerledikçe basit, ucuz tetkiklerin çiftlerin başvuru esnasında yapılması öngörülmektedir. Eğer çiftlerden erkeğin özgeçmişinde çift taraflı inmemiş testis hikayesi olması, bayanın yaşının 35 den fazla olması durumunda veya çiftlerin özel istekleri durumunda evlilik süresinin bir yılı doldurması beklenmeden çiftlere infertilite açısından araştırma yapılması önerilmektedir (5).

İnfertilite nedeniyle polikliniğe başvuran hastanın değerlendirilmesindeki en önemli yaklaşım diğer tıbbi şikayetlerde de olduğu gibi hastanın detaylı bir anamnezinin alınması ile başlanmalıdır. Hikaye, fizik muayene ve basit laboratuvar testlerinin sonuçlarına bakılarak bizi daha spesifik testlere yönlendirilecek ayırıcı tanıya gidilebilir. Elimizde bir çok test bulunmasına karşın tanı esnasında hepsini kullanmak gerekmez.

Primer erkek infertilitesi, bir erkeğin bir kadını asla gebe bırakmamış olması halidir. Sekonder erkek infertilitesi tanımı ise bir erkeğin, partnerin aynı veya farklı olmasına yada doğum olup olmadığına bakılmaksızın daha önce başarılı bir gebeliğin olması durumudur (1). Erkek doğurganlığını etkileyen faktörler arasında; doğumsal veya akkiz ürogenital anomaliler, maligniteler, ürogenital enfeksiyonlar, artmış skrotum ısı, hormonal bozukluklar, genetik bozukluklar ve immünolojik faktörlerdir (1).

Olguların yaklaşık olarak %30-40 ında erkek infertilitesine sebep olabilecek herhangi bir etmen bulunmamaktadır ve buna idiopatik erkek infertilitesi denilmektedir. Bu kişilerde fertilitiyi etkileyebilecek daha önceden geçirilmiş bir hastalık öyküsü yoktur; fizik muayenede ve hormonal laboratuvar testlerinde saptanabilen herhangi bir anormallik bulunmamaktadır (6).

Erkek infertilitesine sebep olabilecek faktörler Tablo 1 de verilmiştir. Bu faktörlerin çoğu hastanın polikliniğe muayeneye geliş esnasında hastadan alınabilecek detaylı anamnez ile ortaya koyulabilir.

Tablo 1: Erkek infertilitesi nedenleri ve ilişkili faktörler

TANI	ORAN
Tümü	% 100
Bilinen infertilite sebepleri	% 42,6
<i>İnmemiş testis</i>	% 8,4
<i>Varikozel</i>	% 14,8
<i>Sperm otoantibodyler</i>	% 3,9
<i>Testis tümörü</i>	% 1,2
<i>Diğer</i>	% 5
İdiyopatik İnfertilite	% 30
Hipogonadizm	% 10,1
<i>Klinefelter Sendromu (47,XXY)</i>	% 2,6
<i>XX, erkek</i>	% 0,1
<i>Primer hipogonadizm</i>	% 2,3
<i>Sekonder hipogonadizm</i>	% 1,6
<i>Kallmann Sendromu</i>	% 0,3
<i>İdyopatik hipogonadizm</i>	% 0,4
<i>Hipofiz cerrahisi sonrası rezidü</i>	< % 0,1
<i>Geç başlangıçlı hipogonadizm</i>	% 2,2
<i>Gecikmiş doğal puberte</i>	% 1,4
<i>Diğer</i>	% 0,8
Genel/Sistemik Hastalık	% 2,2
Maligniteye bağlı kriyoprezervasyon	% 7,8
<i>Testis tümörü</i>	% 5
<i>Lenfoma</i>	% 1,5
<i>Lösemi</i>	% 0,7
<i>Sarkom</i>	% 0,6
Ejakülasyon ve ereksiyon bozukluğu	% 2,4
Obstrüksiyon	% 2,2
<i>Vazektomi</i>	% 0,9
<i>Kistik Fibrozis</i>	% 0,5
<i>Diğer</i>	% 0,8

Anamnez:

İnfertilite yakınması olan çiftlerde erkeğin değerlendirilmesi, fertilité ile ilgili olabilecek bütün yönleri araştıran detaylı bir medikal ve reproduktif hikayeyi içermelidir. Erkek infertilitesi için prognostik faktörler; infertilite süresi, primer veya sekonder infertilite olması, semen analizi sonuçları, bayanın yaş ve fertilité durumudur (7). Yardımcı üreme teknikleri kullanımının başarısı için en önemli değişken çiftlerden bayanın yaşıdır. 25 yaşındaki bir bayana göre karşılaştırmalı olarak bakarsak 35 yaşındaki bir bayanın doğurganlık oranı %50 lere, 38 yaşında ise yaklaşık olarak %25 ler civarına kadar inmektedir (8).

Hastanın anamnezi alınırken erkek ve bayanın yaşı, meslekleri, puberte zamanı, infertilite süresi, evlilik süresi, doğum kontrol yöntemi ve süresi, çiftin haftada girdiği cinsel ilişki sıklığı, bu ilişkilerin zamanlamaları, lubrikan kullanım öyküsü, erkekte herhangi bir sertleşme veya boşalma probleminin olup olmadığı mutlaka sorgulanması gereken hususlar içerisinde yer almaktadır.

Ayrıca çiftin yumurtlama zamanının menstrüel siklusun tam ortasına denk gelen günlerde meydana geldiğini ve döllemenin de bu dönem içerisinde olduğunun bildiklerinden emin olunmalıdır; çünkü siklusun diğer günlerinde girilecek olan cinsel ilişkilerin gebelikle sonuçlanmayacağını bilmeleri gerekmektedir. Bununla birlikte sperm servikal mukus içerisinde 48 saat veya daha uzun süre boyunca canlı olarak kalabilmektedir (6). Yapılan çalışmalarda yumurtlamadan önceki 5 güne kadar olan cinsel ilişkilerde gebeliğin görülebileceğini; oysa yumurtlamadan sonraki 24 saat içerisinde bulunan cinsel ilişkilerin gebelikle sonuçlanmayacağı belirtilmiştir (3). Genellikle iki gün aralıklarla cinsel ilişkide bulunulması önerilmektedir, böylece yumurtaların fallop tüpleri içerisinde ve döllemeye uygun durumda bulunduğu 12-24 saatlik süre içerisinde spermier de tüplerde döllemeye uygun olarak canlı olarak bulunacaklardır (6). Çok sık aralıklarla cinsel ilişkide

bulunmak vajende az miktarda sperm birikmesine sebep olabileceği gibi daha seyrek yapılan cinsel ilişkilerde de yumurtlama döneminin atlanabilmesi riski bulunmaktadır.

Cinsel ilişki esnasında piyasada satışı yapılan vajinal kayganlaştırıcılar ve tükürük sperm motilitesini bozmakta ve spermlerin canlılığını azalttıkları bilinmektedir. Bitkisel yağlar ve çiğ yumurtanın beyazı ise sperm motilitesi ve canlılığını bozmayan vajinal kayganlaştırıcılar olarak bilinmektedirler (9). Bu yüzden çiftlerden sadece gerektiği zaman ve sperm fonksiyonlarını bozmayan bir kayganlaştırıcıdan az miktarda kullanması önerilmektedir.

Hastanın anamnezi alınırken fiziksel gelişimsel anamnezi de alınmalıdır. Daha önceden geçirmiş olduğu ameliyatlarında hikayesi alınmalıdır. Geçirmiş olduğu üriner sistem enfeksiyonları, sistemik ve kronik rahatsızlıkları sorgulanmalıdır. Hastanın kimyasallara ve toksik maddelere maruziyeti, bağımlılık yapıcı madde kullanımı araştırılmalıdır.

İnmemiş testis yenidoğan ve 1 yaşında olan erkek çocukların % 0,8'inde görülen ve fertilitate statüsünü etkileyen bir patolojidir. Tek taraflı inmemiş testis fertilitateyi hafif derecede azaltırken, iki taraflı inmemiş testis fertilitatede anlamlı bir biçimde azalma yaptığı gözlenmektedir (10). Tek taraflı inmemiş testis öyküsü bulunan erkeklerin % 50 sinde, çift taraflı inmemiş testis öyküsü bulunan erkeklerin ise %90'ında fertilitate azalma bulunmaktadır (10). Başvuru esnasında hastanın puberteye girmemiş olması ya da geç puberteye girmiş olması bir endokrinolojik patolojiyi veya androjen reseptör bozukluğuna işaret edebilir (11). Hastanın jinekomasti hikayesinin ise hiperprolaktinemi ya da östrojen metabolizma bozukluğu ile ilgili bir durumdan kaynaklanabilir (12).

Geçirilmiş skrotal, inguinal veya retroperitoneal cerrahiler spermilerin vaz deferenste toplanıp biriktirilmesini bozabilir veya cerrahi sonrası ereksiyon veya ejakülasyon fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Testis tümörü sonrasında uygulanan klasik retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu esnasında sempatik sinir hasarına bağlı olarak cerrahi işlemde sonra hastalarda retrograd ejakülasyon hatta anejakülasyona kadar varabilen hasarlara yol açabilir. Sinir koruyucu tekniklerin kullanıldığı modifiye cerrahi girişimler, ejakülasyondan sorumlu sempatik sinirlerin korunarak ejakülasyonun bozulmadan devam etmesini sağlamaktadır (13). Mesane boynu cerrahisi veya prostatın transüretal rezeksiyonu operasyonları esnasında mesane boynu yapısında hasarlanmalara yol açarak retrograd ejakülasyona sebep olmaktadır. Bu durumu önleyebilmek açısından seçilmiş bazı hastalara transüretal prostat insizyonu yapılması önerilmektedir. Kasık fıtığı operasyonları esnasında vas deferensler yanlışlıkla yaralanabilir ya da vasküler yaralanma oluşarak beslenmesi bozulabilmektedir. Fıtık operasyonları esnasında polyprolen yama kullanılması ile birlikte fibroblastik reaksiyon oluşmasına bağlı olarak vas deferenslerde tıkanıklığa yol açabilmektedir (14). Testis travmaları ya da testis torsiyonu sonucunda testiste atrofi meydana gelebilir. Böyle hastalarda antisperm antikor gelişimi görülebilir (15).

Spinal kord yaralanmaları, diabetes mellitus ve multiple sklerozis gibi sistemik hastalıklar hem ejakülasyon hem de ereksiyon fizyolojisinde bozulmaya yol açarak infertiliteye sebep olabilirler (16). Hipertiroidi ve hipotiroidi ise steroid hormon metabolizmasında bozulmalara neden olarak seks hormon yapımının etkilenmesine sebep olarak fertilitede azalmaya sebep olmaktadır (17). Subklinik hipotiroidizmin fertilitiyi etkilediğine dair herhangi bir bulgu yoktur (18).

Maligniteler endokrin bozukluklara, malnutrisyona, ateş yüksekliğine bağlı olarak hipermetabolizmaya ve immünolojik faktörlerde yükselmeye sebep olarak spermatogenezde bozulmaya yol açmaktadırlar (19). Hodgkin lenfoması, germ hücreli testis tümörü olan hastalarda direkt olarak belirgin gonadotoksik etkileri

bulunmaktadır. Testis kanseri ve lenfomalı hastaların yaklaşık olarak % 60 ında ya da daha fazlasında tanı konulduğu zamanda oligozoospermi olduğu saptanmıştır (20). Testis tümörü etraftaki dokunun yapısını bozarak, lokal olarak salgıladığı human corionic gonadotrophin (HCG) ve parakrin hormonlar etkisi ile, skrotum içerisinde ısı artışına ve lokal kan akımının artmasına sebep olarak spermatogenezi bozmaktadır. Kanser tedavisi esnasında kullanılan kemoterapi ajanları ve radyoterapi germ hücreleri üzerine direkt olarak sitotoksik olarak etkilidirler, radyoterapi ve kemoterapiyi takiben spermatogenezin tekrar eski fonksiyonlarına dönebilmesi yaklaşık olarak dört veya beş yılı bulabilmektedir (21). Ateşli hastalıkları takiben spermatogenez bir ile üç ay arasında bozuk kalabilir. Semen analiz sonucu bozuk olan ve sperm tahlilinden önceki üç ay içerisinde ateşli sistemik bir hastalık geçiren hastalarda fertilitte durumunu daha doğru değerlendirebilmek amacıyla hastalığın geçmesinden üç ay sonra yeniden sperm analizi yapılarak değerlendirilmelidir (22). Kabakulak enfeksiyonu çocukta puberte öncesinde görüldüğünde testisi etkilemez, ama puberte sonrasında ortaya çıkarsa kabakulak ve diğer orşit şekilleri gelişebilmektedir. 12 yaşından sonra bu hastalığa yakalanan çocukların %30 unda tek taraflı %10 unda ise çift taraflı olarak testis tutulumu olabilmekte ve buna bağlı olarak testis dokusunda fibrozis gelişerek infertiliteye sebep olabilmektedir (23).

Hastanın devamlı kullanmış olduğu bazı ilaçlar da direkt olarak gonadotoksik etkili, hipotalamo-hipofiz-gonadal aks üzerinde bozucu etkili, ereksiyon ve boşalma problemi yaratabilir veya libidoda azalma yaratabilirler. Nitrofurantoin, eritromisin, tetrasiklin ve gentamisin direkt olarak gonadotoksik etkili antibiyotiklerdir ve sperm fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadırlar. Spirinolakton, ketokonazol ve simetidin ise androjen üretiminde azalmaya yol açarak etki etmektedirler (24). Ülseratif kolit tedavisi için kullanılan sülfasalazin ise sperm konsantrasyonu ve hareketlerini azaltarak etki etmektedir (25). Benign prostat hiperplazisi ve hipertansiyon tedavisi için kullanılan alfa blokörler, özellikle tamsulosin retrograd ejakülasyona sebep olarak fertilitteyi etkileyebilirler (26).

Yine benign prostat hiperplazisinde kullanılan bir başka ilaç grubu olan 5 alfa redüktazlardan finasterid ve dutasterid de testosteronun metabolik olarak aktif formu olan dihidrotestosterona dönüşümünü engelleyerek semen volümünde azalmaya; ereksiyon ve ejakülasyon bozukluğuna yol açarak fertilitiyi etkileyebilmektedir (26). Psikoterapotik ilaçlardan selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI), monoamin oksidaz inhibitörleri, fenotiazinler ve lityum hipotalamo-hipofiz-gonadal aks üzerinde bozucu etki göstererek ejakülasyonu ve erektil fonksiyonları bozup libidoda düşüklüğe sebep olabilmektedirler (27). Medikal sebeplerle veya anabolizan etki yaratmak amaçlı kullanılan androjenik ajanlar hipogonadotropik hipogonadizme sebep olarak en az altı ay sürebilecek belki de geri dönüşü olmayan azospermiye yol açmaktadırlar (28). Marihuanna kullanımı serum testosteron seviyesini düşürerek jinekomastiye, sperm sayısında azalmaya ve semende lökosit sayısının artmasına sebep olmaktadır. Kokain kullanımı sperm morfolojisinde bozulma, sperm hareketlerinde azalma ve sperm sayısında azalmaya sebep olmaktadır (29).

Sigaranın spermatogenez üzerine etkisi çok net olmamakla birlikte yapılmış 21 adet çalışmanın meta analiz sonuçlarına göre sigaranın sperm dansitesini %13 ile %17 arasında azalttığı ve yardımcı üreme tekniklerinin başarısını da azalttığı gösterilmiştir (30). Ağır metaller, tarım ilaçları, organik solvent ve ısı artışı direkt olarak gonadotoksik etki göstererek astenospermi, oligospermi, teratospermiye yol açarak fertilitede azalmaya sebep olmaktadır (31). Bu nedenle semen analizi normalin altında olan hastalarda saunaların ve sıcak su banyolarının kullanımı kesilmelidir (32, 33).

Prostatit, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan olan Chlamidya Trachomatis veya Neisseria Gonorrhoea ile enfekte olan ürogenital sistem enfeksiyonları artmış seminal oksidatif stress ve lökospemiye sebep olarak spermelerde DNA kırıklarına yol açarak semen parametrelerinde bozulmaya yol açarak fertilitede azalmaya yol açmaktadırlar (34). Bilateral epididimit sonrası gelişen azospermi epididim tıkanıklığını aklımıza getirmelidir. Yine aynı şekilde sarkoidoz ve aktif tüberküloz sonrasında epididimlerde granülom meydana gelerek fertilitate kaybına sebep olabilir. Epididimal sarkoidoz sonrası gelişen azospermi kortikosteroidler ile tedavi edilebilir (35).

Erkek infertilitesi ve tekrarlayan üst solunum yolları enfeksiyonu ile birlikte seyreden üç hastalık bulunmaktadır. Bunlar Kallmann's sendromu, Kartagener sendromu ve Kistik fibrozis hastalıklarıdır. Bu yüzden hastanın anamnezini alırken sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün olup olmadığının irdelenmesi genetik geçişli bazı hastalıkların saptanması açısından faydalı olacaktır. Kartagener sendromunda hareketsiz spermeler, sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve situs inversus totalis birlikte bulunmaktadır (36). Anosmi, orta hat defektleri ve hipogonadotropik hipogonadizmin eşlik ettiği hastalarda akla Kallmann's sendromu getirilmelidir. Bir başka sık üst solunum yolları enfeksiyonu ve infertilite ile giden hastalık olan kistik fibroziste fizik muayenede konjenital bilateral vas deferens agenezisi saptanmaktadır. İlerleyen yardımcı üreme teknikleri yöntemleri ile kistik fibrozisli olguların Avrupada % 2-4 arasında, Amerikada ise yaklaşık olarak %1 i çocuk sahibi olabilmektedirler (37).

Hasta görüşmesi esnasında erkeğin anamnezinin alınmasının yanı sıra eşinin de anamnezinin alınması gerekmektedir, çünkü infertil çiftlerin yaklaşık dörtte üçünde kadına ait bozukluklar da söz konusudur. Bayan infertilitesi için risk faktörleri arasında ileri yaş, adet düzensizlikleri, endometriozis gibi pelvik patolojiler ve önceden geçirilmiş olan pelvik enfeksiyonlar sayılabilir. 35 yaşından sonra doğurganlık oranlarında belirgin bir düşüş yaşanmakta ve 40 yaşında

yaklaşık olarak %5 e kadar düşmektedir (38). İnfertil bayanların yaklaşık %40 ında yumurtlama bozuklukları bulunmaktadır (39). Bazal vücut ısı takipleri ve midluteal faz serum progesteron düzeylerinin tespiti ovulasyon olduğunu belirler. Her ne kadar bazal vücut ısı takibi ovulasyonun gerçekleştiğini belirlemekteyse de ovulasyon zamanını tespit etmek için çok kullanışlı değildir. Üriner ya da plazma lüteinizan hormon (LH), endometrial biopsi ve transvajinal ultrasonografi ile folikül takibi ovulasyon zamanının saptanmasında daha etkili bir metoddur (40). İnfertil bayanlarda yapılan araştırmalarda yaklaşık %25 inde sebep olarak tubal veya uterin faktörlerin olduğu tespit edilmiştir. Tubal veya uterin kavite bozukluklarının saptanabilmesi açısından histerosalpingografi veya laparoskopi yapılabilir. Histerosalpingografi esnasında görüntüleme amaçlı kullanılan yağ bazlı maddelerin tanı koymanın yanısıra tedavi edici etkisi de bulunmaktadır. Laparoskopi ile histerosalpingografi esnasında konulan tanı desteklenmiş olup aynı zamanda da endometriozis, fibrial fimozis ve peritubuler adhezyon gibi patolojilerin de tedavisi yapılabilir (41).

Yukarıda saymış olduğumuz faktörlerin erkek infertilitesinin sebeplerinin araştırılması ve tedavi edilmesinin kolaylaştırılması açısından hastanın anamnezinin alınmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca kadına ait temel değerlendirme sonuçları hakkında bilgi sahibi olan bir ürolog hem erkeğe hem de kadına ait infertilite faktörlerini bilerek çifte daha uygun ve bilinçli bir tedaviyi uygulayabilir. Detaylı bir anamnez alınmasının ardından hastanın genel ve genital fizik muayenesinin yapılması gerekmektedir.

Fizik Muayene:

Genel fizik muayenede infertilite ile birlikte bulunabilecek patolojileri ayırt etmeye yönelik olmalıdır. Hastanın başvuru esnasında boyu, kilosu, yüz ve vücuttaki kılınma miktarı ve vücut yapısı değerlendirilmelidir. Hastanın önikoid yapıda olması ve sekonder seks karakterlerindeki anormallikler Kleinfelter Sendromu gibi genetik geçişli hastalıkların tanısının konulmasını sağlamaktadır. Vücudun genel yapısı ve virilizasyon düzeyi androjenizasyon ile ilgili ipuçları vermekte ve androjen yetersizliğinde vücut kıllarında azalma, temporal bölgede erkek tipi saç dökülmenin olmaması, jinekomasti ve enükoid görünüm saptanmaktadır. Jinekomasti; gerek östrojen/androjen dengesizliği gerekse prolaktin yükselmesi için bir göstergedir.

Genital muayenede ise dikkatli bir fallus muayenesi yapılarak başlanmalıdır. Penil kurvatür, kordi veya hipospadias varlığı vajen kafında semen birikimine engel olmaktadır. Dikkatli bir skrotal muayene genital muayenenin en önemli parçasıdır. Kremastarik kasın gevşemesi için sıcak bir odada ve hasta ayakta iken yapılması uygundur. Testis kıvamını veya intratestiküler bir kitle varlığını ortaya koymak için testisler dikkatle palpe edilmelidir. Çünkü infertilite de testis tümörü için bilinen bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (42). Testiküler volümün büyük bir kısmını seminifer tübüller ve germinal elemanlar oluşturduğu için bu hücrelerin sayısındaki azalma tipik olarak testis volümünde azalma ya da testiküler atrofi olarak kliniğe yansıyacaktır.

Testis boyutları bir orkidometre veya ultrasonografi yardımı ile mutlaka ölçülmelidir. Normal bir yetişkinin testis boyutları 4x3 cm in üzerinde veya en az 20 ml ve üzerinde olması gerekmektedir (43). Testis volümünün %85 i sperm üretimi ile ilişkili olduğundan düşük testis hacmi spermatogenezde bozukluğa işaret etmektedir (44). Epididimler endürasyon veya genişlemeyi tespit etmek için dikkatli muayene edilmeli; genişleme obstruktif patolojiyi, endürasyon epididim enflamasyonunu akla getirmelidir. Epididimde gözlemlenen granülomatoz

değişiklikler tüberkülozu veya sarkoidozu düşündürmelidir. Küçük kistik lezyonlar epididimde sık görülmekte ve genellikle spermatozoale işaret etmektedir. Epididimin kistadenomları ise nadirdir ve Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığından kuşkulanılmalı ve bu yönden incelenmelidir (6).

Tablo 2: Prepubertal, pubertal ve erişkin erkeklerde testis volüm ve boyutları

Evre	Volüm (ml)	Uzunluk x genişlik (cm)
Prepubertal	1	1,6 x 1,0
	2	2,0 x 1,2
	3	2,3 x 1,4
	4	2,5 x 1,5
	5	2,7 x 1,6
	6	2,9 x 1,8
Pubertal	8	3,1 x 2,0
	10	3,4 x 2,1
	12	3,7 x 2,3
	15	4,0 x 2,5
Erişkin	20	4,5 x 2,7
	25	5,0 x 3,0
	30	5,5 x 3,2

Spermatik kordun supin ve bilhassa ayakta muayenesi varikozel varlığını değerlendirmek için yapılmalıdır. Varikozel palpasyon ile spermatik kordda kıvrımlı damar yapıları olarak ele gelmekte veya valsalva manevrasıyla palpe edilmektedir. Küçük varikozeller evre 1 olarak adlandırılmakla birlikte normal muayene ile tespit edilemeyip valsalva manevrasıyla palpe edilir. Evre 2 hem normal muayenede hem valsalvada , evre 3 ise dışarıdan bile gözüken kıvrımlı venöz yapılar olarak nitelendirilmektedir ki bunlar solucan torbası olarak da ifade edilir.

Yüksek yerleşimli testis veya abartılı kremasterik reflekste muayeneyi kolaylaştırmak için testise hafif traksiyon uygulanabilir. Varikozel normal popülasyonda %15 oranında görülürken primer infertil erkeklerde bu oran %19-%40 arasında değişmektedir, fakat sekonder infertilite ile başvuran hastalarda bu oran %81'e kadar çıkmaktadır (45). Sol gonadal venin renal vene dik açıyla açılması yüzünden türbülant akım oluşmakta bu yüzden varikozel çoğunlukla solda olmaktadır ve %90 olguda unilateraldir. Sağ tarafta unilateral varikozel varlığı ve supin pozisyonda kaybolmayan sağ varikozel retroperitoneal patolojiyi düşündürmeli ve acil görüntüleme yapılmalıdır. Doppler ultrasonografide 3 mm den geniş çapa sahip çok sayıda ven varlığı subklinik varikozel tanısını desteklemektedir (46). Ancak doppler ultrasonografide 3,5 mm den daha geniş çapa sahip venlerin varlığı klinik varikozel için daha tanı koydurucudur (47).

Spermatik kord muayenesinin diğer önemli unsuru vaz deferenstir. Vaz deferensin unilateral veya bilateral yokluğu aynı tarafta renal ageneziyi veya kistik fibroz gibi genetik bozukluğu akla getirmelidir, spermatik kordda nodülerite ise tüberkülozu düşündürmelidir. Vas deferensin kalınlaşması ise daha önceden geçirilmiş inguinal cerrahilere bağlı olabileceği gibi ejakülatuar kanal obstrüksiyonuna da bağlı olabilir (6).

Son olarak parmakla rektal muayene yapılarak ejakülatuar kanal obstrüksiyonuna sebep olan prostat orta hat kistleri, prostatite işaret eden ödem veya hassasiyet değerlendirilmelidir. Normalde seminal vezikül rektal muayenede tespit edilmezken obstrüktif ejakülatuar kanal patolojilerinde palpe edilebilmektedir. Genel ve genital muayene sonrası gerekli olgularda laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme yapılmalıdır. Bununla birlikte transrektal ultrasonografide gözlenen prostat ve seminal veziküllere ait patolojiler rektal muayene ile saptanamamaktadır (48).

Laboratuvar Değerlendirmesi

Semen Analizi:

Detaylı bir anamnez ve fizik muayene sonrasında erkeğe ait laboratuvar testleri yaptırılmalıdır. Her hastanın en az iki ya da üç semen analizi mutlaka bulunmalıdır. Hastaya infertilite tanısı konulmasında semen analizi altın standart olarak rol oynamaktadır. Azospermi dışında semen analizi hastaların infertil veya fertil olarak kesin ayırım yapılmasına olanak vermez. Semen analizindeki parametrelerin kalitesi azaldıkça istatistiksel olarak çiftlerin gebelik şansı azalmakla beraber azospermi olmadan asla sifıra inmez. Semen analizi spermilerin kalite ve miktarını ölçen ucuz bir testtir. Eğer ilk semen incelemesi güvenilir ve WHO kriterlerine göre normal ise ikinci teste gerek duyulmayabilir.

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ne göre semen analizi değerleri

Parametre	Alt referans limitler (aralık)
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Toplam sperm sayısı (10^6 /ejakülat)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10^6 /ml)	15 (12-16)
Total motilite (İH + YH)	40 (38-42)
İleri hareketli (İH, %)	32 (31-34)
Canlılık (canlı spermatozoa, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal, %)	4 (3.0-4.0)
<i>Diğer eşik değerler</i>	
Ph	> 7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit (10^6 /ml)	< 1.0
<i>Opsiyonel tetkikler</i>	
MAR test (%)	< 50
İmmunobead testi (%)	< 50
Seminal çinko (μ mol/ejakülat)	\geq 2.4
Seminal früktoz (μ mol/ejakülat)	\geq 13
Seminal nötral glikozid (mU/ejakülat)	\leq 20

İH: İleri hareketli, YH: Yerinde hareketli, MAR: Mixed antiglobulin reaction

Semen analizinin doğruluğu ve etkinliği için örnek toplamadan önce iki ile yedi gün arasında cinsel perhiz yapılması gerekmektedir (49). Cinsel perhizin süresinin sabit olması gerekmektedir çünkü perhiz süresindeki bir günlük artış sperm konsantrasyonunda yaklaşık %25 lik bir artışa sebep olmaktadır (50). Lubrikan kullanımından kaçınılmalıdır zira sperm motilitesini azaltmaktadırlar. Cinsel ilişki ile de sperm örneği toplanabilir, ancak geri çekme yöntemi kullanılmamalıdır çünkü geri çekme yöntemi ile semenin en çok sperm bulunan ve kaliteli olan kısmının toplanması zorlaşabiliyor, bu da semen analizinde yanlış sonuçların çıkmasına sebep olmaktadır. Semen toplama işlemi evde de yapılabilir ancak toplanan örneğin ilk 1-2 saatin içerisinde incelenmesi gerekmektedir ve toplanan kap vücut sıcaklığının korunabildiği bir giysinin cebinde taşınmalıdır. Semen toplama işleminden önce glans ve penis ıslak bir peçete ile silinmeli, sabun kullanılmamalıdır (49). Bazı hastalarda örnek verme esnasında ereksiyon problemleri gelişebilir, bu yüzden hastalara örnek toplama işleminden 30-60 dk öncesinde fosfodiesteraz-5 inhibitörü verilebilir veya kavernoal prostaglandin enjeksiyonları uygulanabilir. T8 ve yukarısında spinal kord yaralanması olan hastalarda ise rektal prob ile elektrikli stimülasyon cihazları kullanılarak ejakülasyon sağlanıp örnek toplama işlemi yapılabilir (51).

Likefikasyon işleminin gerçekleşmesi için toplanan spermin 37° de yaklaşık olarak 30 dakika boyunca karıştırılması, sonrasında semen örneğinin ilk bir saat içerisinde değerlendirilmesi gerekmektedir. İki saat içerisinde değerlendirilmeyen semen örneklerinde spermlerin hareketliliğinde ciddi bir düşüş meydana gelmektedir. Normal likefikasyon süresi yaklaşık 30 dakikadır ve bilateral kistik fibrozisi olan olgulardan alınan ejakülataın koagülasyona uğramaması ve asidik kıvamda olması tipiktir. Likefikasyonu sağlayan proteolisin prostattan salgılanan proteolitik bir enzimdir. Uzamış likefikasyon ise ejakülataın duktuslarda bir tıkanıklığa veya prostatik salgının azalmasına bağlı olabilir. Normal semen rengi kirli beyaz veya grimsi-sarı renktedir, üretral yaralanması olan hastalarda semen pembemsi renkte, sarılık olan hastalarda ise sarımsı renkte olabilir.

Viskositenin artması ise genellikle infertilite ile ilgilidir çünkü sperm hareketlerinde bir azalmanın meydana geldiğinin bir göstergesidir. Semen viskozitesi genellikle yüksektir ve araştırma yapılabilmesi için tripsin ile işlemden geçmesi gerekmektedir. Normal semenin pH'ı 7,2 ile 8,0 arasında alkalidir. Semen asidik olması bize konjenital vas deferens yokluğu ve seminal vezikül hipoplazisi olabileceğini düşündürmelidir (52). Spermilerin diğer bileşenlerle aglütinasyon yapması aksesuar bez enfeksiyonlarına işaret ederken, spermilerin birbirleri ile aglütinasyon yapması semende antisperm antikörlerin bulunduğunun bir göstergesidir. Az miktarda aglütinasyon normal olarak karşılanmakla beraber aglütinasyon olan hastalarda semen kültürleri ve antisperm antikör araştırmaları yapılmalıdır (52).

Normal bir semende sperm konsantrasyonu mililitrede en az 15 milyon ve üzerinde olması gerekmektedir. Onbeş milyon altındaki sperm sayısı oligozoospermi olarak tanımlanmaktadır. Azospermi ise semende sperm bulunmaması durumudur ve spermatogenezde bozukluk, ejakülasyon disfonksiyonu veya obstrüksiyona işaret etmektedir. Polispermi ise nadir rastlanan bir durumdur ve genellikle uzun süreli cinsel perhizle ilişkilidir ve sperm kalitesinin düşüklüğü ile beraberdir. Oligozoospermi saptanan hastalara folikül stimulan hormon (FSH) ve testosteronu içeren hormon değerlendirilmesi, karyotip analizi ve Y kromozomunun mikrodelesyonu açısından araştırma yapılması gerekmektedir (53). Motilite spermilerin fonksiyonel açıdan en önemli belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Sperm motilitesi WHO nun belirlemiş olduğu kriterlere göre dört gruba ayrılmaktadır. Bunlar A- hızlı ileri hareketli, B- yavaş ileri hareketli, C- yerinde hareketli D- hareketsiz olarak sınıflandırılmaktadır. Motilitenin alt sınırı A+B en az %50 veya tek başına A'nın %25 üzerinde olması gerekmektedir (54). Belirtilen değerlerin altında hareketli sperm yüzdesi saptanmasına ise astenospermi denilmektedir ve spermisid, kayganlaştırıcılar veya kauçuk prezervatif kullanımına da bağlı olarak gözlenebilmektedir. Cinsel perhiz süresinin uzaması, idrar yolu enfeksiyonu, parsiyel ejakülatuar duktus obstrüksiyonu ve varikozel de motiliteyi baskılayabilmektedir. Aglütine olmuş sperm kümelerinin bir

anlamı bulunmamaktadır ve antisperm antikorların varlığına işaret etmektedir (55). Boyanmamış taze semen örneklerinde beyaz küreler ve immatür germ hücreleri görünüm olarak birbirine benzer ve yuvarlak hücreler olarak adlandırılmaktadır.

Sperm morfolojisinin doğru olarak yapılması infertil bir erkek için gebelik değerlendirmesi açısından önemlidir. Normal sperm morfolojisinde akrozomun sperm başının yaklaşık olarak %40 ile %70 i arasında olması gerekmektedir. Spermin baş kısmının uzunluğu 4-5.5 mikron ve genişliğinin de 2.5-3.5 mikron arasında olması gerekmektedir. Normal morfolojideki spermelerde baş, boyun ve kuyruk defektleri bulunmamalıdır. Gelişebilecek baş defektleri arasında mikrosefalik (normal boyutun yaklaşık yarısı kadar), megalosefalik (normal boyutun yaklaşık bir buçuk katı kadar), sivri başlı, yuvarlak başlı (akrozomsuz), çift başlı ve çok başlı olabilirler. Kuyruk defektleri içerisinde de kısa, çoklu, kıvrık veya kırılmış görülebilir. Sarmal şeklindeki kuyruk ise osmotik stresin bir göstergesi olabilir (55,56). Kruger ve arkadaşları sperm dansitesi 20 milyon/ml'nin ve motilitesi %30 un üzerinde olan bir grup erkekte, eğer kesin kriterlere göre normal sperm morfoloji oranı %14 ten az ise in vitro fertilizasyon (IVF) ile fertilizasyon oranı %37, %14 ün üzerinde normal sperm morfolojisi gösterenlerde ise bu oran %91 dir. Normal sperm morfolojisi %14 ün altında olan erkeklerin de kendi içlerinde gruplandırıldıklarında normal formu %4 ün altında olanların fertilizasyon oranı %7,6; %4-%14 arasında olanlarda ise %63,9 olduğu saptanmıştır (57).

Sperm motilitesi eğer %5 veya %10 dan az ise spermere viabilite testi yapılması önerilmektedir çünkü düşük motilite ölü spermere veya nekrospermiyi akla getirmelidir (55). Spermere Eosin Y boyası ile boyanmalıdır, hücre duvarı sağlam ve yaşayan spermere boyanmazken, ölü spermere hücre duvarı yapısı bozulduğu için boyanmaktadır. Bir diğere canlılığın tespit edildi testi ise Hipo-osmotik şişme testidir (HOST). Su permeabilitesi yaşayan hücrelerin ana biyofizik özelliklerinden biri olup, hücre membranının bir özelliğinin de sıvı ve moleküllerin seçici geçişine izin vermektir. Sperm zar fonksiyonu fertilizasyon esnasında önemli bir rol oynar ve HOST ile değerlendirilebilir. Test, canlı spermatozoonun düşük derecedeki hipoozmotik strese dayanma gücü ile ilgilidir. Plazma membran bütünlüğü bozulmuş ölü spermatoza hipotonik ortamda şişmez iken canlı spermere hipotonik ortamda şişerler. Bu test ile Intrastoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) ve IVF yapılırken veya kriyoprezervasyon sonrasında işlem yapılırken canlı spermere seçilmesi esnasında kullanılabilir (58).

Semen analizi esnasında mikroskopik bakıda spermere başka olgunlaşmamış germ hücreleri, epitelyal hücreler ve lökositler gibi birçok yapılar da gözlenebilmektedir (59). Semen analizinde bol miktarda epitelyal hücrelerin bulunması örnek kalitesinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Lökositler ise bir semen analizinde sperm hücrelerinden sonra en sık rastlanan hücreler olmakla beraber açıklanamayan infertilite olgularında yüksek oranda saptanmaktadır, ancak immatür spermatozoalar da mikroskop altında lökositler ile karıştırılabilmektedir. İmmunokimyasal yöntemlerle bu ayırım kesin olarak yapılabilmekle birlikte pahalı yöntemler olduğu için sık olarak kullanılmamaktadır. Ayrıca tipik bir genital sistem enfeksiyonu bulgusu olmasa bile semende lökosit hücreleri görülebilmektedir. WHO kriterlerine göre semen analizinde 1×10^6 WBC/ml olması lökositospermi olarak tanımlanmaktadır. Ancak yapılan çalışmalara göre $0,2 \times 10^6$ WBC/ml olması durumunda dahi semende serbest oksijen radikallerinin miktarı artmakta bu da fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir (60,61).

Lökositospermi saptanan olgularda mutlaka semen kültürü yapılması gerekmektedir. Ayrıca semende kırmızı küre hücreleri de görülebilir, bunlar normal semende de bulunabileceği gibi enfeksiyon, enflamasyon, duktal tıkanıklık veya vasküler bir anomaliyle de beraber görülebilir.

Seminal veziküller androjen bağımlı mekanizmayla semen içerisinde bulunan früktozu yaparlar. Normal semen früktoz konsantrasyonu 120-450 mg/dl arasında değişmektedir. Seminal veziküllerin inflamasyonu, androjen eksikliği, ejakülatuar kanalların parsiyel tıkanıklığı veya yetersiz ejakülasyon durumlarında semen früktoz konsantrasyonunun 120 mg/dl altına inmesine sebep olur. Seminal veziküllerin yokluğunda ise semende früktoz hiç bulunmaz. Seminal veziküllerde tıkanıklık ya da vezikülün konjenital yokluğu ile beraber giden hastalar genellikle konjenital bilateral vas deferens agenezisi ile birlikte; bu hastalar asidik, früktoz bulunmayan, koagüle olmayan ve düşük volümü olan (< 1.0 ml) semen çıkartırlar (6).

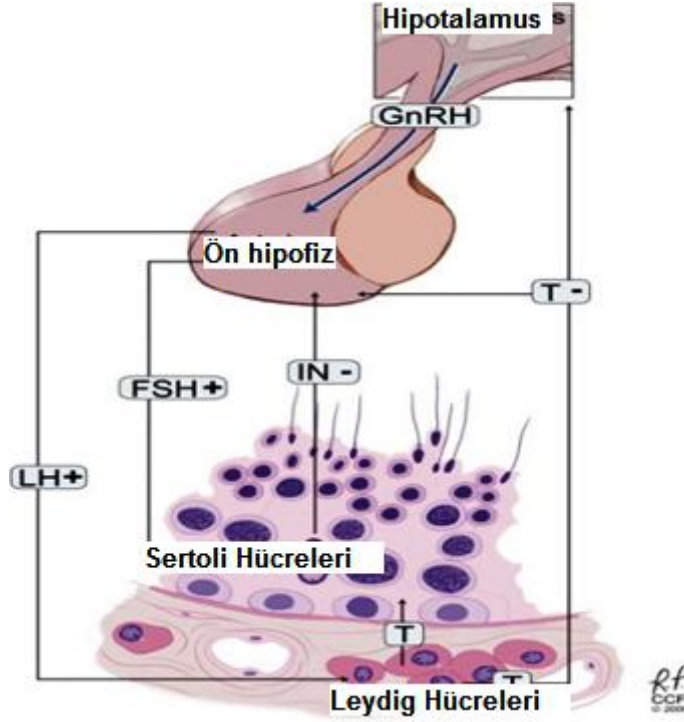
Hormonal Değerlendirme:

İnfertil bir erkek hastanın hormonal değerlendirilmesinde amaç erkekte üremeyi olumsuz yönde etkileyebilecek endokrinolojik bozuklukların ortaya çıkarılması ve prognoz hakkında bilgi sahibi olmaktır. İnfertil erkeklerin %3 den azında primer bir hormonal etiyoloji bulunmaktadır (62). Bazı otörler çocuk sahibi olma arzusu nedeniyle polikliniğe başvuran bütün hastalara endokrinolojik değerlendirme yapılmasını önermekteyse de genel kabul edilen 10 milyon/ml nin altında sperm konsantrasyonu olması, cinsel istekte azalma, testis boyutunda azalma ve jinekomasti saptanması durumudur (63). Endokrinolojik değerlendirme aşamasında hastalara ilk yapılması gereken laboratuvar testi sabah erken saatinde bakılan serum folikül stimulan hormon (FSH) ve serum testosteron düzeyleridir. Gonadotropinler ve testosteron vücuttan pulsatil olarak ve 15 dakikalık aralıklarla salındığı için günde bir defa bakılması yeterli olacaktır.

Sağlıklı erkeklerde FSH salgısı sertoli hücrelerinden salınan İnhibin B nin negatif geri beslemesi ile kontrol altında tutulmaktadır. Spermatogenezin bozulduğu hastalarda daima olmasa da sıklıkla FSH yükselmiştir. Yükselmiş bir FSH düzeyi spermatogenezde önemli bir problemin göstergesi (hipergonadotropik hipogonadizm) olmakla birlikte normal sınırlarda olan bir FSH düzeyi spermatogenezin sağlam olduğunun garantisi değildir (64). Obstrüktif azospermisi olan hastalarda genellikle normal sınırlarda FSH ve testosteron düzeyleri bulunmaktadır. Düşük serum testosteron düzeyleri ise birincil hipogonadizme bağlı olabileceği gibi testiküler fonksiyon bozukluğuna da bağlı olabilir. Laboratuvar sonuçlarında eğer bir bozukluk saptanırsa ileri laboratuvar testlerinden olan serbest testosteron, lüteinizan hormon (LH) ve prolaktin düzeylerine de bakılmalıdır. FSH ve LH düzeylerinin ikisinde de bir düşüklük saptanırsa Kallmann sendromu gibi hipogonadotropik hipogonadizm olabilir ve eş zamanlı olarak hipofizer yetmezlik olabileceği için hastadan tiroid stimulan hormon (TSH), adrenal kortikotropik hormon (ACTH) ve büyüme hormonu (GH) bakılmalıdır. Direkt olarak İnhibin seviyelerine bakmak sperm sağlığı açısından daha yararlı bilgiler verebilmesine karşın pahalı bir tetkik olduğu için fazla kullanılmamaktadır (65).

Tablo 4: Tanılara göre endokrinolojik laboratuvar sonuç değerleri

TANI	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	TESTOSTERONE (ng/dL)
Normal	Normal	Normal	Normal
Obstrüksiyon	Normal	Normal	Normal
Histoloji			
Hipospermatogenez	Yüksek	Normal/yüksek	Normal/düşük
Germ hücre aplazisi	Çok yüksek	Yüksek	Düşük
Maturasyon arresti	Normal	Normal	Normal
Klinefelter Sendromu	Çok yüksek	Yüksek	Düşük
Hipogonadotropik hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük



Şekil 1: Hipotalamo-hipofizer-testiküler aks. Hipotalamustan salgılanan GnRH hipofizden LH ve FSH salgılanmasını sağlamaktadır. FSH germ hücrelerini uyararak spermatogenez oluşmasını sağlarken LH ise Leydig hücrelerini uyarıp testosteron üretimini sağlamaktadır. Gonadlardan salgılanan İnhibin B ve testosteron ise gonadotropinlerin salgılanmasını baskılamaktadır. (Campbell-Walsh Urology, 10. Baskı, Bölüm 7, Kısım 21, syf: 627, 2011)

Hiperprolaktinemi genellikle düşük serum testosteron seviyeleri ile birlikteyken LH yüksekliği ile birlikteliği yoktur, hipotalamo-hipofizer aks yükselmiş serum prolaktin seviyelerini karşılayamamaktadır (66). İnfertil erkeklerdeki prolaktin düzeylerindeki orta derece (< 50ng/ml) yükselmelere daha sık rastlanılmakla birlikte klinik önemleri tartışmalıdır. Bu hastaların serum gonadotropin ve testosteron seviyeleri genellikle normal sınırlar içerisinde olup santral sinir sistemi incelemelerinde genellikle bir tümör bulunmadığı ortaya çıkmaktadır. Hafif derecede prolaktin düzeylerindeki yükselmelerin sebepleri arasında stres, böbrek yetmezliği, ilaçlar, göğüs duvarı irritasyonu ve tiroid fonksiyon bozuklukları bulunmaktadır.

Eğer prolaktin seviyelerinde aşırı bir artış mevcut ise bu hastalarda hipofizde prolaktinoma gibi bir tümörden şüphelenilmeli ve hastalara görme alanını içeren detaylı bir fizik muayene ve hipofizi içerisine alan manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılmalıdır. Prolaktin salgılayan tümörü bulunan erkeklerin çoğunda makroadenom (>1 cm) vardır ve prolaktin seviyeleri tipik olarak 50 ng/ml üzerinde olup gonadotropinler ile testosteron seviyeleri baskılanmıştır (6).

Östrojen yüksekliği klinikte genellikle karşımıza jinekomasti, libido düşüklüğü, erektil disfonksiyon ve düşük serum testosteron seviyeleri ile çıkar. Yükselmiş östradiol seviyeleri genellikle dışarıdan ilaç alımları ile veya obeziteye bağlı olarak periferik yağ dokusunda testosteronun östrojene aromatzasyonu ile gerçekleşmektedir. Östradiol ise karaciğerde seks hormon bağlayıcı proteinin (SHBG) miktarını artırarak kandaki biyolojik olarak etkin testosteronun seviyesini azaltmaktadır.

Tablo 5: Seks Hormon Bağlayıcı Protein düzeylerini etkileyen faktörler

ARTTIRANLAR	AZALTANLAR
Östrojen	Obezite
<i>İlaçlar</i>	<i>İlaçlar</i>
Antikonvülzanlar	Progestinler
Tiroid replasmanı	İnsülin
	Glukokortikoidler
Hipertiroidizm	Hipotiroidizm
Siroz	Akromegali
Yaşlanma	Nefrotik sendrom

Çok nadir olarak tiroid ve adrenale bağı bazı hastalıklarda da erkek infertilitesi görülebilmektedir. Konjenital adrenal hiperplazisi (KAH) olan hastalarda erken puberte ve epifiz kıkırdaklarının erken kapanmasına bağı olarak kısa boy görülebilmektedir. En sık görülen KAH çeşidi kanda 17 hidrokspogesteron ve idrarda pregnanetriol yüksekliğı ile seyreden 21 hidrokstilaz eksikliğıdir. KAH hastalarında kanda artış miktarda adrenal androjen yüksekliğinin yaratmış olduğı hipofizde baskılanma söz konusu olup bu hastalarda gonadotropin seviyelerinin düşük olmasına bağı olarak infertilite görülebilmektedir. Ancak birçok KAH'lı erkek hasta fertildir (67). Bu yüzden rutin KAH araştırılmasının yapılması önerilememektedir.

Subklinik hipotiroidi semen parametreleri etkilememesine rağmen tiroidin hiperfonksiyon ve hipofonksiyonu infertilitenin erkek faktöründe ile ilişkili olabilir. Tiroid disfonksiyonun klinik belirtileri olmadığı sürece genellikle tiroid tarama testlerinin yapılması önerilmemektedir (18).

Genetik Araştırmalar:

Klinefelter Sendromu (KS) veya 47,XXY nonobstrüktif azoospermik erkeklerde en sık karşılaşılan ve bu olguların yaklaşık %10 unda görülen bir genetik durumdur (68). Canlı erkek doğumlarının 1:500 ve 1:1000 görüldüğü bildirilmiştir (69). Parental gametlerin mayoz bölünmesi sırasında kromozomların ayrışmamasından dolayı KS hastalarının büyük kısmında saf 47,XXY karyotip; %10 unda ise embriyogenezin mitotik hücre bölünmesi sırasında kromozomların ayrışmaması ile mozaik form (46,XY/47,XXY) ortaya çıkar (70). Bir X kromozomunun fazladan oluşu spermatogenezi ve androjen yetersizliğine neden olarak infertiliteye yol açar. İlk kez Klinefelter tarafından 1942 yılında jinekomasti, hipergonadotropik hipogonadizm ve infertilite triadı olarak tarif edilmiş olsa da günümüzde bunların dışında çok geniş klinik belirti ile karşılaşılabılır (71). Çoğu hastada gecikmiş puberte, önükoid tip, uzun boy ve virilizasyonda azalma görülür. Bu erkeklerde uzun boy ile birlikte uzun ekstremiteler ve omuzlarda darlık ve kalçaların normalden geniş olduğu görülür. Adölesan döneminde puberte gecikmesi nedeniyle başvururlar ve genellikle testosteron yerine koyma tedavisi ile puberte başlatılır. Pubertede yeteri kadar testosteron salınımı nedeniyle sorun yaşamayan erkeklerde ileri yaşlarda infertilite değerlendirmesi sırasında KS oldukları belirlenebilir. Tüm hastalarda testis boyutlarının küçük oluşu (<8 ml), serum gonadotropin seviyelerinin yüksek oluşu, ve azoospermi görülür. Mozaik tipte KS hastalarında semende bazen az sayıda da olsa sperme rastlanabilir. Önceleri ileri düzeyde kognitif ve davranışsal bozuklukların KS ile birlikteliği belirtilmişse de yeni çalışmalar sadece orta düzeyde kognitif ve konuşma bozuklukları aynı zamanda ince motor gelişiminde gerilik olduğunu göstermiştir (72). KS hastalarında diğer erkeklere oranla 50 kat daha fazla oranda meme kanseri görülme sıklığı bildirilmiş ve bu nedenle erkeklerin aylık kendilerinin meme kontrollerini yapmalarının önemi hastalara bildirilmelidir (73). Ayrıca bu erkeklerde ekstragonadal mediastinal germ hücre tümörü ve non-Hodgkin lenfoma görülme oranları yüksektir (74).

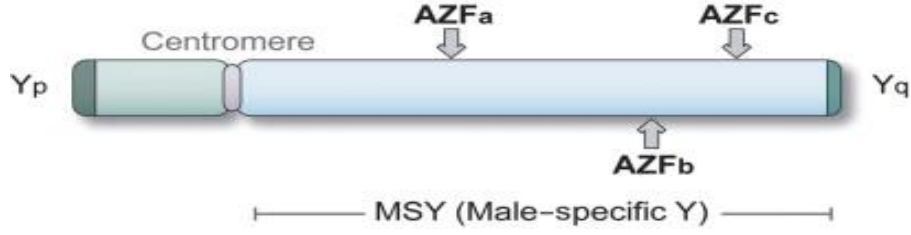
Hipogonadizm nedeniyle metabolik sendroma eğilimleri yüksektir bu nedenle hiperlipidemi, diabet, ve kardiovasküler hastalıklara eğilim ve diabet, kardiovasküler komplikasyonlardan ölüm riski yüksektir (75). KS hastalarında genellikle azospermi görülmesine karşın literatürde nadirde olsa doğal yoldan gebelik belirtilmiştir. Bu nedenle hastaların semen analizlerinin santrifüj sonrası dikkatli bir şekilde incelenmesi az sayıda sperm varlığının tespiti açısından önemlidir. Ağırıklı olarak testis içerisindeki patolojik bozukluk germinal aplazi ile birlikte tübüler sklerozis olmakla birlikte testis içerisinde sperm üretebilen bölgeler var olabilir. Testisten sperm elde etme tekniklerinin mikrocerrahi yöntemlerle gelişmesinden sonra bu erkeklerde sperm bulma oranları %69'a kadar ulaşmıştır (76). ICSI yöntemi ile sperm elde edilen olgularda yüksek oranda fertilizasyonla sonuçlanmaktadır. Sperm elde etme öncesinde kendi sağlıkları ve çocuklarında olabilecek genetik etkilenmeler açısından genetik danışmanlık almaları önerilmelidir.

46,XX erkek sendromu ise 1:20000 erkek bebekte bir sıklıkla görülen bir genetik durumdur (77). KS ile ilgili testis volümleri, jinekomasti, azospermi gibi benzerlikleri olmasına karşın ortalama erkek boyundan daha kısa yapıda, yüksek oranda hipospadias görülme sıklığı ve normal seviyede kognitif fonksiyonlar ile birlikte görülebilir (78). Bu erkeklerin %90'ında testis belirleyici (SRY) gen içeren Y kromozomunun kısa kolu (Yp) X kromozomlarından birinin üzerine yer değiştirmiştir (79). KS hastalarından farklı olarak bu erkeklerde AZFa, AZFb ve AZFc bölgeleri bulunmadığından spermatogenez tamamıyla yoktur. Bugüne kadar sperm bulma başarısı görülmediğinden testisten sperm elde etme veya testis biopsisi önerilmemektedir.

47,XYY Sendromu normal erkek fenotipi ve hormon profili ile karakterize ve erkek doğumlarının yaklaşık %0,1 inde görülen bir genetik durumdur (80). Bu erkeklerde azoospermi'den oligozoospermia'ye kadar çok çeşitli düzeylerde sperm yapım bozukluğu görülebilir. Spermatogonia'ların çok az oranında genetik bozukluk görülür ve ICSI veya doğal yoldan gebelik oluşması durumunda çocukta genetik yapı bozukluğu görülme riski düşüktür. Yine de bu erkeklerin yardımcı üreme teknikleri veya dokudan sperm elde edilmesi öncesinde genetik danışmanlık almaları önerilmelidir (81).

Noonan sendromu ise 'Erkek Turner sendromu' olarak bilinir ve bu sendromda Turner sendromuna benzer bir çok klinik karakteristikler vardır. Ancak kadında görülen Turner sendromu'ndan farklı olarak 46,XY genetik yapısı ve otozomal dominant geçiş gösterir (82). Bu sendromda kısa boy, yele boyun, kubitus valgus, pulmonar stenoz, hipertrofik kardiyomyopati, ptozis görülebilir. Fertilité normal olabilir fakat olguların %77 sinde kriptorşidizm, sperm üretim bozukluğu ve gonadotropinlerde yükseklik görülür (83).

Nonobstüktif azoospermik erkeklerde veya sperm sayısı 5 milyon/mL'nin altında olanlarda ve cerrahi yolla dokudan sperm elde etme işleminden veya ICSI tedavisi öncesinde çiftlere genetik açıdan bilgi vermek için uygulanan genetik testtir. Y kromozomunun normal moleküler yapıda olması sperm üretimi açısından kritik önem taşımaktadır. Y kromozomu bir akrosentrik kromozomdur ve kısa kol (Yp) ve uzun kol (Yq) dan oluşur (84). Y kromozomunda iki önemli bölge bulunur, ökromatik bölge Yp, sentromer ve Yq'nun proksimal parçasını içerir. Heterokromatik bölge distal Yq'dan oluşur. Distal Yq nun transkripsiyonel fonksiyonu yoktur ancak ökromatik bölge normal spermatogenezin oluşması için kritik önem taşıyan genetik lokuslara sahiptir. Seks belirleyici faktör (SRY) Yp üzerinde lokalizedir, embriyonik evrede gonadların testis yönünde gelişmesinde rol oynayan dönüşümü başlatır.



Şekil 2: Azospermi faktör (AZF) bölge ile Y kromozomu. (Campbell-Walsh Urology, 10. Baskı, Bölüm 7, Kısım 21, syf: 641, 2011)

Y kromozomu üzerindeki kritik bölgelerdeki delesyonlar veya mutasyonlar spermatogenezin kesintiye uğramasına neden olabilir. İnfertil erkeklerde yapılan ilk çalışmalar Yp üzerinde azospermi faktör (AZF) olarak adlandırılan bir bölgenin normal spermatogenez üzerinde çok önemli etkisi olduğunu gösterdi (85). Takip eden yıllarda kromozomal moleküler haritalama yöntemlerinin gelişmesi ile Y kromozomu üzerindeki mikrolelesyonların 3 bölgede olduğu ortaya çıkarıldı: AZFa, AZFb, ve AZFc (86). AZFa bölgesindeki delesyonların nonobstrüktif azospermik erkeklerin %1'inde bulunduğu tespit edildi. Bu bölgede bulunan DDX3Y (aynı zamanda DBY olarak adlandırılan) ve USP9Y genlerinin normal spermatogenez için önemli olduğu tespit edildi (87). AZFa mikrolelesyonlarında testis histolojisinde germ hücre aplazisi olduğu görüldüğünden ve şu ana kadar var olan literatür bilgisine göre sperm bulma şansının çok düşük olmasından dolayı testisten sperm elde etme operasyonları önerilmemektedir (88). AZFa bölgesinde olduğu gibi AZFb bölgesindeki mikrolelesyonlar sık görülmez ve diğer lokuslardaki delesyonlarla birlikte görüldüğünde testisten sperm elde etme başarısını azaltıcı etkisi bulunur (89). En sık karşımıza çıkan AZFc bölgesindeki mikrolelesyonlardır, azospermik erkeklerin %13'ünde ve şiddetli oligospermik erkeklerin %6'sında görülür. AZFc bölgesi 'azospermi'de silinmiş' (DAZ) geninin bulunduğu yerdir (90). Bu gen spermatogonia'da RNA bağlayıcı proteinin kodlanmasında rol oynar. İzole AZFc mikrolelesyonları azospermik erkeklerin %50'sinin üzerinde testisten sperm elde edilmesi nedeniyle daha iyi prognoza sahiptir (91). Y mikrolelesyonlarının infertilite alanı dışında direkt sağlık problemlerine neden

olmamasına karşın çiftlerin sperm elde edilme işlemi ve ICSI tedavisi öncesi genetik konsültasyon almaları önerilir. Bu çiftlerin doğacak erkek çocukları, normal fenotipe sahip ancak erkekten gelen delesyonlu Y kromozomuna sahip olduklarından aynı fertilité problemine yetişkin dönemde karşı karşıya kalacaklardır (92).

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu (KBVDA) obstruktif azoospermilerin %6'sını oluşturur (74). Normal vas deferens skrotum cildinden palpasyonla çok rahatlıkla hissedildiği için tek taraflı veya iki taraflı vas agenezisi sadece skrotal muayene yoluyla anlaşılabilir. Bu erkeklerde epididimin kaput bölgesi var olabilir ancak distal üçte ikisi ile birlikte vas deferens yoktur; ayrıca vezikülo-seminalislerde hipoplazi veya atrofi görülebilir. Vezikülo seminalis yokluğunda azoospermi ile birlikte ejakülat volümü çok düşük (0,5 ml) ve seminal asidik pH (6,5) olarak tespit edilir. Transrektal ultrason ile vezikülo seminalis yokluğu tespit edilebilir ancak genellikle tanı klinik belirtilere ve semen analizi bulgularına göre konulur. Spermatogenezis normaldir ve ICSI tedavisi için testis veya epididimden sperm elde edilebilir. Vaz agenezisinin gelişimi kistik fibrozis gen mutasyonuna veya anormal mezonefrik kanal gelişimine sekonder olarak meydana gelir. KBVDA bulunan erkeklerin %80'inde en az bir kistik fibrozis mutasyonu görülür. Bugüne kadar bu gende 500'ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır (93). KBVDA de en sık karşılaşılan mutasyon delta-508 mutasyonudur. CFTR mutasyonlarının %70'ni oluşturur (94). Kistik fibrozis mutasyonu tespit edilemeyen KBVDA'li erkeklerde genellikle henüz tespit edilememiş kistik fibrozis mutasyonu veya mezonefrik kanalın uygunsuz gelişimi olabilir (80). Bu erkeklerde %40 olasılıkla renal anomali görülebildiği için renal agezisi açısından taranmalıdır. Bu erkeklerde spermatogenez genellikle normal olduğu için sperm elde etme teknikleri perkütan veya açık cerrahi yöntemlerle kaput epididimden veya testisten yapılabilir. Taze veya dondurulmuş spermle yapılan ICSI sonuçları benzer yüksek oranlarda gebelik elde edilmesini sağlar (95).

Erkek infertilitesinin çok sık karşılaşılan bir nedeni olmasa da çoğu hastada tedavi yöntemleri ile fertilitenin yeniden kazanılması sağlanabilir. Periferal ve merkezi sinir sisteminin bir arada ve kompleks bir şekilde çalışmasıyla uretra yoluyla semenin dışarı atılması sağlanır. Ejakülasyon 3 ana fazda oluşur: Emisyon, mesane boynunun kapanması, ve ejakülasyon. Serebral kortekste duyuşsal ve görsel uyarılar torakolumbar sempatik sinirlerle aşağıya iletilerek prostatik düz kas, seminal vezikül, ve vaz deferenste kasılmalara ve pre-ejakülasyon sıvısının posterior üretrada birikmesine neden olur. Bu faza emisyon fazı denir. Sempatik uyarılmayla mesane boynu kapanır. Son olarak peri-üretal ve pelvik taban kaslarının ritmik kasılmaları ile posterior üretrada biriken semen üretra yoluyla dışarı atılır. Ejakülatuar fonksiyon bozukluğu için çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. İnfertil erkekte 3 ana kategoride bunlar toplanabilir: Fonksiyonel, nörojenik, ve retrograd ejakülasyon (6).

Erken ve geç boşalma fonksiyonel bozuklukları oluşturur. Erken boşalma yaşları 18-60 arası erkeklerin %30'unda görüldüğü bildirilmiştir. Erken boşalma şikayeti çiftlerin yaşamlarında önemli duygusal stres yaratmakla birlikte hastaların çoğu vajina içine boşalabildiğinden infertilite problemi az oranda görülür. Eğer ejakülasyon hemen her denemede vajina içine girmeden gerçekleşiyorsa çiftin kendilerinin semeni toplayarak evde inseminasyon için kullanmaları önerilebilir. Gecikmiş ejakülasyon da ereksiyon ve cinsel istek olmasına karşın boşalmanın gerçekleşmemesidir. Bu durumu açıklayacak nörolojik bir patoloji henüz tespit edilememiştir. Genel olarak psikolojik etkilenmelerin neden olduğu düşünülmektedir (96). Bazı erkeklerde seks terapisi veya vibratörle ejakülasyonu sağlanabilirken bazı erkeklerde elektroejakülasyon veya cerrahi yolla sperm elde edilmesi gerekebilir (97). Nörojenik anejakülasyon genellikle spinal kord yaralanmaları sonrasında gelişir. Ejakülatuar disfonksiyonun yanı sıra bu hastalarda erektil disfonksiyon, testislerde ısı regülasyonu bozukluğu ve genital trakt enfeksiyonlarına bağlı spermatogenezde bozukluklar görülür. Bu erkeklerde vibrostimülasyon ile refleks ejakülasyonla sperm elde edilmeye çalışılır (98). Eğer vibrostimülasyonda başarılı olunamazsa elektro-ejakülasyon diğer seçenektir.

Erkeklerin %90'ında periprostatik sinirlerin rektuma yerleştirilen prob yardımı ile elektrik stimülasyonu sonucu uyarılmasıyla refleks ejakülasyon oluşur. Bu işlem komplet spinal kord yaralanmaları dışında anestezi altında yapılır. Olguların 1/3'ünde retrograd ejakülasyon oluşabilir. Bu yolla da sperm elde edilemezse epididimden aspirasyon veya testisten doku örneği alınarak sperm elde edilmeye çalışılır (99). Mesane boynunun kapanmadığı durumlarda seminal sıvı antegrad yolla dışarı çıkmak yerine retrograd olarak mesane içerisine dolar. Boşalma sonrası santrifüj edilen idrarda her mikroskop sahasında 10-15 sperm görülmesi ile tanı konulur. Retrograd ejakülasyon, transüretal prostat rezeksiyonu sonrası mesane boynu hasarı, antidepressan ve alfa bloker ilaçların yan etkisi veya diabet, multipl skleroz gibi sistemik hastalıklardan dolayı oluşabilir. Tedavi öncesinde retrograd ejakülasyona yol açabilecek nedenler örneğin kullanılan ilaçlar gözden geçirilir. Diabete bağlı nöropati veya retroperitoneal sempatik sinirlerin cerrahi yolla hasarı gibi durumlarda semptomimetik ilaçlarla mesane boynu ve vas deferenslerin kontraksiyonu sağlanarak tedavi edilmeye çalışılır (100). Medikal tedavi sonrasında retrograd ejakülasyonun tamamen geçici olarak giderilmesi veya kısmen giderilmesi sağlanabilir. Bazı hastalarda tedaviye hiç cevap alınamayabilir. Bu ilaçların taşikardi ve hipertansiyon gibi yan etkilerinden dolayı kardiovasküler risk grubunda olanlarda dikkat edilmesi gerekir (101). Medikal tedaviye cevap vermeyen olgularda mesaneden sperm canlılığını koruyacak şekilde hazırlıklar yapıldıktan sonra idrardan elde edilerek inseminasyonda kullanılması ekonomik olarak uygun ve etkin bir yöntemdir (102).

İmmünolojik infertilite mekanizması tam olarak açıklanamamış ve hem nedenleri hem tedavisi tartışmalıdır. Spermin kan-testis bariyerini aşarak immün sistemle karşılaşması ile kanda antisperm antikoru (ASA) oluşabilir. Testiküler torsiyonu testis travması, kriptorşidizm, genital enfeksiyonlar, testiküler biopsi veya vazektomi sonrası oluşabilir (103, 104, 105, 106). Vazektomi sonrası erkeklerin %34-74 oranında ve vazovazostomi ile açılması sonrasında ise %38-60'ında ASA pozitif olduğu görülmüştür (107). ASA yüksekliğinin etkisi sperme bağlandığı yer ile ilgilidir. Genellikle sperm motilitesini etkiler, zona pellisudaya bağlanmasını ve

geçişini zorlaştırır, kadın genital yollarında yaşam süresinin kılmasına neden olur. Yapılan bir çalışmada ise spermlerin %80 ve üzerinde IgG veya IgA ile etkilenmesi sonucunda IVF başarı oranlarının %27 lere kadar düştüğünü, oysaki spermlerin %80 den az etkilenmesi sonucunda başarı oranları %78 lere kadar yükselmektedir (108). Standart olarak hastalığın tanımının yapılamamış olması ve kontrollü randomize çalışmaların olmaması immünolojik infertilitenin etkin tedavisinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

İki ana tedavi stratejisi vardır: İmmünosupresif ilaç tedavisi ve yardımcı üreme teknikleri. İmmünosupresif tedavide kortikosteroid kullanımı en çok kullanılan yöntemdir ve antikör titrasyonundaki azalmalara bağlı olarak %6 ile %50 arasında gebelik oranları belirtilmiştir (109). Bazı hastalarda steroid tedavisinin etkinliği olmasına karşın bu tedavilerin su tutulumunun artması, kemik erimesi, gastrointestinal kanama ve aseptik femur başı nekrozu gibi riskleri göz önünde bulundurulmalıdır (110). Yardımcı üreme tekniklerinden intrauterin inseminasyon (IUI) ve IVF teknikleri öncesinde ASA'nın semen hazırlama teknikleri ile uzaklaştırılmaya çalışılması gerekir (111). Sperm hazırlama teknikleri sonrasında yapılan 3 IUI siklusunu sonrası %64 gibi oranda gebelik olduğu bildirilmiştir (112). IUI başarılı olmadığı olgularda ICSI tedavisi etkin sonuçlar vermiştir. Yine de son yapılan çalışmalar ASA pozitif olanların embriyo gelişiminde negatif etkilenme olduğunu ve yüksek embriyo dejenerasyonu ve abortus oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (110).

Erkek infertilitesindeki son yıllardaki tanıya yönelik ilerlemelere karşın hala erkeklerin %30'undan fazlasında tanı konulamamaktadır (113). Nedenin tam olarak ortaya konulamaması tedavide ampirik medikal tedavilere veya yardımcı üreme tekniklerine yönelmeye yol açmıştır. Ampirik medikal tedaviler genellikle hormonal ilaçlardır. Bu tedaviler ile yapılan çalışmalarda geniş plasebo kontrol gruplarının olmaması tedavinin etkinliği konusunda tartışmalara neden olmaktadır (114).

Tablo 6: İdiopatik infertilite tedavisinde kullanılan ampirik medikal tedaviler

Ampirik farmakolojik tedavi
Gonadotropin releasing hormonlar
Gonadotropinler
<i>Lüteinizan Hormon (human koryonik gonadotropin)</i>
<i>Folikül stimulan hormon (human menopozal gonadotropin)</i>
Antiöstrojenler
<i>Klomifen sitrat</i>
<i>Tamoksifen sitrat</i>
Aromataz inhibitörleri
<i>Testolakton</i>
<i>Anastrazol</i>
Antioksidan vitaminler
<i>L- Karnitin</i>
<i>Kallikrein</i>
<i>Tiroid hormonu</i>
Hiperprolaktinemiye bağlı infertilite
<i>Bromokriptin</i>
<i>Kabergolin</i>

Gonadotropin releasing hormon (GnRH) tedavisi ile yapılmış iki adet küçük seri çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda GnRH tedavisi ile semen parametrelerinde belirgin bir düzelme olmadığı saptanmasına karşın aynı çalışmada gebelik oranlarında anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (115). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki ICSI öncesi GnRH tedavisinin düzenli olarak verilmesi gebelik oranlarında belirgin bir düzelme sağlamamaktadır (116). Antiöstrojenler en sık kullanılan medikal tedavi yöntemi olarak yıllardan bu yana kullanılmaktadırlar. En sık kullanılan ilaçlar ise klomifen sitrat ve tamoksifen sitrattır, bu ilaçlar hipotalamustaki östrojenlerin negatif geri bildirim mekanizmasını azaltarak

gonadotropin seviyelerinin serumda yükselmesini sağlarlar. Ayrıca yapılan çalışmalarda klomifen sitratın semen parametrelerinde iyileşme yaptığı saptanmıştır (117). Ancak yapılan bir meta analiz çalışmada klomifen sitrat tedavisinin gebelik oranlarını arttırmadığı saptanmıştır (118). Tamoksifen tedavisi ise semen kalitesi ve gebelik oranlarını da arttırmadığı saptanmıştır (119). Aromataz inhibitörleri ise testis, karaciğer, beyin ve yağ dokusunda bulunan bir sitokrom P-450 enzimi olan aromatazin enziminin inhibitörüdür. Antiöstrojenlerin etki mekanizmasına benzer bir etki göstermektedirler. Testolakton ve anastrazol bu amaçla kullanılan en önemli iki aromataz inhibitörüdür. Yapılan bir çalışmada ciddi oligozoospermisi olan hastalarda testolakton tedavisi sonrasında semen analizlerinde bir miktar düzelme olduğu saptanmıştır (120). Erkek infertilitesinde antioksidan tedavinin faydasının olduğu tespit edildikten bu yana antioksidan tedavi üzerine daha çok yoğunlaşmıştır. Anti oksidan vitaminlerden E vitamini, C vitamini, A vitamini mitokondriyal anti oksidan metabolizma için önemli maddelerdir. Yapılan çalışmalarda infertil erkeklerde yüksek oranlarda DNA kırılmalarının olduğu saptanmış olup bu hastalara E vitamini desteği yapıldığı zaman ICSI ile gebelik oranlarının arttığı saptanmıştır (121). Astenospermisi olan hastalarda L-karnitin tedavisi sonrasında semen analizinde düzelme olduğu saptanmıştır (122).

Yardımcı Üreme Teknikleri:

Yardımcı üreme teknikleri idiyopatik erkek infertilitesi, açıklanamayan infertilite ve tedavisi olmayan durumlarda artan bir yaygınlıkta kullanılmaya başlanmıştır. Ovaryumun kontrollü olarak klomifen sitrat veya gonadotropinler ile uyarılması sonucu elde edilen oositlerin bu tekniklerin kullanımıyla spermle buluşturulması güncel fertilitte tedavisinde sıkça kullanılan yöntemler halini almıştır.

Artifisyel Intrauterin İnseminasyon (IUI):

Bu teknikte seçilmiş çiftlerde normal yolla fertilizasyon şansını arttırmak amacıyla gametlerin sayı ve kalitesinin artırılmasını sağlar. Direkt olarak serviksten kanül yoluyla yıkanmış yüksek konsantrasyondaki spermlerin uterusu bırakılması yoluyla vaginal yola göre daha yüksek düzeylerde gebelik sağlanır. Bu yolla idiyopatik infertilite, servikal uterusu ait problemlerde, orta düzeyde sperm bozukluklarında gebelik başarısı yüksektir (123). Diğer yardımcı üreme tekniklerine oranla daha ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir (124). IUI için genellikle yüzdürme, basit sperm yıkama, gradientli santrifüj ve cam yün filtrasyon teknikleri ile uygun spermlerin seçilmesi sağlanır. Günümüzde sıklıkla çift dansiteli gradient santrifüj ve cam yün filtre teknikleri kullanılır. Bu tekniklerle morfolojik olarak normal yapıda, ileri hızlı motilitesi olan ve normal kromatin yapısına sahip fazla sayıda sperm elde edilmeye çalışılır (125).

In Vitro Fertilizasyon (IVF):

IVF için kadınlarda kontrollü over stimülasyonu ile bir siklusta birden çok oosit elde edilmesi için gonadotropin tedavisi verilir ve oositlerin ultrason kılavuzluğunda iğne aspirasyonu ile toplanır. Yıkama işleminden geçirilmiş spermlerle 2 ila 3 gün inkübe edilerek oositlerin döllenmesi ve embriyo gelişimi sağlandıktan sonra seçilen iyi kalite embriyolar uterusu transfer edilir. Bu yolla embriyo transferi yapılanların ortalama %20-30 oranında gebelik elde edilir. Fertilizasyonun olmadığı doğal olarak embriyo gelişiminin gerçekleşmediği olgular için ICSI

kullanılmaktadır. Bu yöntemde motilite ve morfolojisine bakılarak seçilen sperm, oosit içerisine enjekte edilerek fertilizasyon oluşturulmaya çalışılır. Bu yöntem ilk uygulandığı yıllarda IVF ile fertilizasyon başarısızlığı olan vakalarda veya sperm sayısının az olduğu vakalarda kullanılmaya başlanmıştır. Ancak ICSI yöntemi ile ilerleyen yıllardan epididim ve testisten cerrahi yolla elde edilen immatür sperm de kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde hem erkek hem de kadın faktörüne bağlı infertilite olgularında %70-80'e varan fertilizasyon ve genel olarak %45 kadar klinik gebelik başarısı sağlamaktadır. Bu nedenle ICSI, popülaritesi IVF'e göre gittikçe artarak ve erkek infertilitesinin her formunda kullanılmaya devam etmektedir (126).

Cerrahi:

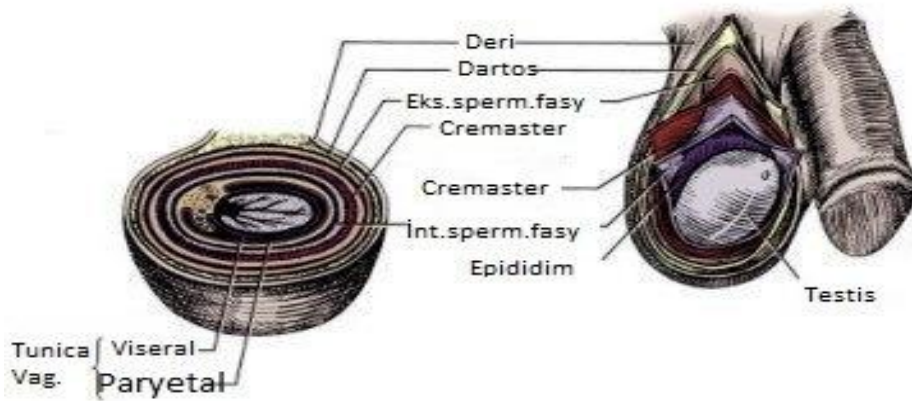
Yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olabilmek için tabiki morfolojisi iyi canlı bir sperme ihtiyaç duyulmaktadır. Önceleri umutsuz vakalar olarak değerlendirilen testiküler yetmezlikli nonobstrüktif azospermik olan erkekler de şimdilerde biyolojik olarak baba olabilmektedirler. Ultrasonografi eşliğinde seminal veziküllerden sperm eldesi sadece tanı için değil; IVF, ICSI için desperm sağlama yolu olmuştur. Benzer şekilde infertil olgulara yapılan testiküler biyopsi, eskiden olduğu gibi FSH düzeyleri ve testis volümleri normal sınırlarda olan erkeklerde spermatogenez varlığını ortaya koymak için değil günümüzde FSH ve testis volümüne bakılmaksızın obstrüktif ve obstrüktif olmayan azospermik olgularda da endikasyonu bulunmaktadır (127). Testiküler biyopsi eşzamanlı olarak uygulanacak IVF ve ICSI için sperm elde etme yöntemi olmanın dışında ileride tekrar kullanılabilen üzere sperm dondurma işlemi yapmak için de kullanılmaktadır. ICSI ile IVF üreme sisteminin cerrahi olarak düzeltilemeyen tıkanıklıklarında ve obstrüktif olmayan azospemi gibi en şiddetli erkek faktörünü bulunduran infertilitenin tedavi şansını arttırmasına rağmen, pahalı bir işlemdir ve over stimülasyonu, oosit alınması ve multiple gebelik gibi kadın partnerler için daha invaziv ve zor bir işlemdir. Ayrıca ICSI tüm doğal bariyerleri atlayarak etki ettiği için genetik anormalliklerin de bebeğe geçişine sebep olabilir (128).

Bu çiftlerin uygun seçimi sırasında genetik değerlendirme de yapılması gerekmektedir. Obstrüktif azospermisi ve varikoselin mikrocerrahi ile düzeltilmesi gibi erkek faktör infertilitesinin spesifik tedavisinin en güvenli ve ucuz tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir (129).

Testiküler yetmezliği de olan düzeltilemeyen obstrüktif azospermisi olan veya obstrüktif olmayan azospermisi olan hastalarda sperm eldesi ile ICSI ile IVF yöntemi gebelik elde etmek için kullanılan kolay bir tedavi seçeneği olmuştur. Perkütan ya da açık cerrahi yaklaşımla testis, epididim ya da seminal veziküllerden sperm eldesindeki yeni teknik ve gelişmeler cerrahların seçeneklerini arttırmıştır. Ayrıca cerrahi esnasında spermlerin bulunduğu seminifer tubüllerin bulunmasında kullanılan cerrahi mikroskobunun da devreye girmesiyle testiküler sperm eldesinin başarısı arttırılmış olup (130), morbidite önemli oranda azalmıştır (131).

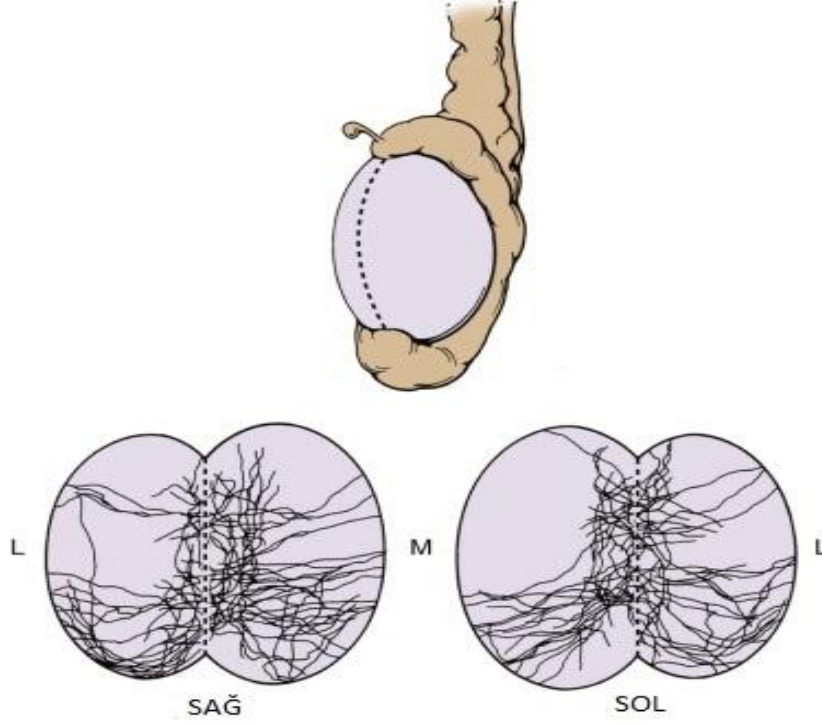
Anatomi:

Skrotum cildi pigmente, kıllı, yağdan yoksun, zengin yağ ve ter bezleri içeren bir dokudur. Dartosa bağlı olarak transvers seyir gösteren rugaları bulunan bir dokudur. Orta hatta raphe hattı olarak adlandırılan ve dış meatustan başlayarak anüse kadar devamlılık gösteren genital tüberkülün birleşme hattını belirten koyu renkli pigmente bir çizgi bulunmaktadır. Raphe hattının altında skrotum ortada bir septum ile ikiye ayrılmaktadır. Skrotum derisi altında dartos kası bulunur. Bunun da altında karın duvarından, testislerin inmesi sırasında birlikte gelen 3 adet fascia tabakası yer alır. Bunların da altında tunika vajinalis'in parietal yaprağı vardır. Skrotum, konnektif dokudan oluşan bir septum ile iki kompartımana ayrılmıştır. Skrotum sadece testisleri içerisinde taşımakla kalmaz, kasılıp-gevşemesiyle testislerin belirli bir ısıda kalmasını da sağlarlar. Normalde testisler vücut ısısından 2-3 °C daha soğuk ortamda bulunurlar. Skrotumun arterleri ise femoral, internal pudental ve inferior epigastrik arterlerden kaynaklanır. Venleri ise arterlere eşlik eder. Lenf damarları ise yüzeysel inguinal ve subinguinal lenf nodlarına drene olur. En dışı tunika albuginea denilen sert fibröz bir kılıf ile sarılmıştır. Tunika albuginea, testisin arkasında içeri doğru kıvrılarak mediastinumu oluşturur. Mediastinumdan testis içine doğru septalar çıkarak testisi 250 lobüle ayırır.



Şekil 3: Skrotum ve katları (Pansky B. Review of gross anatomy. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1987. p. 483.)

Testisin ön ve dış yüzleri en dışta tunika vajinalisin viseral yaprağı ile örtülmüştür. Bunun da dışında tunika vajinalisin parietal yaprağı bulunur. İki yaprak arasında normalde 1-3 ml seröz yapıda sıvı bulunur. Testisin içinde her bir lobül 1-4 adet seminifer tubül içerir. Seminifer tubüller yaklaşık 60 cm uzunluğunda borucuklar olup, duvarını döşeyen germ hücreleri lümene dökülerek ilerlerler. Seminifer tubüller mediastinumda birleşerek rete testisi oluştururlar. Burada birleşen seminifer tubüller 15-20 adet efferent duktus halinde testisi terk ederek epididime gelirler. Seminifer tubüllerin konnektif ve elastik dokudan oluşan bir bazal membranı bulunur. Bunun üzerine Sertoli hücreleri ve spermatojenik hücreler otururlar. Seminifer tubüller arasındaki stroma konnektif dokudan oluşmuştur ve içinde interstisyel Leydig hücreleri yer alır. Testislerin kan dolaşımı böbreklerin kan dolaşımı ile yakın ilişki içindedir, çünkü her iki organın embriyolojik orijinleri aynıdır. Testislerin arterleri olan internal spermatik arter aortadan renal arterlerinin çıktığı yerin hemen altından kaynaklanır. Spermatik kordonun içinde ilerleyerek testise ulaşır. Bu arada internal iliak arterlerden gelen vaz deferens'in arterleri ile de anastomoz yapar. Testisleri drene eden venler, skrotum içinde plexus pampiniformisi oluşturur. Spermatik kordon içerisinde yukarı çıkarak, inguinal kanalın iç halkası hizasında spermatik ven adını alarak sağda renal venin hemen altında vena kavaya, sol da ise renal vene açılırlar. Testisin lenfatikleri lomber lenf nodlarına ve buradan da mediastinal lenf nodlarına drene olur. Sperm üretimi testisler içerisinde olur. Testisler, 15-25 ml volümde, 4.5-5.1 cm uzunluğunda bir çift oval organ olup, skrotum içerisinde yerleşmişlerdir. Parankimi dıştan tunika albuginea adı verilen bir kapsül ile çevrelenmiştir. Bunun altında testis dokusuna ait subkapsüler damar ağı tunika vaskulosa bulunur. En dışını ise tunika vajinalis'in viseral yaprağı sarar. Tunika albuginea esasen kollagen liflerden oluşmuştur, aralarında düz kas lifleri bulunur. Elastisitesi yoktur. Yapısında bulunan düz kas liflerinin kasılması ve gevşemesi testisin kan dolaşımını etkiler, çünkü testisin arterleri kapsülü oblik olarak geçerler.



Şekil 4: Testise giren arterlerin şematik görünümü. Sağ testise 27, sol testise 26 bölgeden giren arterler en çok ön yüz üst ve alt polde sıklaşırken orta kesimin lateral medial kesiminde seyrekleşirler. (Jarow JP. Clinical significance of intratesticular arterial anatomy. J Urol 1991;145:777.)

Testis ve epididimin arter beslenmesi 3 kaynaktan gelir: internal spermatic arter, deferensiyal arter, ve eksternal spermatic (kremasterik) arter. İnternal spermatic arter renal arterlerin hemen altında abdominal aorta'dan çıkar. Spermatic korddan geçerek testise ulaşır. Spermatic kordon içerisinde olguların %50'sinde bir, %30'unda 2 ve %20'sinde ise 3 adet arter bulunur. Spermatic kordondan çıktıktan sonra arterler pleksus pampiniformis ile çok yakın temas halinde ilerlerler. Pleksus pampiniformis, testisten çıktıktan sonra venlerin birbirleriyle yaptıkları yoğun anastomoz ve kıvrılmalar neticesi oluşan bir ven kümesidir. Bu pleksus içerisinde arter ve venlerin birbirleriyle çok yakın ilişki

içerisinde bulunmaları, aralarında hem ısı hem de küçük moleküllerin karşılıklı değişimine olanak verir. Çünkü zaman zaman arter ve venleri birbirlerinden sadece ince damar duvarları ayırır. Örneğin burada testosteron venden artere, pasif diffüzyon ile geçmektedir. Benzer şekilde, arter ve ven arasında ısı aktarımının olması testise gelen kanın, normal vücut ısısından 2-4°C daha düşük olmasını sağlar. Eğer bu ısı farkı kaybolursa, örneğin inmemiş testis ve varikoselde olduğu gibi, testis fonksiyonları da bozulabilir. Testis parankimi, mediastinumdan kapsüle doğru uzanan septalarla 200-250 adet lobüle ayrılmıştır. Her bir lobül içerisinde ise 1-3 adet seminifer tubül bulunur. Seminifer tübüller, içerisinde sperm hücrelerinin geliştiği ortalama her biri 60 cm uzunluğunda borucuklardır. Toplam 600-1200 tübülün tamamının uzunluğu yaklaşık 250 m'dir. Duvarında gelişen germ hücreleri olgunlaşıp, spermatozoa haline geldiklerinde, bu borucukların lümenine dökülürler. Spermatozoa daha sonra lümen içerisinde ilerleyerek, yoluna devam eder (6).

Operasyon mikroskoplarının kullanıma girmesi ile daha iyi bir görüş alanı sağlanarak tunica albugineada bulunan kan damarlarının daha iyi görülmesi sağlanarak operasyon alanında daha az kanamanın olması hedeflenmektedir, böylece kansız biyopsi spesimeninin alınması sağlanmaktadır (132). Yapılan çalışmalarda obstrüktif olmayan bazı olgularda mikroskop kullanılarak yapılan testiküler biyopsi esnasında bazı seminifer tübüllerin çok daha geniş olduğu saptanmıştır (133). Daha geniş tübüllerin daha fazla sperm içermeye olasıları bulunmaktadır.

Teknik:

Genel ya da rejyonel anestezi altında median raphe ya da çift taraflı transvers skrotal kesi ile testisler eksplore edilir. Testisler kesi yapılan hattan dışarıya doğru doğurtulur. Tunica vaginalis açılır ve ameliyat mikroskobu ameliyat sahasına getirilir. Tunica albuginea'nın ön yüzünde 10x büyütme eşliğinde avasküler bir alan bulunmaya çalışılır ve tunica albuginea 15'lik bistüri ile kan damarlarının arasında bulunan avasküler alandan transvers olarak kesilir. Kesi yapıldığı esnada kesi yerini çarpazlayan küçük damarlar kesilmeden önce bipolar koter yardımı ile koagüle edilebilir. Böylece çalışma alanında kansız bir alan sağlanmış olunmaktadır. Seminifer tübüller incelenir. Sertoli cell only içeren tübüller mikroskop altında ince, beyaz saç teli gibi ince görünürlerken, spermatogenezin olduğu tübüller daha geniş kalın ve sarı renkli olarak görünmektedirler. Portegü veya bir penset yardımı ile seminifer tübüller arasında daha kalın tübüllerin ortaya çıkartılması için disseksiyon işlemi yapılır. Görünüm olarak kalın tübüllerin olduğu bir bölge saptanırsa bir penset yardımı ile bu tübüller testis dokusundan eksize edilerek ameliyathane içerisinde bulunan bir androloji teknisyeni tarafından disseksiyonu yapılır. Bu işlem sperm bulunana kadar devam edilmelidir, sperm bulunduktan sonra ise bipolar koter ile hemostaz yapılır ve tunica albuginea kesisi 6/0 naylon sütür ile kapatılır. Testis tekrar skrotum içerisine konularak tunica vaginalis 5/0 vikril ile kontinue olarak kapatılır. Eğer bir taraf testisten sperm bulunamazsa gerekirse karşı taraftaki testise de de aynı işlemler uygulanarak sperm aranmalıdır.

Mikrodisseksiyon yöntemi kullanılarak eksplore edilen erkeklerin yaklaşık olarak %50 sinde sperm bulunmuştur. Sperm bulunana erkeklere de ICSI ile IVF yapılması ile %50 sinde gebelik elde edilmiştir. Spontan düşük oranları %19 dur. Yüksek spontan olarak düşük oranlarının olması obstrüktif olmayan azospemili erkeklerin spermlerinde olası kromozomal anomaliler ve DNA hasarına bağlı olabilirler (134).

Tablo 7: Testiküler sperm ekstraksiyonu yapılan bazı hastalıklarda operasyon sonrası sperm bulunma oranları (135,136,137,138,139, 140).

HASTALIK	SPERM BULUNMA ORANI
Klinefelter Sendromu	%68
AZFc delesyonu	%70
Sertoli cell only sendrom	%37
Postkemoterapi	%53
Kriptooidizm (orşiopeksi sonrası)	%74
Maturasyon arresti	%40
AZFa, AZFb delesyonları	%0

GİRİŞ VE AMAÇ:

Azospermi belirlenen hastalarda obstruktif ve nonobstruktif ayırımının yapılması gerekmektedir. Öncelikle semen örneği santrifüje edilmelidir. Pellette herhangi bir sperm görülmesi bilateral duktal obstrüksiyonu ekarte ettirir ve hasta oligospermi yönünden tekrar tetkike alınmalıdır. Tedavi protokolleri birbirinden tamamen farklı olan bu patolojilerin tanısında hastalar; öncelikle ayrıntılı anamnez, fizik muayene (özellikle vas deferenslerin durumu ve testis boyutları) ve hormon profili ile değerlendirilmelidir.

Konjenital bilateral vaz deferens agenezisi (KBVDA) obstruktif azosperminin yaygın nedenidir. KBVDA fizik muayeneye dayanan bir klinik olup, fizik muayenede vas deferensler bilateral olarak palpe edilemezler. Hastalık, CFTR genindeki bozukluktan kaynaklanır (74). İleri bir radyolojik görüntüleme gerekmez ancak bu hastaların küçük bir kısmında üst üriner sisteme ait anomaliler bulunur ve abdominal USG yapılabilir. Böyle olguların büyük kısmında spermatogenez normal olup, testis volümlerinin de normal olması durumunda tedavi planlanmadan önce sadece serum FSH testi ile tetkik edilmeleri yeterli olur. Semen analizinde fruktoz çalışılması ile eğer semende fruktoz miktarının normal sınırların altında bulunması daha çok obstrüktif bir patolojiyi düşündürürken, normal sınırlarda olması ise obstrüksiyonu ekarte ettirmez (80). Yapılan transrektal ultrasonografi tetkiki ile dilate seminal veziküllerin görülmesi bu yolakta bir aşamada obstrüksiyon olduğunu düşündürerek bizi daha çok obstrüktif bir patolojiye doğru yönlendirmektedir.

Testis volumleri küçük hastalarda primer ya da sekonder testiküler yetmezlik vardır. Bu tanıyı koymak kadar hem fonksiyonel hem nonfonksiyonel hipofiz tümörlerini ortaya koymak için testosteron, LH, FSH ve prolaktin içeren serum hormon testleri yapılabilir. Küçük testis ve normalin iki yada üç katı serum FSH

konsantrasyonu bulunan hastalarda, şiddetli germ hücre yetmezliği olabilmektedir. Testiküler yetmezliğe bağlı azospermi bulunan hastalarda, Klinefelter sendromu gibi kromozom anomalilerini ve Y kromozom üzerindeki mikrolezyonları ekarte etmek için genetik testler yapılmalıdır. Sekonder testiküler yetmezlikli hastalar hormon ile tedavi edilebilirken, primer testiküler yetmezlik genellikle düzelmez.

Obstrüktif ve non obstrüktif azospermi olduğu saptanan hastalara çocuk sahibi olabilmeleri amacıyla yapılacak olan tedavi mikroskobik testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE) operasyonudur (130). Operasyon sonrası sperm elde edilen çiftlere yardımcı üreme tekniklerinden uygun olanı seçilerek çocuk sahibi olabilmeleri sağlanmaktadır. Ancak mikro-TESE yapılan her hastada sperm bulunamamaktadır. Ramasamy ve arkadaşlarının yapmış olduğu prediktif çalışma ile erkek yaşı, serum FSH düzeyi, testis volümü, varikozel varlığı, kriptoorşidizm varlığı ve genetik araştırmalar sonucu Klinefelter Sendromu varlığı kriterler olarak kullanılmıştır ve nomogram hazırlanmıştır (141). Ju Tae Seo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile FSH ve testis boyutlarının sperm bulunabilmesi ile ilişkili olmadığı, daha çok histopatoloji ile alakalı olduğunu tespit etmiş olup patoloji sonuçlarına göre nomogram tablosu elde etmişlerdir (142). Literatürde yapılmış olan bu çalışmalar daha çok nomogram şeklinde olup puanlama sistemi olmadıkları için polikliniklerde kullanılabilmesi pratik olarak daha zor gözükmektedir.

Biz çalışmamızda polikliniğimizde kullandığımız infertilite formları ışığında hastaların anamnezinden alınan bilgiler, fizik muayene, laboratuvar sonuçları, ameliyat bilgilerine dayanarak polikliniklerde kullanılacak daha pratik bir puanlama sistemi oluşturmayı amaçladık. Böylece operasyon öncesi hastaların ve cerrahın sperm bulunabilme konusundaki kaygılarını azaltarak beklentilerin optimum seviyeye çıkarılması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Ocak 2003 – Temmuz 2011 tarihleri arasında hastanemiz polikliniğine çocuk sahibi olmak amacıyla başvurmuş 3876 hastanın verileri incelendi. Bu grupta çalışmamıza dahil olabilme kriteri olarak tanımlanan azospermili olan 874 hasta olduğu tespit edildi. Bu hastalar içerisinde azospermik olan ve kliniğimizde mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE) yapılmış olan toplam 237 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların polikliniğe başvuru esnasında polikliniğimizde doldurulmuş olan infertilite formlarına ulaşılarak hastaların infertilite hakkındaki bilgilerine ulaşıldı. İnfertilite formlarımızda hastanın yaşı, mesleği, eş yaşı, infertilite süresi, puberte zamanı, ilk masturbasyon yaşı, haftalık cinsel ilişki sıklığı, libido derecesi, cinsel ilişki zamanlaması, ejakülasyon ve ereksiyon sorgulanması, geçirmiş olduğu operasyonlar, travma öyküsü, hastalık öyküsü, sigara ve alkol kullanım öyküsü, toksik maddelere maruziyet öyküsü, ailede infertil olguların varlığının sorgulanması, genetik geçişli bir hastalığı olanın bulunup bulunmadığının öğrenilmesi ve infertilite nedeni daha önce herhangi bir operasyon veya tedavi alıp almadığı sorgulandı.

Detaylı bir anamnez alınmasını takiben hastaların boy ve kiloları kaydedilerek beden kitle indeksi hesaplandı. Hastaların sakal, bıyık, aksiller ve pubik kıllanması kontrol edilerek sekonder seks karakterlerinin gelişimi, skrotal muayene ile her iki testisin değerlendirilerek testislerin hacim ve kıvamı, epididim, vas deferens muayenesi, varikozel ve hidrosel varlığı ile ilgili bilgilere ulaşıldı. İnfertilite formlarımızda bulunan bilgiler ışığında hastaların spermiyogram sonuçlarına, laboratuvar sonuçlarından FSH, LH, testosteron seviyeleri ile ilgili bilgilere ulaşıldı. Azospermi nedeniyle çocuk sahibi olmak amaçlı başvuran hastalara mikro-TESE operasyonu yapılmış ise bu hastaların operasyon bilgileri ve sperm bulunup bulunulmadığına ulaşıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.07.2013 tarihi ve 2013/28-04 karar no ile çalışmaya etik kurul onayı alındı.

Polikliniğimize çocuk sahibi olma arzusu ile başvurmuş olan ve yapılan spermiyogram sonucuna göre azospermik olmayan hastalar çalışmamıza dahil edilmediler. Yapılan spermiyogram sonucunda azospermik olarak tespit edilen ve mikro-TESE operasyonunu kabul eden hastalar çalışmamıza dahil edildiler.

Spermiyogram ölçümleri kliniğimiz Androloji Laboratuvarında aynı biyolog tarafından bakılmıştır. Spermiyogram ölçümleri için kliniğimizde yaklaşık en az 3 ile 5 gün arasında cinsel perhiz uygulanan hastalardan örnekler toplanmaktadır. Özel olarak sperm toplamak için düzenlenmiş olan odamızda mastürbasyon ile elde edilen semen örneği steril ve geniş ağızlı bir kaplarda toplanıldı. Semen likeifikasyonu için yaklaşık olarak 30 dakika kadar beklenildi, toplanan materyal 30 dk bekletildikten sonra Yellow Line™ marka TTS 2 model cihazımızda 15 dakika boyunca 600 devirde santrifüj edildi. Semen örnekleri 37°C'de bekletildi ve

hareketlilik değerlendirmesi ejakülasyondan sonra yarım saat içinde oda sıcaklığında yapıldı. Sperm konsantrasyonu ve motil sperm yüzdesi WHO kriterlerine göre belirlendi. Sonrasında semen örneğinde mikropipet ile alınan 1 damla örnek lam ve lamel arasında yayılarak 40 büyütme Olympus® marka ışık mikroskopunda bakıldı. Bu işlemin ardından semen örneğinden 1 ml alınarak 20 ml serum fizyolojik ile seyreltilerek Thoma® lamına yayılıp sayım işleminin yapılabilmesi için ışık mikroskobuna alındı. Işık mikroskobu altında 40 büyütme ile en az 8 alan taranarak sperm sayısı hesaplandı. Eğer sayım esnasında sperm saptanamadıysa azospermi tanısını koymadan önce elimizdeki tüm semen örneğini 10 ml serum fizyolojik ile karıştırarak 15 dakika boyunca 1500 devir ile santrifüj yapılarak, çöken materyal alındıktan sonra yeniden 10 ml serum fizyolojik ile seyreltilerek 15 dakika boyunca 1500 devirde yeniden santrifüj yapılarak örnek Thoma lamına alınarak tüm alanlar tarandı.

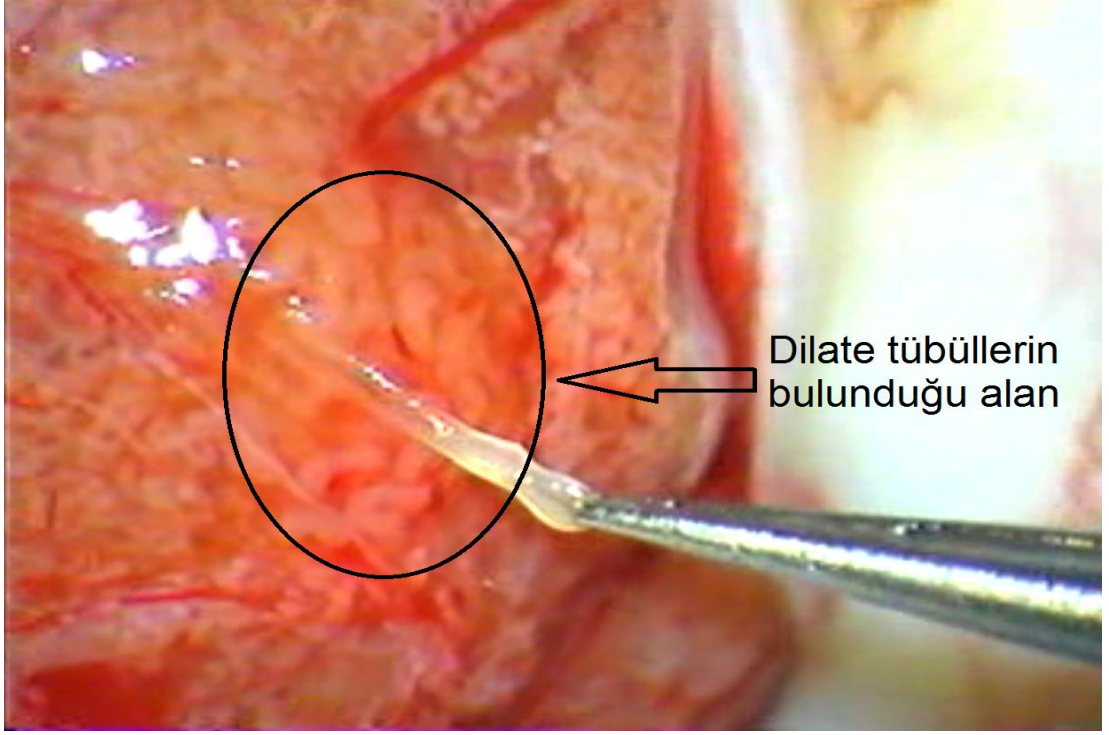
Her bir spermin motilitesi 4 kategoride skorlanarak not alındı:

- a) Hızlı ileri hareketli
- b) Yavaş ileri hareketli
- c) Yerinde hareketli
- d) Hareketsiz (immotil)

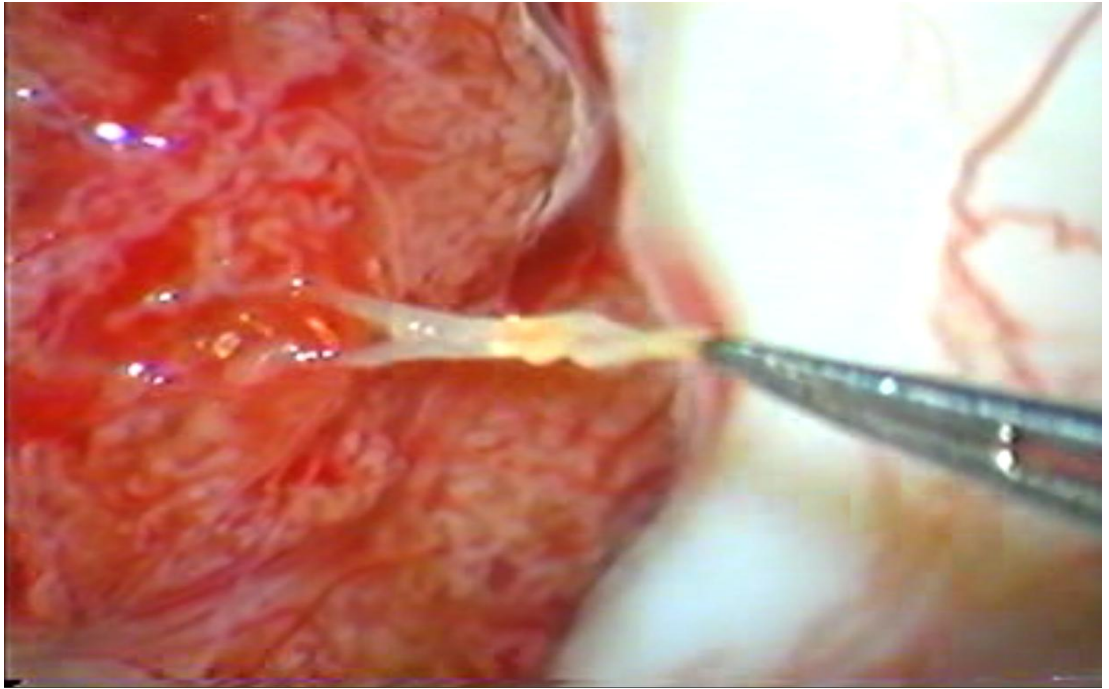
Mikroskop alanını lineer motilite ile geçen spermiler ileri hareketli olarak değerlendirildi. Lineer motilitesi olmayan spermilerle, lineer motilitesi olan spermilerin toplam yüzdesi ise toplam hareketlilik olarak belirlendi. Ejakülasyondan sonra 60 dak. içinde %50 ve daha fazla ileri motilitesi (hızlı ileri hareketli+ yavaş ileri hareketli) veya %25' ten fazla hızlı ileri motilitesi olan örnekler sperm hareketliliği açısından normal kabul edildi.

Sperm bulunması halinde sperm morfolojisine bakılması amaçlı semen örneğinden 1 damla alınarak lam üzerine ince bir şekilde yayılarak kuruması beklenildi. Sonrasında örneğin üzerine cotton blue boyası eklenerek yaklaşık olarak 10 dk boyunca kuruması beklenildi. Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra fazla boyaları ortamdaki almak amaçlı yıkama işlemi yapılır ve preparat tekrar kurumaya bırakıldı. Kuruyan örnek ışık mikroskopunda immersiyon yağı yardımı ile 100 büyütme ile bakılarak morfoloji değerlendirilmesi yapıldı. Kliniğimizde morfoloji değerlendirilmesi Kruger'in belirtmiş olduğu morfolojik sınıflandırma yöntemine göre yapılmaktadır.

Spermiyogram tetkiki sonucunda azospermi olduğu saptanan hastalara mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu operasyonu yapılmasının gerekli olduğu anlatıldı; operasyonu kabul eden ve rızası alınan hastalara mikro-TESE operasyonu için hazırlıklara başlandı. Mikro-TESE operasyonu sedasyon anestezisi altında veya genel anestezi tekniklerinden biri kullanılarak tüm operasyonlar aynı üroloji uzmanı hekim tarafından hastanemizde gerçekleştirilmiştir. Anestezist tarafından belirlenen uygun anestezi yöntemi uygulandıktan sonra uygun saha artımı ve örtümü yapıldı. Sterilizasyon koşulları uygun olarak sağlandıktan sonra No:15 bistüri ile skrotumda raphe hattından yaklaşık 3-4 cm lik insizyon hattı açıldı. Künt ve keskin disseksiyonla katlar açılarak daha önceden muayene ile daha büyük olduğu tespit edilen testise ulaşıldı. Testis yapılan insizyondan doğurtularak No:15 bistüri ile ekvatoryal olarak açıldı ve D.F. Vasconcellos™ marka mikroskop ile 40x büyük büyütme altında dilate tübüller araştırılarak operasyon salonunda bulunan embriyolog için ve patolojiye gönderilmek üzere ayrı ayrı parçalar alındı.



Resim 1: Kliniğimizde yapılan mikro-TESE operasyonundan bir görüntü, daire içerisindeki alan dilate túbüllerin bulunduğu alan, etrafında da hyalinize olmuş tubüller görülmektedir.



Resim 2: Kliniğimizde yapılan mikro-TESE operasyonundan bir görüntü

Operasyon esnasında mikroskopik görüş altında alınan dilate túbüller operasyon salonunda hazır bulunan embriyologlara verildi. Embriyologlar tarafından disseke edilerek parçalanan materyalin túbül içerisindeki seminal plazma ve materyalin dışarıya çıkması sağlandı. Embriyologlar tarafından 200 ve 400 büyütme mikroskopları ile parçalanan túbüllerin içerisinde sperm araştırıldı. Eğer gönderilmiş olan materyallerin içerisinde sperm bulunursa mikro-TESE operasyonuna son verildi, ancak sperm bulunamadıysa mikroskop altında diğer testis de aynı yöntem ile açılarak embriyologlara materyal gönderilmeye devam edildi. Sonrasında açılan testisler ve katlar anatomisine uygun olarak kapatılarak işlem sonlandırıldı.

İnfertilite formlarımızdan edinmiş olduğumuz bilgiler dahilinde hastaların yaşı, infertilite süresi, kriptorşidizm varlığı, sigara kullanma öyküsü, toksik madde maruziyeti varlığı, genetik anomali varlığının olup olmaması, büyük olan testisin milimetre olarak boyutu, beden kitle indeksleri, FSH değerlerinin mikro-TESE operasyonu ile sperm elde etme arasındaki ilişkilerini saptamak amaçlı çok değişkenli analizleri lojistik regresyon analizi yapılarak saptandı. İstatistiksel analizler SPSS v.15 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR:

Çalışmamıza dahil edilen hastalar içerisinde azospermik olan ve kliniğimizde mikro-TESE yapılmış olan toplam 237 kişinin demografik verileri ile bağımlı değişkenler olarak incelenen; infertilite süresi, kriptoorşidizm varlığı, sigara kullanma öyküsü, toksik madde maruziyeti varlığı, genetik anomali varlığının olup olmaması, büyük olan testisin milimetre olarak boyutu, beden kitle indeksleri, FSH değerleri, sperm bulunma oranları ile ilgili bilgiler Tablo-8 ve Tablo-9 da verilmiştir.

Tablo 8: Azospermi saptanan ve kliniğimizde mikro-TESE operasyonu yapılan 237 hastanın verileri

	SAYI (n:237)	%
Sigara içen	141	59,5
Sigara içmeyen	96	40,5
Toksik madde maruziyeti var	46	19,4
Toksik madde maruziyeti yok	191	80,6
Varikosel var	86	36,3
Varikosel yok	151	63,7
Normal Kromozom	228	96,2
Kleinfelter	9	3,8
Aile öyküsü var	34	14,3
Aile öyküsü yok	203	85,7
İnmemiş testis hikayesi var	25	10,5
İnmemiş testis hikayesi yok	212	89,5

Tablo 9: Azospermi saptanan ve kliniğimizde mikro-TESE operasyonu yapılan 237 hastanın tanımlayıcı verileri

	Ortalama (minimum-maksimum) Standart deviasyon
Yaş (yıl)	33,01 (21-49) ± 5,55
İnfertilite süresi (ay)	62,62 (1-360) ± 62,27
FSH (ng/ml)	21,00 (0,13-86,80) ± 16,20
Büyük olan testisin boyutu (mm)	34,79 (10-70) ± 11,87
BMI (kg/m ²)	26,32 (16,46-41,76) ± 3,99

Kliniğimizde Ocak 2003 – Temmuz 2011 tarihleri arasında azospermik hastalara yaptığımız toplam 237 mikroskobik testiküler sperm ekstraksiyonu operasyonları sonucunda hastaların 138 (%58,2) inde sperm saptanırken, hastaların 99 (%41,8) unda sperm saptanamamıştır. Mikro-TESE operasyonu ile sperm saptayamadığımız 99 hastadan 11 (%11,1) hastaya ikinci kez mikro-TESE operasyonu yapıldı ve bu 11 hastanın hiçbirinde ikinci mikro-TESE operasyonu sonrasında da sperm bulunamamıştır. Sperm saptadığımız 138 çifte toplam 176 ICSI siklusu yapılmış olup 63 (%45,62) kadında gebelik elde edildiği görülmüştür. Gebelik oluşan 63 kadından 44 (%69,841) ünde ise canlı doğum gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Mikro-TESE yapılan 237 hastamızdan patoloji departmanına testis dokusu gönderilen 183 hastanın patoloji sonuçlarına göre 62 (%34,4) hastada germ hücre agenezisi, 54 (%29,5) hastada spermatozoa, 39 (%21,3) hastada çeşitli düzeylerde matürasyon arresti, 20 (%10,9) hastada Sertoli cell only sendrom, 5 (%2,7) hastada spermatosit dökülmesi, 2 (%1,09) hastada atrofi bulguları, 1 (%0,5) hastada germ hücre neoplazisi saptandı. Mikro-TESE ile sperm elde etme oranlarımızın patoloji sonuçlarından daha yüksek olduğu gözlemlenmektedir. Tüp bebek merkezimizde eş hazırlığı ile birlikte mikro-TESE yapılan 54 hastada sperm saptanması üzerine patolojiye örnek gönderilmemiştir. Patoloji sonuçlarına göre ayrıca 54 hastada

spermatozoa saptandığı yukarıda belirtilmiştir. Çok az sayıda da olsa operasyon esnasında sperm saptanan 30 hastanın patolojiye gönderilen spesimenlerinde spermatozoa saptanmadığı anlaşılmaktadır.

Kliniğimize çocuk sahibi olma isteğiyle başvurmuş olan hastalarımız için kullandığımız infertilite formlarından elde ettiğimiz veriler neticesinde; mikro-TESE yapmış olduğumuz azospermik erkeklerin sigara öyküsünün, toksik maddelere maruziyetinin var olmasının, ailesinde infertilite şikayeti bulunan akrabasının olmasının, hastanın fizik muayenesinde varikozel bulunmasının, hastalarda inmemiş testis hikayesinin olmasının, hastanın yaşının, opere edilecek testisin milimetre olarak büyüklüğünün, beden kitle indeksinin, FSH ve yapılan genetik analizler sonucunda kromozom anomalisi olmasının yapılan mikro-TESE operasyonunda sperm bulunma oranını etkileyip etkilemediğini araştırmak amaçlı ki-kare testi yapıldı.

Yapılan tek değişkenli analizler (ki-kare Testi) analizleri sonunda hastanın yaşının, toksik maddelere maruz kalma öyküsünün olmasının, ailesinde infertil hasta öyküsünün bulunmasının, muayenesinde varikozel varlığının tespit edilmiş olmasının, sigara içmesinin, öyküsünde inmemiş testis varlığının olmasının ve beden kitle indeksi değerlerinin mikro-TESE operasyonu sonucunda sperm bulunması oranlarını değiştirmedeği ($p>0,05$) tespit edilmiştir. FSH, testis büyüklüğü ve kromozom analiz sonuçları ise sperm bulma oranlarında anlamlı değişiklik ($p<0,05$) yaptığı saptanmıştır.

Ki-kare analizi ile anlamlı olarak saptanmış olan FSH düzeyi ($p<0,05$) ve testis büyüklüğü ($p<0,05$) ise kendi içlerinde kategorize edilerek detaylandırılmaya çalışıldı. FSH değerleri kendi içerisinde $<7,6$ ng/ml, $7,6 - 12$ ng/ml ve >12 ng/ml olarak 3 kategoriye, testis boyutları ise < 24 mm, $25 - 34$ mm, $35 - 44$ mm ve > 45 mm olarak 4 kategoriye ayrıldı. Çalışmamıza TESE yaparak dahil ettiğimiz 237 hastadan 12 sinin FSH değerleri olmadığı için çalışmadan çıkartılmıştır.

Tablo 10: Mikro-TESE yapılan azospermik hastaların FSH düzeylerinin dağılımı

FSH (ng/ml)	Hasta sayısı	(%)
$< 7,6$ ng/ml	63	28
$7,6 - 12$ ng/ml	22	9,8
> 12 ng/ml	140	62,2

Tablo 11: Mikro-TESE yapılan azospermik hastaların testis boyutlarının dağılımı

Boyut (mm)	Sayı	(%)
≤ 24 mm	38	16,03
$25 - 34$ mm	74	31,22
$35 - 44$ mm	57	24,05
≥ 45 mm	68	28,69

Kendi aralarında kategorize edilmiş olan 2 değişken FSH değerleri ($p<0,05$) ve testis boyutları ($p<0,05$) ile yeniden yapılan ki-kare analizinde anlamlı farklılık bulundu. Daha sonra sigara kullanımı, ailede infertil hasta olması, varikozel varlığı, inmemiş testis varlığı ve kategorize edilen FSH değerleri ve testis boyutları değişkenleri kullanılarak birgruplarını bir logistik regresyon modeli oluşturuldu.

Testis boyutu Grup 1: ≤ 24 mm, Grup 2: 25-34 mm, Grup 3: 35-44 mm, Grup 4: ≥ 45 mm ; FSH Grup 1: $< 7,6$ ng/ml, Grup 2: 7,6 – 12 mm, Grup 3: > 12 ng/ml olarak gruplara bölündüğü Tablo-12 de belirtilmiştir.

Tablo 12: Gruplandırılmış FSH değerleri ve testis boyutları, sigara, aile öyküsü, kromozom anomalisi ve toksik maddelere maruziyet ile kurulmuş olan backward logistik regresyon modeli

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B).	95,0% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
Step1a	Testis boyutu Grup 1			4,834	3	,184			
	Testis boyutu Grup 2	-,632	,539	1,376	1	,241	,532	,185	1,528
	Testis boyutu Grup 3	-1,063	,497	4,586	1	,032	,345	,130	,914
	Testis boyutu Grup 4	-,452	,451	1,003	1	,317	,637	,263	1,541
	FSH Grup 1			14,836	2	,001			
	FSH Grup 2	-1,560	,440	12,598	1	,000	,210	,089	,497
	FSH Grup 3	-1,244	,555	5,022	1	,025	,288	,097	,856
	Kromozom	1,062	,940	1,276	1	,259	2,891	,458	18,241
	Sigara	,134	,308	,189	1	,664	1,143	,625	2,091
	Toksik madde	,039	,381	,010	1	,919	1,039	,492	2,194
	Aile öyküsü	,097	,421	,053	1	,818	1,102	,483	2,517
	Sabit	,633	,422	2,248	1	,134	1,884		
Step 2a	Testis boyutu Grup 1			4,823	3	,185			
	Testis boyutu Grup 2	-,629	,538	1,368	1	,242	,533	,186	1,530
	Testis boyutu Grup 3	-1,060	,496	4,576	1	,032	,346	,131	,915
	Testis boyutu Grup 4	-,449	,450	,994	1	,319	,639	,264	1,542
	FSH Grup 1			14,937	2	,001			
	FSH Grup 2	-1,556	,438	12,641	1	,000	,211	,089	,497
	FSH Grup 3	-1,240	,553	5,021	1	,025	,289	,098	,856
	Kromozom	1,059	,938	1,273	1	,259	2,882	,458	18,124
	Sigara	,137	,306	,201	1	,654	1,147	,629	2,091
	Aile öyküsü	,099	,421	,056	1	,814	1,104	,484	2,519
	Sabit	,635	,422	2,263	1	,133	1,887		
Step 3a	Testis boyutu Grup 1			4,780	3	,189			
	Testis boyutu Grup 2	-,611	,533	1,317	1	,251	,543	,191	1,541
	Testis boyutu Grup 3	-1,043	,490	4,530	1	,033	,353	,135	,921
	Testis boyutu Grup 4	-,439	,448	,959	1	,327	,645	,268	1,552
	FSH Grup 1			15,169	2	,001			
	FSH Grup 2	-1,566	,436	12,932	1	,000	,209	,089	,490
	FSH Grup 3	-1,238	,553	5,006	1	,025	,290	,098	,858
	Kromozom	1,062	,936	1,286	1	,257	2,891	,461	18,115
	Sigara	,138	,306	,202	1	,653	1,148	,630	2,092
	Sabit	,639	,422	2,297	1	,130	1,895		
Step 4a	Testis boyutu Grup 1			5,088	3	,165			
	Testis boyutu Grup 2	-,641	,527	1,478	1	,224	,527	,187	1,481
	Testis boyutu Grup 3	-1,063	,487	4,772	1	,029	,345	,133	,896
	Testis boyutu Grup 4	-,438	,447	,959	1	,328	,645	,269	1,551
	FSH Grup 1			15,033	2	,001			
	FSH Grup 2	-1,545	,432	12,760	1	,000	,213	,091	,498
	FSH Grup 3	-1,243	,553	5,052	1	,025	,289	,098	,853
	Kromozom	1,064	,941	1,276	1	,259	2,897	,458	18,337
	Sabit	,730	,370	3,882	1	,049	2,075		
Step 5a	Testis boyutu Grup 1			6,641	3	,084			
	Testis boyutu Grup 2	-,779	,515	2,291	1	,130	,459	,167	1,258
	Testis boyutu Grup 3	-1,202	,473	6,445	1	,011	,301	,119	,760
	Testis boyutu Grup 4	-,558	,437	1,633	1	,201	,572	,243	1,347
	FSH Grup 1			14,574	2	,001			
	FSH Grup 2	-1,500	,428	12,263	1	,000	,223	,096	,517
	FSH Grup 3	-1,243	,553	5,053	1	,025	,289	,098	,853
	Sabit	,862	,355	5,889	1	,015	2,367		

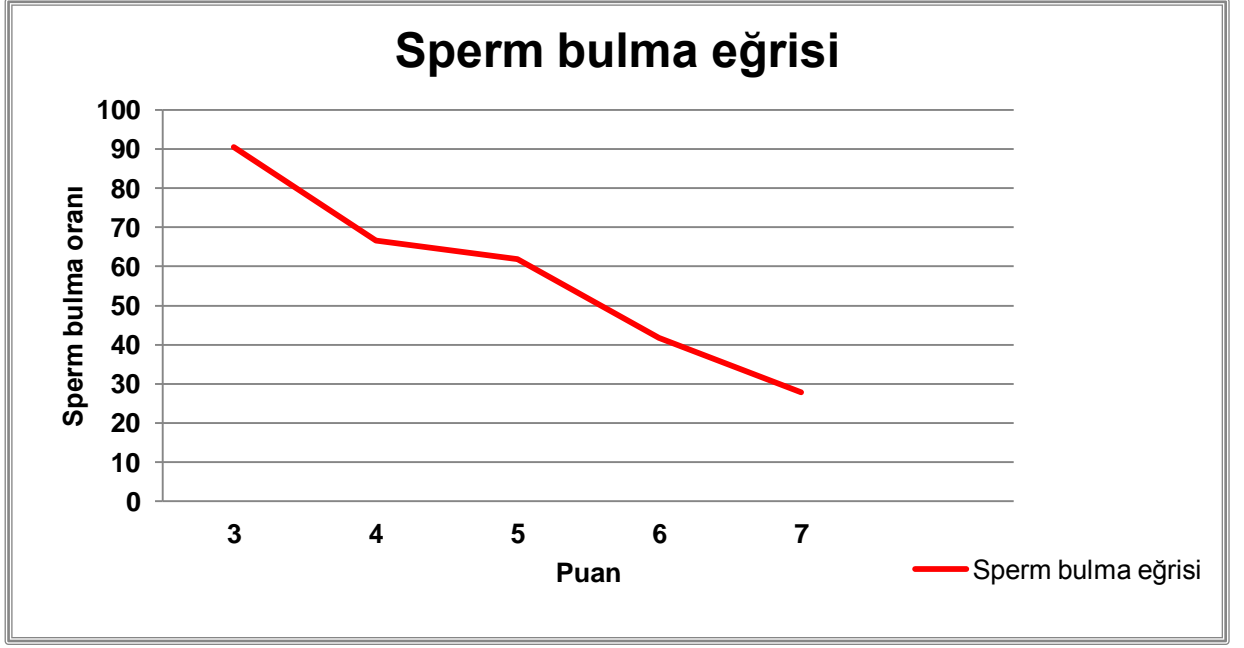
Kurulan backward logistik regresyon modeli ile sigara kullanımının, ailede infertil birey öyküsünün, toksik maddelere maruziyetin mikro-TESE operasyonunda sperm bulunabilme başarısını etkilemediği saptandı. Model FSH ve testis boyutlarının mikro-TESE operasyonunda sperm bulunabilme başarısı üzerine etkilerinin olduğunu gösterdi. FSH Grup1, Grup2, Grup3 için p değerleri sırasıyla: 0.01, 0.0, 0.025; beta katsayısı sırasıyla: 0, 0.223, 0.289; güven aralıklarının değerleri ise sırasıyla: 0.096-0.517, 0.098-0.853 olarak hesaplanmıştır. Testis boyutları için Grup1, Grup2, Grup3 ve Grup 4 için p değerleri sırasıyla: 0.165, 0.224, 0.029, 0.328; beta katsayıları sırasıyla: 0.527, 0.345, 0.645; güven aralıklarının değerleri ise sırasıyla: 0.187-1.481, 0.133-0.896, 0.269-1.551 olarak hesaplanmıştır. Testis boyutlarında azalmanın olması ile operasyonda sperm bulunabilme oranının azaldığı ve testis boyutları arttıkça mikro-TESE operasyonunda sperm bulunabilme ihtimalinin yükseldiği ortaya çıkmıştır. Yine aynı şekilde FSH değerlerinin 12 ng/ml üzerinde olduğunu saptadığımız hastalarda mikro-TESE operasyonu esnasında sperm bulunabilme başarısının FSH değerlerinin normal seviyelerde olan hastalara göre daha az olduğunu gözlemledik.

Yaptığımız logistik regresyon modeli ile testis boyutları ≤ 24 mm olan hasta gruplarına 4 puan, 25 – 34 mm arasında olan hasta grubuna 3 puan, 35 – 44 mm arasında olan hasta grubuna 2 puan, ≥ 45 mm olan hasta grubuna ise 1 puan verildi. FSH değerleri > 12 ng/ml olan hasta grubuna 3 puan, 7,6 ile 12 ng/ml arasında olan hasta grubuna 2 puan ve FSH değeri $< 7,6$ ng/ml olan hasta grubuna ise 1 puan verilerek hasta gruplarına ki-kare analizi uygulandı. Analiz sonuçları Tablo 13 de gösterilmektedir.

Tablo 13: Puanlama sonrası sperm bulunma oranları

			Sperm		Total
			Var	Yok	Sonuç
Puan	2	Sayı	31	10	41
		Yüzde	%75,6	%24,4	%100
	3	Sayı	19	2	21
		Yüzde	%90,5	%9,5	%100
	4	Sayı	20	10	30
		Yüzde	%66,7	%33,3	%100
	5	Sayı	26	16	42
		Yüzde	%61,9	%38,1	%100
	6	Sayı	23	32	55
		Yüzde	%41,8	%58,2	%100
	7	Sayı	10	26	36
		Yüzde	%27,8	%72,2	%100
Toplam		Sayı	129	96	225
		Yüzde	%57,3	%42,7	%100

Yapılan tek ve çok değişkenli analizler sonrasında FSH düzeyi kategorileri ve testis büyüklüğü kategorilerine göre oluşturulan puanlama tablosunda 3 puan ve altında alan hasta gruplarında en az %75 ile en çok %90 arasında mikro-TESE operasyonu sonucunda sperm bulunabilme oranları saptanırken; 4 puan alan hastalarda bu oran %66,7 ye, 5 puan alan hastalarda %61,9 a, 6 puan alan hastalarda %41,8 e ve 7 puan alan hastalarda ise sperm bulunabilme oranları %27,8 e kadar düşmektedir. Puanlara göre sperm bulma eğrisi grafik-1 de belirtilmiştir.



Grafik 1: Puanlara göre sperm bulunma oranları

TARTIŞMA:

Günümüzde çocuk istemiyle hastaneye başvuran ve yapılan spermiyogramda azospermi saptanan hastalara uygulanan altın standart tedavi yöntemi mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonudur (mikro-TESE). Çocuk sahibi olmak üzere üroloji kliniklerine başvuran bütün hastalara mutlaka spermiyogram testi yapılmakta ve bu testin sonucuna göre hastalara tedavi seçenekleri belirlenmektedir. Azospermi saptanan hastalarda ise azospermiye sebep olabilecek sebepler araştırılmakta, azosperminin herhangi bir obstrüksiyona bağlı olup olmadığı, fiziksel veya genetik bir anormallik sonucunda oluşup oluşmadığı araştırılmakta, spermatogenez için gerekli olan hormon değerlerinin normal seviyelerde olup olmadıkları araştırılır.

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre erkek infertilitesine sebep olabilen belli başlı faktörler belirlenmiştir. Bu faktörlerin en başında konjenital veya akkiz olarak gelişen ürogenital anomaliler, maligniteler, ürogenital enfeksiyonlar, artmış skrotal ısı (örn; varikozel), endokrinolojik bozukluklar, genetik anomaliler ve immunolojik faktörler olarak belirlenmiştir (1). Mikro-TESE operasyonu ile sperm bulunabilmesini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır ve çoğu hastada da bu faktörler bir arada bulunabilmektedir. Ancak bu risk faktörleri her hastada sperm bulunabilirliğini aynı oranda etkilememektedir. Operasyon öncesi bütün hastalar sperm bulunabilme umudu ile mikro-TESE operasyonuna alınmaktalar ancak hastaların hepsinden elbette sperm bulunamamaktadır. Bunun sonucunda hastada, eşinde ve ailesinde artmış beklentilerin karşılanamamasından dolayı aynı zamanda cerrahi ekipte de hayal kırıklığı yaşanmaktadır. Biz de bu çalışmamızda WHO'nun belirlemiş olduğu bu risk faktörleri ışığında kliniğimize çocuk sahibi olma arzusu ile başvuran hastalarımızdan elde ettiğimiz anamnez, fizik muayene ve laboratuvar verilerini kaydettiğimiz infertilite formlarını kullanarak mikro-TESE operasyonu için öngörü modeli hazırlamayı amaçladık.

Ürolojide skora tablolari ve nomogramların çok kullanıldığı düşünülecek olursa infertilite başlığı altında skora konusunda eksiklik olduğu görülecektir. Bu konu ile ilişkili olarak 2012 yılında Ramasamy ve arkadaşlarının yapmış olduğu non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda karşılaştırmalı mikro-TESE öngörü modelinde erkek yaşı, serum FSH düzeyi, testis volümü, varikosel varlığı, kriptoorşidizm varlığı ve genetik araştırmalar sonucu Klinefelter Sendromu varlığı kriterler olarak kullanılmıştır (141). Bu çalışmada 1026 azospermik hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bu hastaların verilerine göre nomogram değerlendirilmesi yapılmıştır. Çok değişkenli logistik regresyon değerlendirilmesi sonucunda hasta yaşı, Klinefelter sendromu varlığının olması ve inmemiş testis hikayesinin bulunması sperm bulunabilmesi açısından anlamlı fark yarattığı saptanmıştır. Ancak FSH değerleri ile testis volümünde sperm bulunabilme açısından herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır (141). Bu açılardan yapmış olduğumuz çalışmamız ile karşılaştırıldığı zaman Ramasamy ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlı olarak saptanmayan testis boyutu ve FSH değerleri bizim çalışmamızda oldukça anlamlı olarak saptanmıştır. Ayrıca Ramasamy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada anlamlı olarak bulunan Klinefelter Sendromu varlığı, inmemiş testis hikayesinin bulunması ve hasta yaşı bizim çalışmamızda anlamlı olarak bulunmamıştır. Hasta sayılarının arasında fark bulunmasından ve bizim çalışmamızdaki Klinefelter Sendromlu hasta sayısının az olmasından dolayı farklı sonuçlar elde etmiş olduğumuzu düşünmekteyiz.

Davar R. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise sigaranın içiciliğinin semen parametrelerinden semen volümü, hareketliliği ve morfolojisi üzerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı ve içilen sigara miktarının bu parametrelerin değişimi ile ilişkili olmadığını saptamışlardır (143). Guixiang Ji ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada ise sigaranın serbest oksijen radikallerin miktarında artışa sebep olarak OGG1 isimli gende defekte yol açtığı ve bu genin erkek infertilitesi ile ilgili direkt olarak bağlantılı olduğu ve sigara içiciliğinin erkek infertilitesinde anlamlı olarak fark yarattığını saptamışlardır (144). Bizim yapmış

olduğumuz çalışmada ise azospermik olduğu bilinen ve sigara içen hastalarda mikro-TESE operasyonunda sperm saptanabilmesi arasındaki ilişki bakılmış olup, sigara içiminin sperm saptanması ile anlamlı olarak bir ilişki saptanmamıştır. Daha önce literatürde herhangi bir çalışmada sigara içiminin mikro-TESE operasyonunda sperm saptanmasını etkileyip etkilemediği ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca Zakarya Bani ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sigaranın sperm kalitesi ve sayısına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 960 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bu hastalardan 564 ü sigara içen ve 396 sı sigara içmeyen bireylerden oluşmuştur. Bu çalışmada sigara içimi ile sperm motilitesi ve spermde morfolojik anomali oluşturma arasında anlamlı olarak bir fark bulunmuş olup sperm konsantrasyonu ve sayısı ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak ağır sigara içicisi olan hastalarda sperm konsantrasyonunun diğer hasta gruplarına göre daha az olduğu ve sperm morfolojisindeki anomali oranının diğer gruplara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (145). Bizim çalışmamızda da azospermik olmasına rağmen mikro-TESE yapılan sigara içen ve içmeyen hastalar arasında sperm bulma oranında anlamlı bir fark saptanmamış olup Zakarya Bani ve arkadaşlarının çalışmasını destekler niteliktedir. Ancak yapmış olduğumuz çalışmadaki hasta sayısı diğer çalışmalardan daha az olması ileri araştırmalar gerekmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda sadece hastaların sigara kullanıp kullanılmamasına göre ayrılmış olup içilen sigara miktarı hesaba katılmamıştır.

Ju Tae Seo ve arkadaşları tarafından 2001 yılında non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda mikro-TESE öncesi prediktif değerleri saptamaya yönelik yapılmış olan çalışmada 178 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup kriterler olarak testis boyutu, testis patolojisi ve FSH değerleri alınmıştır. Histopatolojik tanılara göre sperm bulunabilme oranları kendi içerisinde birbirleri ile kıyaslanmıştır. Sperm bulunabilme oranlarının testis boyutu ve FSH değerleri ile bir ilişkisinin olmadığını, histopatoloji ile korele olduğunu belirtmektedirler (142). Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hastalara mikro-TESE operasyonu öncesinde testis biyopsisi yapılmış olup hastalara fazladan invaziv bir işlem daha uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastalara sadece mikro-TESE yapılarak daha az invaziv işlem sayısı uygulanmıştır. Bu yüzden bizim çalışmamızda histopatolojik sonuçlar operasyon sonrası bilinmekte ve retrospektif değerlendirme yapılabilmektedir. Ju Tae Seo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sperm saptayabilme oranı %52,8 iken bizim çalışmamızda sperm saptayabilme oranımız %58,2 ile birbirine benzerdir. Ju Tae Seo ve arkadaşlarının çalışmasında sertoli cell only sendrom olarak tanısı gelen hastaların %16,3 ünde sperm saptanabilirken bizim çalışmamızda sertoli cell only sendromu olarak patolojisi gelen %10,9 luk hastalarımızın %35 inde yapılan mikro-TESE operasyonu sonucunda sperm saptanmıştır. Ju Tae Seo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada histopatolojisi maturasyon arresti olarak gelen hastalarda %62,5 oranında sperm saptanabilirken bizim çalışmamızda bu oran %53,8 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda FSH değerleri ve testis boyutunun sperm bulunabilme oranları açısından anlamlı olarak saptanmış olup, FSH değerlerindeki yükselme ve testis boyutundaki azalma ile sperm bulunabilme ihtimalinin azaldığı tespit edilmiştir.

Jennifer Gordetsky ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış olduğu bir çalışmaya göre 457 hastalık popülasyonunda hastaların FSH değerleri ile sperm sayısı, kalitesi ve volümü açısından ilişkileri araştırılmış, FSH değeri >7,5 IU/L olan hastaların %70 inde anormal sperm morfolojisi ve sperm konsantrasyonu olduğu tespit edilmiştir. FSH değerinin >7,5 IU/L olduğu hastalarda ise sadece %9 unda normal sperm morfolojisi ve konsantrasyonu olduğu tespit edilmiş olup FSH >7,5 IU/L olan vakalarda FSH < 2,8 IU/L olan hastalara göre 13 kata kadar sperm konsantrasyonunda bozulma ve 5 kata kadar da sperm morfolojisinde bozulma olduğu tespit edilmiştir. FSH seviyesinin 10IU/L üzerinde olmasının oligospermi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (146). Schoor ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya da göre azospermik olan hastalarda FSH düzeyleri 7,6 IU/L dan düşük olanlarda %96 oranında obstrüktif azospermi olduklarını, FSH düzeylerinin $\geq 7,6$ IU/L olan hastalarda ise %89 oranında non-obstrüktif azospermi olduğu tespit edilmiştir (147). Bizim çalışmamızda ise bu bilgiler ışığında FSH değerleri 7,6 IU/L kestirim değeri olarak belirlenerek FSH değerleri 7,6 IU/L dan az olarak, evrensel olarak üst sınır kabul edilen 12 IU/L ve üzeri ile 7,6-12 IU/L arasında olan hasta grupları arasında belirlenerek hesaplamalar yapıldı. Çalışmamızda FSH değerlerinin artması ile sperm bulunabilme oranları arasında ters anlamda bir ilişki olduğu ortaya çıkmış olmakla beraber FSH değerlerinin azalmasıyla daha yüksek oranda sperm bulunabilmesi sonucuyla bahsetmiş olduğumuz diğer iki çalışmayı da destekler yöndedir.

Bonarriba ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış olduğu azospermik hastalarda mikro-TESE operasyonunda sperm bulunabilmesini etkileyen faktörlerle ilgili bir çalışmada toplam 74 azospermik olan hastaya mikro-TESE operasyonu yapılmış olup bu hastaların %47,2 sinde sperm saptanmıştır. Non-obstrüktif azospermisi olan hastaların ise %36 sında operasyonda sperm saptandığı kaydedilmiştir. Bu çalışmada FSH kestirim noktası 12,2 IU/L olarak hesaplanmış olup FSH değerlerinin yükselmesi ve İnhibin B değerlerinin düşmesi ile sperm bulunma oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada testis boyutunun artması ile operasyonda sperm bulunabilme olasılığının arttığı

belirtilmektedir (148). Bonarriba ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada inhibin B düzeylerinin FSH düzeylerine göre sperm bulunabilme ihtimali ile daha yüksek düzeyde korele olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda İnhibin B seviyeleri değerlendirilmediği için bu konu ile ilgili ileri araştırmalar yapmak gerekmektedir. Bonarriba ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada testis boyutlarının sperm bulunabilme olasılığı ile ilişkisi tam olarak ortaya konulamamış olsa da bizim çalışmamızda bu veriler istatistiksel olarak gösterilebilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızdaki toplam hasta sayımız ve toplam non-obstrüktif azospermik olan hasta sayılarımız Bonarriba ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki hasta sayısından daha fazladır. Ancak iki çalışmada birbirlerine yakın sonuçlar ortaya koymaktadırlar. Bizim çalışmamızda bu verilere ek olarak testis boyutları ve FSH değerleri de kendi içlerinde kategorize edilerek her bir kategorideki sperm saptanabilme ihtimal oranlarına göre yapılan istatistiksel çalışmalar sonucu bu gruplara puanlar verilerek bir öngörü modeli hazırlanmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER:

Günümüzde çocuk sahibi olma isteğiyle başvuran non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda uygulanan altın standart tedavi yöntemi mikroskobik testiküler sperm ekstraksiyonu operasyonudur. Bu hastalarda operasyon öncesinde oluşan yüksek beklenti hastalarda ve cerrahda kaygılara sebep olmaktadır. Bu yüzden çalışmamızda mikro-TESE öncesinde hastaların FSH değerleri ve testis boyutları ölçülerek geliştirdiğimiz öngörü modeli kullanılarak sperm bulunabilme olasılığı hesaplanıp; hastaya operasyon öncesinde bilgi verilerek hastaların kaygılarının giderilmesi ve yüksek beklentilere karşılık verilmesi açısından kullanılabilir. Ancak daha verimli sonuçları elde etmek için daha geniş serilerle ileri çalışmalar yapılması önerilmektedir.

REFERANSLAR:

- 1-World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- 2-Spira A. Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod 1986;1(2):111–15.
- 3-Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD: Timing of sexual intercourse in relation to ovulation: Effects on the probability of conception , survival of the pregnancy, and sex of the baby. N Engl J Med 1995;333:1517-1521
- 4- Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. Fertil Steril 1990;54:978-83.
- 5- Male Infertility Best Practice Committee Report, 2006a, 2006b
- 6- Campbell Walsh Urology, Tenth edition Volume 2, Chapter 21 2012;616-647
- 7- EAU Guidelines Male Infertility, 2013; 1-60
- 8- Rowe T. Fertility and a woman's age. J Reprod Med 2006 Mar;51(3):157-63.
- 9- Tagatz GE, Okagaki T, Sciarra JJ: The effect of vaginal lubricants on sperm motility and viability in vitro. Am J. Obstet Gynecol1972;113:88-90
- 10- Cendron M, Keating MA, Huff DS, et al: Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: A critical long term retrospective analysis. J Urology 1989;142:559-562
- 11- Kulin HE: Delayed puberty in boys. Curr Ther Endocrinol Metab 1997;6:346-349
- 12- Limone P, Molinatli P, Mcrlini C, et al: Gynacomastia and azospermia as sole presenting symptoms of feminizing adrenal tumor. Panminerva Med 1989;31:83-87

- 13- Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al. Nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol* 1990;144(2): 287–91.
- 14- Shin D, Lipshultz L, Goldstein M, et al: Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction. *Ann Surg* 2005;241(4):553-558
- 15- Cerasaro TS, Nachtsheim DA, Otero F, et al: The effect of testicular torsion on contralateral testis and the production of antisperm antibodies in rabbits. *J Urology* 1984;132:577-579
- 16- Sønksen J, Biering-Sørensen F: Fertility in men with spinal cord or cauda equina lesions. *Semin Neurol* 1992; 12(2):106-114.
- 17- Abalovich M, Levalle O, Hermes R, et al: Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid* 1999; 9:857-863.
- 18- Trummer H, Ramschak-Schwarzer S, Haas J, et al: Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. *Fertil Steril* 2001; 76:254-257.
- 19- Costabile RA, Spevak M: Cancer and male factor infertility. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12(4):557-570.
- 20- Petersen PM, Skakkebaek NE, Rørth MR, et al: Semen quality and reproductive hormones before and after orchidectomy in men with testicular cancer. *J Urol* 1999; 161(3):822-826.
- 21- Nalesnik JG, Sabanegh Jr ES, Eng TY, et al: Fertility in men after treatment for stage 1 and 2a seminoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27(6):584-588.
- 22- Buch JP, Havlovec SK: Variation in sperm penetration assay related to viral illness. *Fertil Steril* 1991;55:844-846
- 23- Erpenbach KH; Systemic treatment with interferon-alpha 2B: En effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. *J Urology* 1991;146:54-56

- 24- Griffin JE, Wilson JD: Disorders of the testes and male reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, ed. Textbook of endocrinology, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991:259-311
- 25- Toth A: Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. *Fertil Steril* 1979; 31:538-540.
- 26- Giuliano F: Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006; 97(Suppl. 2):34-38.
- 27- Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI: Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am* 2002; 29:965-973.
- 28- Sigman M, Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997; 50(5):659-664.
- 29- Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, et al: Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. *Fertil Steril* 1990; 53:315-322.
- 30- Vine MF, Tse CK, Hu P, et al: Cigarette smoking and semen quality. *Fertil Steril* 1996; 65:835-842.
- 31- McGregor AJ, Mason MJ: Chronic occupational lead exposure and testicular endocrine function. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9:371-376.
- 32- Wang C, Chan CW, Wong KK, et al: Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril* 1983; 40(3):358-365.
- 33- Gennart J, Buchet J, Roels H, et al: Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 1992; 135:1208-1219.
- 34- Pasqualotto FF, Sharma RK, Nelson DR, et al: Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertil Steril* 2000; 73:459-464.

- 35- Svetec DA, Waguespack RL, Sabanegh Jr ES: Intermittent azoospermia associated with epididymal sarcoidosis. *Fertil Steril* 1998; 70:777-779.
- 36- Yokota T, Ohno N, Tamura K, et al: Ultrastructure and function of cilia and spermatozoa flagella in a patient of Kartagener's syndrome. *Int Med* 1993; 32:593-597.
- 37- Wright VC, Chang J, Jeng G, et al: Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2004. *MMWR Surveill Summa* 2007; 56(26):1-22.
- 38- Robins JC, Carson SA: Female fertility: what every urologist must understand. *Urol Clin North Am* 2008; 35:173-181.
- 39- Mosher WD, Pratt WF: Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56:192.
- 40- Hofmann GE, Sosnowski J, Scott RT, et al: Efficacy of selection criteria for ovarian reserve screening using the clomiphene citrate challenge test in a tertiary fertility center population. *Fertil Steril* 1996; 66(1):49-53.
- 41- Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003718
- 42- Kolettis PN, Sabanegh E: Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. *J Urol* 2001; 166(7):178-180.
- 43- Charny CW: The spermatogenic potential of the undescended testis before and after treatment. *J Urol* 1960; 83:697.
- 44- Lipshultz LI, Corriere Jr JN: Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol* 1977; 117:175.
- 45- Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, et al: Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urol* 2007; 70(3):532-539.
- 46- McClure RD: Office evaluation of the infertile man. In: Hellstrom WJG, ed. *Male infertility and sexual dysfunction*, New York: Springer-Verlag; 1997:22-38.

- 47- Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, et al: The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography. *J Urol* 1994; 151:1535-1538.
- 48- Jarow JP: Transrectal ultrasonography of infertile men. *Fertil Steril* 1993; 60:1035-1039.
- 49- Jeyendran RS: Sperm collection and processing methods: a practical guide. Cambridge (UK), Cambridge University Press, 2003. p. viii, 160
- 50- Carlsen E, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE: Effects of ejaculatory frequency and season on variations in semen quality. *Fertil Steril* 2004; 82(2):358-366.
- 51- Brown DJ, Hill ST, Baker HW: Male fertility and sexual function after spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2006; 152:427-439.
- 52- WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, 4th ed. Cambridge (UK), Published on behalf of the World Health Organization by Cambridge University Press, 1999. p. x, 128
- 53- Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K: Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis?. *Hum Reprod* 2000; 15(7):1431-1434.
- 54- Rowe PJ: WHO manual for the standardized investigation, diagnosis, and management of the infertile male. Cambridge (UK), Cambridge University Press [for] World Health Organization, 2000. p. x, 91
- 55- McLachlan RI, Baker HW, Clarke GN, et al: Semen analysis: its place in modern reproductive medical practice. *Pathology* 2003; 35(1):25-33.
- 56- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, et al: Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988;49:112-117.

- 57- Coetzee K, Krugc TF, Lombard CJ: Predictive value of nonnal sperm morphology: A structured literature review. *Hum Reprod Update* 1998;4:73-82
- 58- Check JH, Check ML, Katsoff D: Prognosis for sperm fertilizability: analysis of different variables in men. *Arch Androl* 2002; 48(1):73-83.
- 59- Branigan, Spadoni, Muller, 1995. Branigan EF, Spadoni LR, Muller CH: Identification and treatment of leukocytospermia in couples with unexplained infertility. *J Reprod Med* 1995; 40(9):625-629.
- 60- Sharma RK, Pasqualotto AE, Nelson DR, et al: Relationship between seminal white blood cell counts and oxidative stress in men treated at an infertility clinic. *J Androl* 2001; 22(4):575-583.
- 61- Athayde KS, et al: Development of normal reference values for seminal reactive oxygen species and their correlation with leukocytes and semen parameters in a fertile population. *J Androl* 2007; 28(4):613-620.
- 62- Sigman M, Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997; 50(5):659-664.
- 63- ASRM : New guidelines for the use of semen donor insemination: 1990. The American Fertility Society. *Fertil Steril* 1990; 53:1S-13S.
- 64- Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH, et al: The clinical characteristics of 82 patients with sertoli cell only testis histology. *Fertil Steril* 1995;64:1197-1200
- 65- Sussman EM, Chudnovsky A, Niederberger CS: Hormonal evaluation of the infertile male: has it evolved?. *Urol Clin North Am* 2008; 35(2):147-155.
- 66- Carter JN, Tyson JE, Tolis G, et al: Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med* 1978; 299:847-852.
- 67- Urban MD, Lee PA, Migeon CJ: Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1978; 299:1392-1396.
- 68- Visootsak J, Graham Jr JM: Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:42.

- 69- Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, et al: Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med* 2003; 5:460-468
- 70- Therman E, Susman M: Human chromosomes: structure, behavior, and effects. New York, Springer Verlag, 1993.
- 71- Klinefelter H, Reifstein E, Albright F: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942; 2:615-627.
- 72- Fales CL, Knowlton BJ, Holyoak KJ, et al: Working memory and relational reasoning in Klinefelter syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9:839-846.
- 73- Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al: Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(16):1204-1210.
- 74- Oates RD: The genetic basis of male reproductive failure. *Urol Clin North Am* 2008; 35(2):257-270.
- 75- Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, et al: Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology* 2008; 71:1109-1113.
- 76- Gonsalves J, Turek PJ, Schlegel PN, et al: Recombination in men with Klinefelter syndrome. *Reproduction* 2005; 130(2):223-229.
- 77- De la Chapelle A: Nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am J Hum Genet* 1972; 24:71-105.
- 78- Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, et al: Clinical, endocrinologic and epigenetic features of the 46, XX male syndrome compared to 47, XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3458-3465.
- 79- Schiebel K, Winkelmann M, Mertz A, et al: Abnormal XY interchange between a novel isolated protein kinase gene, PRKY, and its homologue,

PRKX, accounts for one third of all (Y+) XX male and (Y-) XY females. Hum Mol Genet 1997; 6(11):1985-1989.

80- Oates RD: Genetic consideration in the treatment of male infertility. Infert Reprod Med Clin North Am 2002; 13:551-585.

81- Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, et al: Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. Hum Reprod Update 2000; 6:93-105.

82- Robin NH, Sellinger B, McDonald-McGinn D, et al: Classical Noonan syndrome is not associated with deletions of 22q11. Am J Med Genet 1995; 56:94-96.

83- Sharland et al, 1992. Sharland M, Patton MA, Burch M, et al: A clinical study of Noonan syndrome. Arch Dis Child 1992; 67:178-183.

84- Morton NE: Parameters of the human genome. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88:7474-7476.

85- Tiepolo L, Zuffardi O: Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. Hum Genet 1976; 38:119-124.

86- Vogt PH: Human chromosome deletions in Yq11, AZF candidate genes and male infertility: history and update. Mol Hum Reprod 1998.4739-4744.

87- Kamp C, Hirschmann P, Voss H, et al: Two long homologous retroviral sequence blocks in proximal Yq11 cause AZFa microdeletions as a result of intrachromosomal recombination events. Hum Mol Genet 2000; 9(17):2563-2572.

88- Blagosklonova O, Fellmann F, Clavequin MC, et al: AZFa deletions in Sertoli cell-only syndrome: a retrospective study. Mol Hum Reprod 2000; 6(9):795-799.

- 89- Ma K, Inglis JD, Sharkey A, et al: A Y chromosome gene family with RNA-binding protein homology: candidates for the azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis. *Cell* 1993; 75:1287-1295.
- 90- Collier B, Gorgoni B, Loveridge C, et al: The DAZL family proteins are PABP-binding proteins that regulate translation in germ cells. *EMBO J* 2005; 24(14):2656-2666.
- 91- Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, et al: Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1998; 13:3332-3337.
- 92- Silber SJ, Repping S: Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome. *Hum Reprod Update* 2002; 8(3):217-229.
- 93- Claustres M: Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2005; 10(1):14-41.
- 94- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al: Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245:1073-1780.
- 95- Phillipson GT, Petrucco OM, Matthews CD: Congenital bilateral absence of the vas deferens, cystic fibrosis mutation analysis and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2000; 15:431-435.
- 96- Ohi DA, Quallich SA, Sønksen J, et al: Anejaculation and retrograde ejaculation. *Urol Clin North Am* 2008; 35(2):211-220.
- 97- Perelman MA: Unveiling retarded ejaculation. *J Urol* 2006; 175(Suppl. 4):430
- 98- Brackett NL, Padron OF, Lynne CM: Semen quality of spinal cord injured men is better when obtained by vibratory stimulation versus electroejaculation. *J Urol* 1997; 157(1):151-157.

- 99- Steinberger RE, Ohi DA, Bennett CJ, et al: Nifedipine pretreatment for autonomic dysreflexia during electroejaculation. *Urology* 1990; 36(3):228-231.
- 100- Brooks ME, Berezin M, Braf Z: Treatment of retrograde ejaculation with imipramine. *Urology* 1980; 15:353-355.
- 101- Kamischke A, Nieschlag E: Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl* 2002; 25(6):333-344.
- 102- Van der Linden PJ, Nan PM, te Velde ER, van Kooy RJ: Retrograde ejaculation: successful treatment with artificial insemination. *Obstet Gynecol* 1992; 79:126-128.
- 103- Ansbacher R, Gangai MP: Testicular biopsy: sperm antibodies. *Fertil Steril* 1975; 26:1239-1242.
- 104- Koskimies AL, Hovatta O: Hypothalamopituitary-gonadal axis and sperm-agglutinating antibodies in infertile men treated for cryptorchidism. *Arch Androl* 1982; 8:181-183.
- 105- Witkin SS, Toth A: Relationship between genital tract infections, sperm antibodies in seminal fluid, and infertility. *Fertil Steril* 1983; 40:805-808.
- 106- Golomb J, Vardinon N, Hommonnai ZT, et al: Demonstration of antispermatozoal antibodies in varicocele-related infertility with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Fertil Steril* 1986; 45:397-403.
- 107- Francavilla F, Santucci R, Barbonetti A, et al: Naturally occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and clinical implications. An update. *Front Biosci* 2007; 12:2890-2911.
- 108- Clarke GN, Lopata A, McBain JC, et al: Effects of sperm antibodies in males on human in vitro fertilization (IVF). *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985; 8:62-66.
- 109- Turek PJ, Lipshultz LI: Immunologic infertility. *Urol Clin North Am* 1994; 21:447-468.

- 110- Naz RK: Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives. *AJRI* 2004; 51:390-397.
- 111- Haas Jr GG, D'Cruz OJ: Effect of repeated washing on sperm-bound immunoglobulin G. *J Androl* 1988; 9:190-196.
- 112- Ombelet W, Vandeput H, Janssen M, et al: Treatment of male infertility due to sperm surface antibodies: IUI or IVF?. *Hum Reprod* 1997; 12(6):1165-1170.
- 113- Nieschlag E: Classification of andrological disorders. In: Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S, ed. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1997:83-87.
- 114- Siddiq FM, Sigman M: A new look at the medical management of infertility. *Urol Clin North Am* 2002; 29(4):949-963.
- 115- Badenoch DF, Waxman J, Boorman L, et al: Administration of a gonadotropin releasing hormone analogue in oligozoospermic infertile males. *Acta Endocrinol (Acpenh)* 1988; 117(2):265-267.
- 116- Baccetti B, Piomboni P, Bruni E, et al: Effect of follicle-stimulating hormone on sperm quality and pregnancy rate. *Asian J Androl* 2004; 6(2):654-661.
- 117- Micic S, Dotlic R: Evaluation of sperm parameters in clinical trial with clomiphene citrate of oligospermic men. *J Urol* 1985; 133(2):221-222.
- 118- Liu P, Handelsman D: The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update* 2003; 9:9-23.
- 119- Krause W, Holland-Moritz H, Schramm P: Treatment of idiopathic oligozoospermia with tamoxifen-a randomized controlled study. *Int J Androl* 1992; 15(1):14-18.
- 120- Pavlovich CP, King P, Goldstein M, et al: Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001; 165(3):837-831

- 121- Greco E, Scarselli F, Iacobelli M, et al: Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 2005; 20(1):226-230.
- 122- Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL: Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2006; 85(5):1409-1414.
- 123- Cohlen BJ: Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004?. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 59:3-13.
- 124- Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, et al: Intrauterine insemination or in vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355:13-18.
- 125- Hammadeh ME, Kuhnen A, Amer AS, et al: Comparison of sperm preparation methods: effect on chromatin and morphology recovery rates and their consequences on the clinical outcome after in vitro fertilization embryo transfer. *Int J Androl* 2001; 24:360-368.
- 126- Palermo GD, Neri QV, Takeuchi T, Rosenwaks Z: ICSI: where we have been and where we are going. *Semin Reprod Med* 2009; 27(2):191-201.
- 127- Jarow JP: Seminal vesicle aspiration of fertile men. *J Urol* 1996; 156(3):1005-1007.
- 128- Foresta C, Garolla A, et al: Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):152-156.
- 129- Lee R, Li PS, et al: A decision analysis of treatments for obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2008; 23(9):2043-2049.
- 130- Schlegel PN: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14(1):131-135.

- 131- Ramasamy R, Yagan N, et al: Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2005; 65(6):1190-1194.
- 132- Dardashti K, Williams RH, et al: Microsurgical testis biopsy: a novel technique for retrieval of testicular tissue. *J Urol* 2000; 163(4):1206-1207.
- 133- Schlegel PN: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14(1):131-135.
- 134- Rucker GB, Mielnik A, et al: Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction. *J Urol* 1998; 160(6 Pt. 1):2068-2071.
- 135- Chan PT, Palermo GD, et al: Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy. *Cancer* 2001; 92(6):1632-1637.
- 136- Hopps CV, Mielnik A, et al: Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003; 18(8):1660-1665.
- 137- Raman JD, Schlegel PN: Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol* 2003; 170(4 Pt. 1):1287-1290.
- 138- Hung AJ, King P, et al: Uniform testicular maturation arrest: a unique subset of men with nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2007; 178(2):608-612.discussion 612
- 139- Ramasamy R, Schlegel PN: Microdissection testicular sperm extraction: effect of prior biopsy on success of sperm retrieval. *J Urol* 2007; 177(4):1447-1449.
- 140- Ramasamy R, Ricci JA, et al: Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 2009; 182(3):1108-1113.

- 141- Ramasamy R, Schlegel PN: A Comparison of Models for Predicting Sperm Retrieval Before Microdissection Testicular Sperm Extraction in Men with Nonobstructive Azoospermia. *J Urol* 2013; 189(1):638-642.7
- 142- Ju Tae Seo, Woo Jin Ko: Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *International journal of andrology* 2001; 24:306-310.
- 143- Davar R, Sekhavat L: Semen parameters of non-infertile smoker and non-smoker men. *Journal of Medicine and Life* 2012; 5 (4):465-468.
- 144- Guixiang Ji, Lifeng Yan: OGG1 Ser326Cys polymorphism interacts with cigarette smoking to increase oxidative DNA damage in human sperm and the risk of male infertility. *Toxicology Letters* 2013; 218: 144– 149
- 145- Zakarya M, Ibrahim I: Does Cigarette Smoking Affect Seminal Fluid Parameters? A Comparative Study. *Oman Medical Journal* 2013; 28(1):12-15.
- 146- Jennifer G, Edwin van W, Jeanne O. : Redefining abnormal follicle-stimulating hormone in the male infertility population. *BJU International* 2011; 110: 568-572.
- 147- Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol* 2002; 167: 197 – 200.
- 148- Bonarriba CR, Burgués JP, Vidaña V, Ruiz X, Pizá P. Predictive factors of successful sperm retrieval in azoospermia. *Actas Urol Esp.* 2013 May;37(5):266-72

EKLER:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Erkek İnfertilite Formu

Prot. No:	Sıra No:	Tarih:
Adı Soyadı :	Yaşı :	Mesleği :
Eş Adı :	Yaşı :	Mesleği :
Adresi :		
Ev tlf :	İş tlf :	Mobil tlf :

İNFERTİLİTE ANAMNEZİ

Primer / Sekonder : Evlilik tarihi: İlk başvuru yeri:

Korunma süre ve yöntemi :

İnfertilite süresi : Araştırılma süresi :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Cinsel Fonksiyon Anamnezi :

Puberte zamanı: İlk masturbasyon yaşı:

Haftalık coitus sıklığı : Libido:

Coit zamanlaması : Periovalatuar Özelliksiz

SHIM skoru:

Ejakülasyon: Normal Diğer.....

Lubrikasyon: Kullanmıyor Kullanıyor.....

EŞ ÖYKÜSÜ:

Prot. No:

D.E.Ü.T.F. Kadın Doğum Dr. :..... Diğer Dr. :.....

Fertilite değerlendirmesi : Normal Araştırılmamış Diğer.....

.....

.....

ÖZGEÇMİŞİ:

Ameliyat Öyküsü: Varikoselektomi.....

Herni op Hidroselektomi Hipospadias op Üretra darlığı op.

Prostat op Retroperitoneal op Orşiektomi Orşiopeksi

• Açıklama.....

Travma Öyküsü: Testis travması Spinal travma

Pelvik travma

• Açıklama.....

Hastalık Öyküsü: Üriner tbc Epididimit Prostatit Üretrit

Kabakulak Orşit Tekrarlayan solunum yolu enf.

Sistemik hastalık (Diabet, Multipl Skleroz, Hipotiroidi, KC yetm., vb)

• Açıklama.....

Alışkanlık Öyküsü: Sigara.....adet/gün,.....yıl

Alkol.....miktar.....

Diğer.....

Toksik Madde Öyküsü: Isı.....

Radyasyon.....

Endüstriyel maddeler.....

Sürekli aldığı ilaçlar:

SOYGEÇMİŞİ:

Ailede infertilite Yok Var

Hereditör Hastalık (Kistik fibrozis, androjen res. Yokl., vb) Yok Var

İnfertilite tedavi anamnezi (ilaçlar, operasyonlar, inseminasyon, IVF, vb)

Primer Tedaviler

.....

.....

.....

FİZİK MUAYENE

Genel Durum:..... Boy:cm Ağırlık:.....kg TA:.....

Sekonder Seks Karakterleri:.....

Penis:..... Meatus:..... Glans:.....

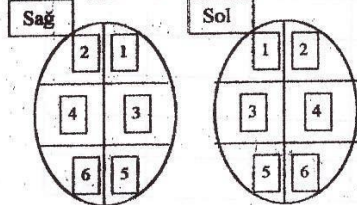
	Sağ	Sol
Testisler		
Hacim
Kıvam
Epididimler
Vaz Deferenşler
Hidroşel
Varikosel

Rektal Tuş

Prostat :

Seminal veziküller :

Diğer :

Skrotal (Doppler) US:.....**TRUS:**.....**Diğer:**.....**Testis Biopsisi:****Patoloji:**.....

LABORATUAR

Tarih								
Volüm								
pH								
Viskozite								
Ljkefaks.								
Sayı								
Motilite								
Morfoloji								
Agültinas.								
Viabilite								
HOS								
Mikroskopi								
Lökosit								
Swim-up								
Kruger								
Pellet								
Fruktoz								
MAR testi								
ASA								
FSH								
LH								
tTestos								
sTestos								
PRL								
Estradiol								
Eja. Kültür								
Prostat S.								
PS Kültür.								
TTT								
Kromozom								

TEDAVİ: İzlem

Medikal.....

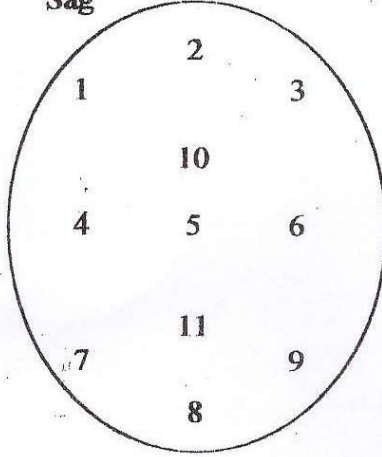
Varikoselektomi.....

TURED.....

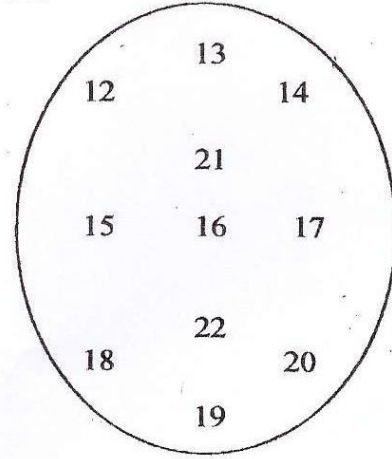
IUI..... MESA..... TESA..... TESE.....

Testiküler İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Sağ



Sol



MikroTESE.....