

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**AZOOSPERMİ NEDENİYLE TESE
(TESTİKÜLER SPERM EKSTRAKSİYONU) YAPILMIŞ
NORMAL KARYOTİPLİ ERKEK HASTALARDA
HORMON PROFİLİ VE TESTOSTERON/ÖSTRADIOL ORANININ
TESTİS BİYOPSİ PATOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fariz JABİYEV

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Barış ALTAY**

İZMİR

2013

TEŐEKKÜR

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, arkamda duran ve manevi destek veren sayın hocalarım Prof.Dr.Bölent SEMERCİ'ye, Prof.Dr.İbrahim CÜREKLİBATIR'a, Prof.Dr.Oktay NAZLI'ya, Prof.Dr.Ceyhun ÖZYURT'a, Prof.Dr.Erdal APAYDIN'a, Doç.Dr.Burak TURNA'ya, Doç.Dr.Adnan ŐİMŐİR'e ve danışman hocam Prof.Dr. Barış ALTAY'a, Anabilim Dalımızda birlikte çalıŐtıđım asistan arkadaşlarıma yardımları ve destekleri için teŐekkür ederim.

Dr.Fariz.JABİYEV
İZMİR
2013

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
İnfertilite	2
Genital Embriyoloji	3
Gonadların Gelişimi	3
Erkek Genital Yapıların Gelişimi.....	4
Dış Genitallerin Gelişimi	5
Erkek Üreme Sistemi Fizyolojisi.....	7
Hipotalamus.....	8
Hipofiz.....	9
Hipotalamik ve Hipofizer Aksın Pubertal Gelişimi.....	9
Testis.....	11
Posttestiküler Transport.....	12
Spermatogenez.....	14
Endokrin Faktörler	18
Diğer Faktörler	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
BULGULAR	30
TARTIŞMA	34
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
KAYNAKLAR	39

ÖZET

Evli çiftlerin, herhangi bir korunma yöntemi uygulamadan, en az 1 yıl düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen, hamilelik sağlayamaması, “İNFERTİLİTE” olarak tanımlanır. Toplumdaki çiftlerin yaklaşık %15-20’sini etkileyen bu önemli sağlık sorununda, erkek infertilitesi %50 oranında rol almaktadır (1,2).

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde 2009 Ocak-2013 Şubat tarihleri arasında TESE işlemi uygulanmış normal karyotipli 468 hastamızın verilerini inceleyerek, bu hastaların TESE patoloji sonucu ile hormon profilini karşılaştırdık. Hastalar FSH, LH, T.Testosteron ve Testosteron/Östradiol değerleri normal ve yüksek/düşük olmak üzere iki gruba ayrıldılar. FSH değeri normal (1,5-12,4 mIU/ml) değerinin üzerinde olan olgularda normal spermatogenez % 6.3, LH değeri (1,7-8,6 mIU/ml), yüksek olan olgularda normal spermatogenez %18.8, T.Test/Öst (> 0.10) düşük olan olgularda % 21.9 olarak görüldü. Fakat total testosteron değerinin normal (2,8-8 ng/ml), düşük veya yüksek olmasının TESE patoloji sonucu ile hiçbir şekilde ilişkisi olmadığı saptandı.

GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilite, bir çiftin herhangi bir korunma yöntemi kullanmaksızın, düzenli ve doğru bir şekilde uygulanan cinsel ilişkiye rağmen, bir yıllık sürede çocuk sahibi olamamaları şeklinde tarif edilmektedir. Toplumdaki çiftlerin yaklaşık %15-20'sini etkileyen bu önemli sağlık sorununda erkek infertilitesi %50 oranında rol almaktadır. Azoospermi erkek infertilitesi olguları arasında %10 oranında rastlanılmaktadır. Tedavisinde başarılı olunamamış obstrüktif azoospermi, NOA, konjenital bilateral vaz agenezi, total immotil sperm sendromu, ileri derecede morfoloji bozukluğu gösteren sperm ve ejakulasyon bozukluğu olgularında yapılabilir. TESE işleminde yeterli kalite ve kantitede spermatozoa bulma başarısı, çıkarılan dokunun laboratuvarında ayırıştırma işleminde kullanılan teknik ile de yakından ilgilidir. Sadece mekanik ayırıştırma kullanılarak yapılanlarla karşılaştırıldığında, enzimatik ayırıştırma eklenerek yapılan TESE işleminde spermatozoa elde etme oranları %36'dan %57'ye çıkmaktadır. TESE esnasında yapılan biyopsi sonuçları çoğunlukla; maturasyon duraklaması (primer veya sekonder), yalnızca sertoli cell sendromu, hipospermatogenez, germ hücreli hiperplazi, fokal tübüler skleroz, leyding hücreli hiperplazi ve normal spermatogenezdir. Bu nedenle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Bölümünde azoospermi nedeniyle TESE (Testiküler Sperm Ekstraksiyonu) yapılmış normal karyotipli erkek hastalarda hormon profili ve testosteron/östradiol oranının testis biyopsi patolojisi ile ilişkisinin retrospektif olarak incelenmesi planlanladı (1,2,3,6,7).

GENEL BİLGİLER

İnfertilite

Çiftlerin yaklaşık %15'i korunmaksızın geçen düzgün bir cinsel hayata rağmen ilk bir yıl içerisinde çocuk sahibi olamamaktadırlar. Olguların % 20'sinde erkek tek başına sorumlu bulunurken, % 30-40'ında kadın faktörüne eşlik eden bir patoloji mevcuttur. Dolayısıyla, infertil çiftlerin yarısında bir erkek faktörü söz konusudur. İnfertilitede eğer erkeğe ait bir problem söz konusu ise, bu sıklıkla sperm parametrelerinde bir bozulma ile ortaya çıkar. Oysa sperm değerleri normal olsa da cinsel fonksiyon bozuklukları ya da penil deformiteler gibi sorunlarda infertilite nedeni olabilir. Ayrıca, spermin kalitatif bozuklukları da her zaman standart testlerle ortaya çıkarılamayabilir. Özellikle kromatin hasarları, fertilizasyon ve embriyo gelişim bozukluğu durumları da son yıllarda üzerinde sık durulan konular arasındadır. Ortadan kaldırılması ile sağlıklı gebeliklerin elde edilebileceği birçok çevresel faktör, değişik mekanizmalarla spermatozoanın kapasitasyonunu ve neticede oosit ile etkileşimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Tedaviden yeterli sonuç alınabilmesi için, tanının iyi konması gerekir. Örneğin obstrüksiyon ve hipogonadotropik hipogonadizm tedavi edilebilir patolojiler arasında sayılırken, viral orşite bağlı sekonder bilateral testis atrofisi geri döndürülemez hasardır. Ayrıca, bazı azospermik erkeklerin testislerinde aktif spermatogenez odakları mevcut olup, tedavi ile sperm yapımı uyarılabilir. Eğer semen analizindeki bozulmanın nedeni ortaya konamaz ise "idiopatik infertilite" olarak tanımlanır. Tam değerlendirilmesi neticesinde, düzeltilemeyecek bir patolojiye sahip olduğunun anlaşılması, erkeğin gereksiz ve stres yaratacak uzun tedavi protokolleri içerisine girmesini önler. Böyle çiftler ejakülat spermi ya da epididim veya testislerden elde edilecek spermlerin, in vitro fertilizasyon (IVF) / intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI)'nda kullanılması ile çocuk sahibi olabilirler. Bütün bunlara ek olarak, altta yatan nedenin genetik olduğunun bilinmesi,

doğacak çocuğun maruz kalabileceği anomaliler hakkında ailenin önceden bilgilendirilmesi bakımından son derece önem taşır. Bütün bu nedenler sonucunda, infertilite olgularında erkeğin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir. Diğer yandan, sağlıklı bir gebeliğin başarılabilmesi için optimal değerlendirme protokolü içerisinde erkek faktörünün normal bulunmasının yanı sıra kadında ovulasyon, tubaların açıklığı ve fonksiyonel durumu, uterus kavitesinin durumu ile servikal faktörlerin de ortaya konmuş olması gerekir (1,9).

Genital Embriyoloji

Genetik organların gelişimi genetik programlanma, hücre farklılaşması, hormonal uyarı, enzimatik aktivite ve dokunun yeniden yapılanmasını içeren karmaşık bir süreçtir. Embriyo'nun cinsiyeti fertilizasyon esnasında, ovundan gelen X kromozomu, spermden gelen X veya Y kromozomunun birleşmesi ile belirlenir. Genetik seks, gonadal seks belirler. Gonadal seks de daha sonra sırasıyla internal duktal sistem ve dış genitalerin uygun bir şekilde dönüşümünü sağlar. Ancak, genetik seks fertilizasyonda belirlenmesine rağmen, embriyonun erkek veya dişi morfolojik özellikleri yedinci haftaya kadar gelişmeye başlamaz (10).

Gonadların gelişimi

Gonadlar (testisler ve overler) üç embriyoner kaynaktan köken alır; mezotelyum (posterior abdominal duvarı döşeyen mezodermal epitel), mezenşim (mezotelyum altındaki embriyonik bağ dokusu), primordial germ hücreleri. Dördüncü haftanın başlarında, “yolc sac” ın endodermal hücreleri arasında büyük ve sferik olarak primitif seks hücreleri (primordial germ hücreleri) görünür hale gelir. Beşinci haftada mezonefrozun ventromedial kesimindeki mezoderm kalınlaşmaya başlar. Altında kalan mezenşimin proliferasyonu ile bir şişkinlik – genital kabartı- oluşur. Bu esnada “yolc sac”ın arka duvarındaki primordial germ hücreleri dorsal mezenter boyunca genital kabartının içine göç ederler. Embriyo katlanırken “yolc

sac”ın dorsal kısmı da embriyonun içine katılır. Altıncı haftada genital kabartıdan uzanan parmaklı epitelyal kordlar (primer seks kordları) alttaki mezenşim içine doğru büyüyerek primordial germ hücreleri ile birleşir. Bu safhaya kadar gonadlar morfolojik olarak indiferansiyedir ve dışta korteks, içte medulla kısmı vardır. Bu sırada hem erkek, hem de dişi embriyolarda mezonefrik kanalların lateralinde paramezonefrik (Müller) kanal adı verilen yeni bir çift kanal gelişmeye başlar. Kalınlaşmış kölomik epitelin invaginasyonundan oluşan bu kanalların kaudal uçları yapışarak ürogenital sinüsle birleşir. Kranial uçları ise kölomik boşluğa (gelecekteki periton) açılır (10).

Erkek Genital Yapıların Gelişimi

SRY (“Y”kromozomunun seks belirleyici bölgesi)’nin etkisiyle primitif seks kordlarının medüller bölgesindeki hücreler Sertoli hücrelerine farklılaşmaya başlarken kortikal bölgedeki hücreler dejenere olurlar. Seks kord hücreleri sadece SRY proteini varlığında Sertoli hücrelerine farklılaşırlar; aksi takdirde seks kordları ovaryan foliküllere farklılaşırlar. Yedinci haftada, farklılaşan Sertoli hücreleri testis kordlarını oluşturmak üzere organize olurlar. Germ hücreleri ile ilişki içindeki bu kordlar pubertede seminifer tübüleri oluşturacaklardır. Seminifer tübüllerin distalindeki testis kordları da bir lümen geliştirerek bir takım ince duvarlı kanallara dönüşerek rete testis’i oluştururlar. Gelişen gonadın medialinde, rete testisin tübüleri mezonefrik kanaldan gelişen 5-12 adet duktuli efferentes ile birleşirler. Vaz deferens de mezonefrik kanaldan gelişir. Bu esnada, testis yuvarlak hale gelmeye başlar ve etrafındaki mezonefroza ilişkisi azalır. Testis geliştikçe, dejenere olan kortikal seks kordları tunika albuginea adını alan ve giderek kalınlaşan bir bağ dokusu tabakası kölomik (periton) epitelyumdan ayrılır. Tunika albugineanın gelişmesi fetustaki testiküler gelişmenin karakteristik ve tanısal bir özelliğidir. Giderek büyüyen testis, mezorşium adı verilen kendi mezenterine asılı hale gelir. SRY nin etkisiyle farklılaşıp, gelişen Sertoli hücreleri MIF

(Müllerian- Inhibiting Factor) adı verilen bir glikoprotein hormon salgılamaya başlar. MIF, 8 ila 10 haftalar arasında paramezonefrik (Müller) kanalların hızla gerilemesine yol açar. Erişkin erkekte Müller kanalı artıkları appendiks testis ve prostatik utrikul olarak görülebilir. Dişi embriyolarda MIF olmadığı için müler kanalları gerileme göstermez. Genital kabartının mezenşimal hücrelerinden 9. ve 10. haftalarda SRY proteinine yanıt olarak Leydig hücreleri gelişir. Bu endokrin hücreler testosteron üretirler. Gelişimin erken evrelerinde testosteron üretimi plasental koryonik gonadotropin tarafından kontrol edilirken, ilerleyen aşamada pitüiter gonadotropinler kontrolü ele alır. Leydig hücrelerinin testosteron salgılaması mezonefrik kanalların vaz deferense dönüşmesini uyarır. Duktuli efferenteslerin rete testisle birleşmesi 9. haftada başlayıp 3. aya kadar sürer. Seminal veziküller distal mezonefrik kanallardan gelişirken, prostat ve bulboüretal glandlar ürogenital sinüsten gelişir. Veziküla seminalisler 10. haftada filizlenme gösterirler. Prostat da aynı esnada pelvik üretradan endodermal tomurcuklanmalar şeklinde gelişmeye başlar. Prostatın gelişimi testosteronun 5α - redüktaz tarafından dihidrotestosterona dönüştürülmesine bağlı olarak etrafındaki mezenşim tarafından uyarılır. Prostatik tomurcuklanmalar başlangıçta 5 bağımsız solid prostatik kordlar şeklindedir. Bu kordlarda 11. haftada lümen ve glandüler asini gelişir; 13. haftada ise testosteron seviyesinin artması ile birlikte sekretuar aktivitesi başlar. Prostatın gelişimi, androjenlerin etkisi altında, mezenşim-epitel etkileşimine bağlıdır (10,11).

Dış Genitallerin Gelişimi

Dış genitallerin gelişimi 7. haftaya kadar her iki cinste de benzerdir. Ayırıcı cinsel özellikler 9. haftada görülmeye başlar, ancak dış genitaller 12. haftaya kadar tam olarak farklılaşmazlar.

Dördüncü haftadan 7. haftanın başına kadar dış genitaller indifferansiyedir. Dördüncü haftanın başında, her iki cinste de kloakal membranın kranial ucunda proliferasyon

olan mezenşim, bir genital tüberkül oluşturur. Hemen akabinde, kloakal membranın her iki yanında labioskrotal kabartılar ve ürogenital katlantılar gelişir. Genital tüberkül uzayarak bir fallus oluşturur. Glans klitoris ve glans penisin primordiumu bir koroner sulkus ile fallusun gövdesinden ayırt edilebilir. Erkek ve dişi embriyolarda dış genitalerin görünümü 12. haftaya kadar birbirine benzerdir. İndiferansiye dış genitalerin erkekleşmesi fotal testislerin ürettiği testosteron tarafından indüklenir. Fallus penisi oluşturmak üzere büyüyüp uzarken, ürogenital katlantılar penisin ventral yüzünde üretral oluğun lateral duvarlarını oluşturur. Bu oluk, ürogenital sinüsün fallik kısmından uzanan endodermal hücrelerin proliferasyonu ile (üretral plate) kaplanmıştır. Ürogenital katlantılar spongios üretrayı oluşturmak üzere penisin ventral yüzeyi boyunca birbirleriyle birleşirler. Yüzey ektodermi penisin orta hattında birleşerek penil rafe'yi oluşturur ve spongios üretrayı penisin içine alır. Endodermal kökenli üretral katlantıların birbirleriyle orta hatta olan birleşmeleri glans düzeyine ulaşmadan önce durursa, ventralde yüzey ektodermi de bu yapıların üzerini örtecek şekilde gelişemez, yani ventral yüzde prepisyum ve frenulum gelişmez. Spongios uretra ve frenulumun gelişimi tamamlandığında glans penisin ucundan başlayıp içeri doğru ilerleyen ektodermal hücreler spongios uretra ile birleştiğinde, distal uretra ve eksternal üretral meatusun da gelişimi tamamlanmış olur. Onikinci haftada glans penisin çevresindeki ektoderimde içeri doğru dairesel bir ilerleme başlar ve durduğunda prepisyumu oluşturur. Korpus kavernozum ve korpus spongiosumlar fallus içindeki mezenşimden gelişirler. Labioskrotal kabartılar skrotumu oluşturmak için birbirlerine doğru büyüyerek birleşirler. Bu katlantıların birleşme hattı skrotal raphe olarak görülür. Fotal gelişim esnasında testisler 10. torasik seviyedeki pozisyonlarından aşağı doğru inerler. Gonadların başlangıçtaki inişleri gubernakulumla bağlıdır. Testisler üçüncü aydan sonra internal inguinal halka seviyesine iner ve 7 ile 9. aylar arasında skrotuma inişlerini tamamlarlar. Testiküler iniş: Testislerin büyümesi ve mezonefrik böbreklerin atrofisinin karın arka duvarı boyunca testislerin hareketine olanak sağlaması, MIF

etkisiyle paramezonefrik kanalların atrofisi ve bunun testislerin transabdominal olarak internal inguinal halkaya hareketini sağlaması, processus vaginalisin büyüyerek inguinal kanal içinden skrotuma doğru testise kılavuzluk etmesi ile ilişkilidir. Testisler 26. haftada retroperitoneal olarak karın arka duvarından internal inguinal halka seviyesine inmiştir. Bu iniş ve pozisyon değişikliği relatif bir iniştir ve daha ziyade abdomenin kranial kısmının kaudal kısmından daha fazla büyümesine bağlıdır. Testislerin inguinal kanalların içinden geçerek skrotuma inişleri fötal testislerin ürettiği androjenlerin kontrolü altında gerçekleşmektedir. Testisin inguinal kanaldan geçişi esnasında gubernakulumun kılavuzluğu yanında, karın içi basıncındaki artışlarında katkısı olmaktadır. Testislerin inguinal kanallardan skrotuma inişleri 26. haftada başlamakta, 2 veya 3 gün sürmektedir. Testis skrotuma indikten sonra inguinal kanal spermatik kordun etrafında kontrakte olmaktadır. Doğumdan sonraki ilk üç ay içinde inmemiş testislerin çoğu skrotuma inebilmektedir. Bir yaşından sonra spontan iniş olmamaktadır (10,11).

Erkek Üreme Sistemi Fizyolojisi

Erkek üreme fonksiyonu, hipotalamus, hipofiz ve testisler tarafından kontrol edilmektedir. Kısaca değerlendirilecek olursak, hipotalamo-hipofizer şant ile hipofiz kan damarlarının yaptığı portal sistem içine hipotalamustan Gonadotropin Uyarıcı Hormon (GnRH) salınır. Ön hipofiz bezi gonadotropin salınımı için özelleşmiş olan ve GnRH tarafından uyarılan gonadotropinler içermektedir. Bu hücreler tarafından salınan Luteinize Edici Hormon (LH) ve Folikül Uyarıcı Hormon (FSH), kan dolaşımı ile testise iletilir. GnRH' a ilave olarak, aktivin'in hipofizdeki lokal üretimi ile de FSH sekresyonu stimüle edilir. FSH Sertoli hücrelerini uyararak seminifer tübül epitelinde spermatogenez başlatırken, LH intertisyumdaki Leydig hücrelerini uyararak testosteron üretimini sağlar. Testosteron sekresyonu ve sperm üretim hızı testis ile üst reproduktif aks arasında negatif feed-back ilişkisi sağlayan bir ağ tarafından

çok iyi bir şekilde düzenlenmiştir. Testosteron ve metaboliti olan östradiol GnRH ve Gonadotropin salınımını baskılayıcı rol oynarlar. Ayrıca esas olarak Sertoli hücrelerinden sekrete edilen İnhibin de gonadotropalarda FSH salınımını baskılar. Primer olarak Sertoli hücrelerinden salınan bir glikoprotein olan inhibin formu, inhibin B olarak adlandırılır. İnhibin, FSH' ın β subünitini kodlayan genlerin transkripsiyonunu inhibe ederek, gonadotropalarda FSH sekresyonunu engeller. Bozulmuş testiküler fonksiyonun değerlendirilmesinde bir belirleyici olarak İnhibin-B'nin klinik kullanımı tartışmalıdır (14,16,17).

Hipotalamus

GnRH nöronları amygdala ve her iki olfaktör ve vizüel korteksi içeren beyin diğer bölgelerindeki nöronlardan gelen uyarıları alırlar. GnRH salınımı üç tip ritmiste göstermektedir. Birincisi mevsimsel olup, Haziran-Temmuz aylarında pik yapar ve kış-erken ilkbahar aylarında en düşük düzeye inmektedir. Buradaki olası etkinin güneş ışığından çok ısı artışına bağlı olduğu kabul edilmektedir. İkincisi sirkadiyen ritmdir ve sabahın erken saatlerinde testosteronun en yüksek serum düzeylerine ulaşmasından sorumludur. Bu mekanizmadan pineal glanddan salınan melatonin hormonunun sorumlu olduğu sanılmaktadır. Üçüncüsü ise pulsatil salınım olup, GnRH'un her 90-120 dakikada bir pik yapmasıdır. Pulsatil salınımın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak nitrik oksit (NO) gibi noradrenerjik uyarıların rolü olabileceği düşünülmektedir. GnRH nöronlarının prekürsörleri, embriyonel gelişim sırasında olfaktör kabartıdan hipotalamustaki pozisyonlarına göç ederler. Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm yaratan bir durum olan Kallman sendromunda, GnRH prekürsörü nöronlar normal olarak migrasyonlarını gerçekleştiremezler ve GnRH'un hipotalamik sekresyon kapasitesi gelişmez.

Hipogonadotropik fonksiyon ile birlikte olfaktör defekt (anosmi) ya da diğer orta hat defektleri Kalman sendromu için tipiktir (18,19,20,21).

Hipofiz

Hipofiz bezi anterior ve posterior olmak üzere iki lobdan oluşur. Posterior lob ya da nörohipofiz, hipotalamusun bir ventral dış cep uzantısı olarak gelişimi sırasında oluşur. İki nörohipofizer hormon olan oksitosin ve vazopressin salınımı, nöral stimülasyon altında yönlendirilir. Anterior lob ya da adenohipofiz kan kaynaklı faktörler tarafından düzenlenen bir yapıdır. LH ve FSH adenohipofizdeki gonadotropolar tarafından salınır. Gonadotropolara ilave olarak adenohipofiz diğer glikoprotein yapıdaki hormonları sekrete etmek için özelleşmiş hücreleri içerir. Kortikotoplar; adrenokortikotropik hormon, laktotroplar; prolaktin, somatotroplar; büyüme hormonu ve tirotoplar; tiroid uyarıcı hormon sekrete ederler. Bu diğer dört grup hormon, erkek reproduktif sistemi üzerine önemli etkilere sahiptirler. Bu durum spermatogenezi baskılayan, prolaktinin kronik aşırı sekresyonu ile sonuçlanan hipofiz adenomu örneğinde görülebilir. Normal erkeklerde LH, her bir atımda 6 IU/L olacak şekilde, ortalama 2 saatlik sıklıklarla salınır. Testosteron düzeyini 5 ng/ml düzeyinde devam ettirebilmek için, LH'un etkili kan düzeyi 10 IU/L olmalıdır (22,23,24).

Hipotalamik ve Hipofizer Aksın Pubertal Gelişimi

Leydig hücreleri intrauterin gelişim sırasında seminifer tübüller arasında yerleşmiş olan mezenkimal öncü hücrelerden gelişir. Bu proses gebeliğin 7.haftasından itibaren oluşmaya başlar ve bu dönemde fetal sirkülasyonda androjenler saptanır hale gelir. Leydig hücrelerinin steroidogeneze başlaması ile androjen bağımlı erkek üreme sistemi de farklılaşmaya başlar. Erken gebelik döneminde fetal hipofiz FSH ve LH sentezleme, depolama ve yüksek konsantrasyonlarda sekrete etme yeteneğine sahiptir. Gebeliğin ortalarında FSH

ve LH pik yapar. Gebeliğin son dönemlerinde FSH ve LH düzeylerinin düşmesi, gonadal steroidlerin negatif feedback etkisine bağlıdır. Ancak anensefalik fetuslarda Leydig hücre gelişiminin devam etmesi gonadotropinlerin şart olmadığını göstermektedir. İntrauterin dönemde plasentadan salgılanan insan koryonik gonadotropin (hCG), Leydig hücre gelişimi ve androjen sentezinden sorumludur.

Doğumdan sonra maternal hCG uyarısının kesilmesine bağlı olarak Leydig hücrelerinde kısa süreli bir regresyon gözlenir. Yaşamın 2-3. aylarında tekrar Leydig hücre farklılaşması başlar ve kısa süreli serum testosteron yükselmesi gözlenir. Bu etkinin gonadotropin yükselmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yaşamın ilk 2-6 aylarında oluşan bu androjen artışının hipotalamus, karaciğer, penis, prostat ve skrotum gibi androjen bağımlı organların tanınması ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde etkileşimleri için gerçekleştiği sanılmaktadır. Nitekim yenidoğan döneminde bu androjen artışını gerçekleştiremeyen erkek bebeklerin pubertal androjen bağımlı penis büyümelerinin yetersiz kaldığı bildirilmiştir. Bundan sonra pubertal gelişime kadar Leydig hücreleri tekrar regresyona uğramakta, testisler ve HHG aks sessiz bir döneme girmektedir. Serum LH ve FSH düzeyleri 6-8, testosteron düzeyi 10-12 yaşlarında dereceli olarak artmaya başlar ve LH düzeyi erişkin dönemde 116 kat artış gösterir. Hipotalamustan GnRH'nun pulsatil salınımı 12 yaş dolaylarında oturmaya başlar. Puberte döneminde GnRH'nun pulsatil salınımının geceleri daha fazla olması kısmen de olsa pineal bezden salgılanan melatonin hormonunun gece aktivitesinin azalmasına bağlıdır. Gonadostat hipotezine göre puberte dönemine kadar HHG aksın sessiz kalmasını sağlayan mekanizmalar, melatonin hormonunun hipersekresyonu ve testosteronun 5 alfa-redüktaz ve 3 alfa-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimleri ile daha zayıf feed-back etkileri olan dihidrotestosteron (DHT) ve androstendiol gibi androjenlere dönüşümü ile olmakta ve bu dönemde testisler steroidogenez yeteneğini kazanmaktadır. Puberteye geçiş, bunların dışında beslenme durumu ve vücudun büyüme hızından da

etkilenmektedir. Büyüme hormonu (GH) ve parakrin mediatörü olan insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I)'in de üreme sistemi üzerinde uyarıcı etkileri olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda, vücutta yağ dokularının dağılımından sorumlu bir sitokin olan leptin'in puberte gelişiminde ve HHG aksın modülasyonunda rol aldığı, leptin reseptör geni defektlerinde erken obezite ve pubertal gecikme olduğu bildirilmiştir. Leptinin gonadotropin salınımını arttırdığı, testiste reseptörleri olduğu ve burada inhibitör etki gösterdiği bildirilmesine rağmen, etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (26,27,32).

Testis

Testisler erkek üreme fizyolojisinde ekzokrin ve endokrin fonksiyonları ile etkin olan bir çift organdır. Hipotalamo – hipofizer aks yolu ile fonksiyonları regüle edilen testislerde ekzokrin fonksiyon ile spermatogenez, endokrin fonksiyon ile testosteron sentezi yapılır.

Ekzokrin fonksiyonu; testisin ekzokrin fonksiyonu, seminifer tübüllerde sperm hücrelerinin oluşmasıdır. FSH'nın kontrolü altında olan bu fonksiyonda etkin olan hücreler sertoli hücreleri ve germ hücreleridir. Sertoli hücreleri seminifer tübül bazal membranı üzerine oturmuş ve lümenine doğru uzanan kompleks sitoplazmalı hücrelerdir. Vücudun en kuvvetli hücreler arası bariyeri ile kendi aralarında bağlantılı olan Sertoli hücreleri seminifer tübülü, bazal ve luminal olarak iki kısma ayırmaktadır. Bu anatomik özellik spermatogenezin kan dolaşımından ayrılmasını sağlayan kan-testis bariyerini oluşturmaktadır. FSH'a afinitesi fazla olan Sertoli hücreleri, FSH etkisi ile androjen bağlayıcı protein (ABP) sentez ederek, seminifer tübül lümenine bu proteini salgılar. ABP, seminifer tübülde testosteronu bağlayarak, kan testosteronundan 20-50 kat daha fazla intratestiküler testoteron seviyesi sağlamaktadır. Ayrıca FSH etkisiyle Sertoli hücreleri, transferin, serüloplazmin, laktat ve bir dizi büyüme hormonu ile spermatogenezde rol oynamaktadır. Spermatidlerden spermatozoa

oluşumu sırasında ise golgi apparatusundan akrozom, sentriollerden flagellum oluşumu gibi bazı süreçler meydana gelmektedir.

Endokrin fonksiyon: Testisin endokrin fonksiyonu LH etkisiyle Leydig hücrelerinde, pregnanolondan testosteron sentez edilmesidir. Günde yaklaşık olarak 5 gram sentez edilen testosteron pulsatil olarak salgılanmaktadır. Ancak bu pulsatil salınım yavaş metabolik klirens ve sekresyon amplitütündeki değişkenlik nedeniyle sadece gonadal venlerde belirlenebilmektedir. Sentez edilen testosteronun %98'i seks-hormone-binding globulin (SHBG) ve albümine bağlı geriye kalan %2'lik kısmı serbest olarak bulunur. Biyolojik aktif testosteronun serbest testosteron olduğunun bilinmesine rağmen, son zamanlarda bağlı testosteronun da dokulara penetre olma özelliğinin olduğu ve biyolojik etkinlik gösterebildiği bildirilmektedir. Leydig hücrelerinde sentez edilen testosteron, 5-alfa redüktaz enzimi ile DHT ve aromataz enzimi ile östradiole dönüşmektedir. Bu iki aktif metabolitten DHT, testosteronun periferik doku etkisini göstermesinde etkin olmaktadır. Ancak testis ve iskelet kasında testosteronun etkili olması için DHT'na dönüşümü gerekli değildir. Testisin endokrin fonksiyon olarak kabul edilecek diğer iki salgısı inhibin ve aktivindir. Sertoli hücrelerinde sentezlenen inhibin negatif feed-beck yoluyla FSH salınımını baskılamaktadır. Aktivin, FSH salınımını aktive etmektedir. Testis dışında başka dokularda da salgılandığı belirlenmiş olan aktivinin vücuttaki pek çok büyüme olayında regülatör olduğu bildirilmektedir (33).

Posttestiküler Transport

HHG aks yoluyla kontrol edilen testiküler ekzokrin fonksiyon sonucu gelişen testiküler spermatozoa, halen daha motilite ve fertilizasyon matürasyonunu tamamlamamıştır. Erkek üreme sisteminde, testisten sonra sperm transportunda rol oynayan epididim, vaz deferens, veziküla seminalis ve diğer aksesuar seks glandları spermatozoanın hem motilite hem de fertilizasyon maturasyonunu sağlamaktadırlar.

Epididim: Tübüler yapıda olan epididimler, yaklaşık 3-4 metre uzunluğunda, farklı çaptaki tübüllerden oluşmaktadır. Testisle, duktuli eferentis ve rete testislerle devamlılık gösteren epididim, kaudal kısımda farklılaşarak vaz deferens olarak devam etmektedir. Histolojik özellikleri farklı kaput, korpus ve kauda olarak üç ayrı segmentten oluşan epididimler, özellikle sperm motilite maturasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Duktuli eferentiste bulunan silialı ve absorbtif-resobtif yönde farklılaşmış iki tip siliasız hücre, üreme kanalının bu seviyesinde hemen hemen % 0 hareket özelliği olan sperm hücrelerinin transportunda aktif rol oynarlar. Epididim korpus ve kaudasına doğru kontraktıl özelliği olan hücreler ve kauda epididimde artık belirgin olarak saptanan düz kas tabakası, bu seviyede sperm transportunda etkin olmaktadır. Sperm hücrelerinin, epididimdeki yaklaşık olarak 2-12 günlük transport süresinde motilite ve fertilitate matürasyonu gerçekleşmektedir. Proksimal kaput epididimde yaklaşık % 3 hareket özelliği olan sperm, kaudaya geldiklerinde yaklaşık olarak % 60 oranında dar kavisli ve hızlı ileri hareketi sağlayan, kuyruk hareketi özelliğine kavuşmuş olmaktadır. Epididimal sperm transportunda, sperm motilite matürasyonu yanında fertilizasyon açısından da matüre olmaktadır. Özellikle bu matürasyonun korpus distalinde ve kauda proksimalinde meydana geldiği bildirilmektedir. Deney hayvanlarında epididimal matürasyon sırasında sperm hücrelerinde glikoliz kapasitesinde artma, hücre içi Ph ve kalsiyum içeriğinde değişme, adenin siklaz ve hücre fosfolipid içeriğinde değişiklikler saptandığı bildirilmiştir. Ancak insan sperm hücrelerinin epididimal matürasyonundaki patogonomik değişiklikleri hala net olarak ortaya konamamıştır.

Vaz Deferens: Kauda epididimden, ejakülatör kanallara kadar sperm transportunu sağlayan ve yaklaşık 30-35 cm uzunluğunda olan vaz deferens epididimal, skrotal, inguinal, retroperitoneal ve ampullar olarak beş segmentten oluşmaktadır. Vaz deferensler, kompleks kas tabakası ve lümenini örten bazal hücreler ve sterosilia içeren hücreler ile sperm transportunu sağlamaktadır. Emisyondan hemen önce distal epididim ve proksimal vaz

deferente sempatik kompleks innervasyon ile sperm transportunun olduğu saptanmakla birlikte vaz deferenslerde yaklaşık olarak 130 milyon sperm rezervinin bulunduğu bildirilmiştir.

Veziküla Seminalis: Tübüler yapıda olan ve duvar yapısının %80'ini kas yapısı oluşturan veziküla seminalisler ejakülasyon sırasındaki 50cm su basıncına çıkan kontraksiyonları ile sperm transportunda etkili olmaları yanında, fruktoz gibi sperm enerji kaynağını oluşturan salgıları ile üreme fizyolojisinde etkin olan organlardır (33).

Spermatogenez

İnsan vücudundaki en karışık hücrenel farklılaşma olaylardan birisi olan spermatogenez, spermatogoniumdan olgun spermiumun geliştiği bir süreçtir. İnsanlarda tüm spermatojenik süreç yaklaşık olarak 64 gün sürer. Olgun spermatozoanın ejakülatta görülmesi ise 74 gün alır. Spematogenez, testiste seminifer tübüllerde meydana gelir. Bu bölgede, Sertoli hücreleri ve spermatogoniumlar olmak üzere iki tip hücre vardır. Vitellus kesesinin duvarında gelişen endodermal kökenli germ hücreleri, embriyonik hayatta testise göç ederek seminifer tübüllere yerleşir ve spermatogonium adını alırlar. Puberte öncesinde seminifer epitelin çok büyük bir kısmını Sertoli hücresi oluşturur. Spematogoniumların gelişimi, hipofizden salgılanan gonadotropinlerin etkisiyle puberteden hemen önce başlar, yaşam boyu devam eder ve seminifer epitelyumdaki çoğunluğu ele geçirir. Yetişkinde spermatogoniumların Sertoli hücrelerine oranı yaklaşık 13:1 dir. Spermatogoniumlar, sertoli hücreleri tarafından oluşturulan bazal kompartmanda yer alırken, primer ve sekonder spermositler, spermatidler ve spermiumlar ise adluminal kompartmanda yer alır. Spermatogenez; spermatogonial, spermosit ve spermatid olmak üzere 3 ayrı fazda incelenir (43,44,45).

Spermatogonial Faz (Spermatositogenez)

Seminifer tübül bazal membranı üzerinde oturan spermatogoniumlar, kk diploid germ hücreleridir, puberteye kadar bölünmezler. Pubertede spermatositogenez başlar, spermatogoniumlar mitoz bölünmeyle çoğalarak, yerlerine yeni gelecek spermatogoniumları ve en nihayetinde primer spermatositleri oluşturur. Spermatogoniumlar ışık mikroskopik incelemede nükleuslarının belirgin koyu görünümleriyle ayırt edilir. Sitoplazmada nükleus vresinde yerleşen ve 6 μ çapında olan Lubarsch kristaloidleri bulunur. İnsan spermatogoniumları rutin histolojik preparatlardaki görünümleri temel alınarak 3 tipe ayrılmıştır:

1- Koyu Tip A spermatogoniumlar: Seminifer epitelin kök ya da rezerv hücreleri olarak değerlendirilirler. Düzensiz aralıklarla bölünerek, hem yeni koyu Tip A spermatogoniumları, hem de açık Tip A hücreleri meydana getirirler.

2-Açık Tip A spermatogoniumlar: Koyu Tip A hücrelerle aynı özelliklere sahiptirler. Testosteronun etkisiyle mitoz bölünmeyle çoğalırlar ve yeni açık Tip A hücreleri ve Tip B hücreleri meydana getirirler.

3-Tip B spermatogoniumlar: Açık Tip A spermatogoniumlara benzerler (38,45). Mitozla bölünerek primer spermatositleri meydana getirirler. Bir koyu Tip A spermatogoniumun bölünmesi ile oluşan yeni hücreler ince stoplazmik köprülerle birbirlerine bağlı olarak kalırlar, yani nükleusları tam olarak blnse de, sitoplazmaları tam anlamıyla ayrılmaz. Bu yüzden meydana gelen hücreler, inci dizileri gibi birbirine bağlıdırlar. Bu sitoplazmik bağlantılar, spermatid olgunlaşmasının son dönemlerine kadar devam eder ve bir orjinal koyu Tip A hcrenden her bir klonun senkronize gelişimi ve hücrelerin birbirleriyle iletişimi için yaşamsal önem taşır. Ayrıca bu köprülerin hücreler arasında RNA ve protein değişimini kolaylaştırdığı da düşünülmektedir.

Seminomlarda ve intratübüler germ hücre neoplazmlarında bu bağlantıların bulunmadığı görülür (38,39,41,45).

Spermatozit Fazı (Mayoz):

Primer spermatozidler oluştuktan kısa bir süre sonra (preleptoten aşamada) bazal kompartmandan adlüminal kompartmana göç ederler. Bu hücreler mayoz başlamadan önce DNA'larını replike ederler. Böylece her bir primer spermatozit diploid kromozoma ve $2n$ miktarda DNA'ya sahip olur. Ardı ardına gelen iki mayoz bölünme, hem kromozom sayısında, hem de DNA miktarında azalma ile sonuçlanır. İkinci mayoz bölünme ile her bir sekonder spermatozitten, n (haploid) miktarda DNA'ya ve aynı miktarda kromozoma sahip iki adet spermatid meydana gelir (38,39,41,44,45).

Spermatid Fazı (Spermiogenez):

Spermatidler 8μ çapında, küçük yuvarlak haploid hücrelerdir. Tek bir açık Tip A spermatogoniumdan meydana gelen bütün spermatidler, hücreler arası köprülerle birbirlerine bağlıdır. Bir spermatid oluştuktan sonra, bir daha bölünme olmaz. Haploid spermatidler, olgun spermiumu meydana getirecek olan ve spermiogenez olarak adlandırılan bir farklılaşma sürecine girerler). Yoğun bir transformasyonun gerçekleştiği bu süreçte, nükleus karakteristik şeklini alır, artık sitoplazma elimine edilir, akrozom ve kuyruk gelişir. İnsanlarda bu aşama yaklaşık 16- 22 gün sürer. Yoğun bir yeniden yapılanma süreci olan spermiogenez, dört dönemden oluşur. Bu aşamalar, spermatidler sertoli hücresinin plazma membranına özelleşmiş bağlantılarla bağlıyken gerçekleşir (38,39,41,44,45).

Spermatogenezin Genetik Özellikleri:

Fötal dönemde gonadal dokuların farklılaşması ve çoğalmaları tamamen Y kromozomu tarafından organize edilir. Y kromozomunda SRY geni bulunur. Bu gen TDF (testis determining factor) olarak adlandırılan özel bir plazma proteini sentezine sebep olur. Testislerin morfogenezi TDF tarafından sağlanır. TDF proteininde oluşacak genetik defektler fenotipte ve fertilizasyonda değişik tablolarla kendini belli eder. Y kromozomunun uzun kolu (Yq) üzerinde spermatogenezden sorumlu 3 adet bölge vardır: Azoospermia Factor (AZF) olarak adlandırılan AZFa, AZFb ve AZFc (DAZ) bölgeleri. Bu bölgelerde spermatogenezi sağlayan çok sayıda gen yer alır. AZFa bölgesindeki genlerin kaybının Sertoli cell only sendromundan, AZFb matürasyon arrestinden, AZFc ise değişik derecede oligo-azoospermiden sorumludur. Her ne kadar, genotip/fenotip arasında kesin bir ilişki kurulamamış olsa da, çoğu çalışmalar bu görüşü desteklemektedir. Leydig hücrelerinde testosteronun sentezlenmesi LH'un stimülasyonu ile olur ve kolesterolü sübstrat olarak kullanır. Bu mekanizma içinde çeşitli enzimler yer alır. Enzimlerde bir defekt olursa yetersiz virilizasyon ya da sadece infertilite ile sonuçlanabilir. Bunlarda ileri derecede oligozoospermi ya da azospermi görülebilir. Testosteronun DHT'a çeviren 5 α redüktaz enzim defekti ve testosteron ya da DHT 'u sitoplazmaya taşıyan veya ilgili sitoplazma/nükleus reseptörlerine bağlayan enzimler ve bu reseptörlerdeki defektler de neticede değişik klinik tablolar şeklinde virilizasyon bozukluğuna neden olabilir. Bunlarda sadece infertilite görülebilir. İdiopatik infertilite olgularının yaklaşık %40'ının androjen yetersizliği sonucu oluşan azospermi yada oligozoospermiye bağlı olduğu gösterilmiştir (38,39,49).

Endokrin Faktörler:

Hipofizden salgılanan gonadotropinler olan FSH ve LH spermatogenezin esas düzenleyicileridir. LH, Leydig hücrelerini testosteron sentezlemesi için uyarır. Testosteronun testiste dolaşımdakinin en az 200 katı kadar bulunması, spermatogenik hücrelerin çoğalması ve farklılaşması için gereklidir. FSH ve testosteron normal spermatogenez için yaşamsal önem taşır. Germ hücreleri FSH ve testosteron reseptörleri içermediklerinden, bunların esas etki alanı Sertoli hücreleridir. FSH'un spermatogonial proliferasyonu uyarıcı etkisi sayesinde, Sertoli hücreleri spermatogenezde primer düzenleyici olarak rol oynarlar. Testosteron, sertoli hücrelerinin spermatidlere yapışmasını, dolayısıyla spermiogenezi indükler, ayrıca peritübüler hücreleri de etkiler. Hem FSH hem de testosteronun, germ hücre apoptozisini Sertoli hücreleri aracılığıyla indirekt olarak baskıladığı gösterilmiştir. Seminifer epitelin hormonal uyarıya yanıtı, lokal faktörlerin etkisiyle düzenlenir. Primer spermatositler ve spermatidler, hem α hem de β östrojen reseptörü içermektedirler. Östrojen reseptör fonksiyonu, normal spermatogenezin gerçekleşmesi için gereklidir. Tiroid hormonlarının da Sertoli hücreleri aracılığıyla indirekt olarak spermatogenezini etkilediği bilinmektedir. Sertoli hücreleri tarafından salgılanan inhibin B ve testiküler volüm arasında bulunan korelasyon, inhibin B'nin spermatogenez için iyi bir endokrin belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (38,39,53,54).

Diğer faktörler:

Endokrin kontrolün yanı sıra, birçok parakrin sinyalin germ hücresinin kaderinin belirlenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. Spermatogenezin kontrolünde, hücreler arası ilişkiler (Sertoli hücresi, Leydig hücresi, germ hücresi, peritübüler miyoid hücreler), sitokinler, büyüme faktörleri, enzimler, transport proteinleri ve adezyon molekülleri etkilidir. Kalsiyum, magnezyum, bakır ve çinkonun spermatogenez için önemli olduğu bilinmektedir.

Çinko, spermium nükleusunun kromatin yoğunlaşmasında işlev görür. Testiküler makrofajlar, direkt ve indirekt yoldan Sertoli hücresi aktivasyonunu ve germ hücrelerinin yaşamını etkiler. Spermatogenezin hasarlandığı olgularda, testisteki makrofaj sayısının arttığı bildirilmiştir. Artan yaşla birlikte spermatogenezde bazı değişiklikler meydana gelir. Koyu ve açık TipA spermatogoniumların sayısında azalma, genetik bozukluklar ve spermatidlerde görülen malformasyonların yanı sıra, yaşla birlikte Sertoli hücrelerinin sayısında da azalma görülür. Spermatozoidler, spermatidler ve spermiumlar spesifik antijenler salarlar, fakat sperm hücresi yapımı pubertede başladığı için, bu antijenler, puberteye kadar oluşmazlar. Bu nedenle immun tolerans gelişmez. Daha sonra otoantikörlerin gelişimini ise kan-testis bariyeri engeller. Spermatogenik hücreler, özellikle spermatozoidler toksik ajanlara karşı çok duyarlıdır. Beslenme bozuklukları, sistemik hastalıklar, yaygın yada lokal infeksiyonlar, genetik bozukluklar, testiküler isinın yükselmesi, steroid hormonlar ve onlara benzer ilaçlar, kemoterapötik ilaçlar, antimetabolitler, kadmium tuzları, kurşun ve pestisitler gibi toksik ajanlar, mutajenler ve radyasyon spermatogenezini etkileyen faktörler arasında sayılabilir. Bu ajanlar, sperm üretimini azaltırlar, kromozomal ve morfolojik anomalilere yol açarlar (41,47,55).

Erkek İnfertilitesi Etiyolojisi: Pre-testiküler (endokrin) nedenler, Testiküler nedenler ve Post-testiküler nedenlerdir.

Pre-testiküler nedenler:

Hipotalamo-hipofizer sistem hastalıkları (Cerrahi, infarkt, tümör, radyasyon, infeksiyon, izole hipogonadotropik hipogonadizm (Kallmann send.),

izole LH yet. (Fertil önükoid send.),

izole FSH yet.,

Hipogonadizm ile beraber olabilen diğer sendromlar (Prader-Willi send., Moon-Bardet-Biedl send.),

Androjen Fazlalığı,

Östrojen Fazlalığı,

Prolaktin fazlalığı (Hipofizer adenom),

Tiroid hastalıkları,

Glukokortikoid fazlalığı (Cushing send.)

Testiküler Nedenler:

Genetik anomaliler (Klinefelter send. (47, XXY),

XYY send.,

XX Erkek send. (Y kromozomunun X üzerine translokasyonu),

Androjen sentez/reseptör anomalileri,

Noonan send. (45, XO)),

Bilateral anorşi (Kaybolan testis send.)),

KRİPTORŞİDİZM,

VARİKOSEL,

Sertoli cell-only send.,

Miyotonik distrofi,

Gonadotoksik ajanlar/ Kemoterapi/ Radyoterapi/ Alkol/ Sigara,

Sistemik Hastalıklar: KBY, Siroz, Orak hücre anemisi,

Orşit (Bilateral kabakulak orşiti),

İmmunolojik infertilite,

İdiopatik (%25)

Post-Testiküler Nedenler:

Sperm İletim Bozuklukları,

Sperm Motilite veya Fonksiyon bozuklukları,

Cinsel Disfonksiyon

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde özellikle fertilitiyi etkileyebilecek konulara dikkat edilerek detaylı bir hikaye alınmalıdır. Daha sonra fizik muayene yapılır. Başlangıç laboratuvar testlerinin yapılmasıyla da temel değerlendirme tamamlanmış olur. Hikaye, fizik

muayene ve baslangıç laboratuvar testlerinin sonuçlarına bakılarak, daha spesifik testlere yönlendirecek bir ayırıcı tanıya gidilir. Erkek infertilitesinin farklı yönlerini değerlendiren çok sayıda test bulunmakla birlikte, bütün hastalarda hepsini de kullanmak gerekmez. İdeal olanı, bu değerlendirmelerin infertiliteden sorumlu spesifik bozukluğu ortaya koyabilmesidir. Her ne kadar bazı durumlarda bu mümkün olsaydı da, çoğu erkekte nedeni bulunamayan semen bozukluğuna rastlanılır (85).

Erkek hastanın infertilite açısından muayenesinden sonra yapılacak ilk tahlil spermiogramdır. Verilen örnekte (ejakülatta) sperm olmamasına azoospermi denilir. Nonobstrüktif (NOA) ve obstrüktif azoospermi olmak üzere iki gruba ayrılır. Azoospermiye erkek infertilitesi olguları arasında %10 oranında rastlanılmaktadır. Bunların büyük kısmında etyoloji testiküler yetmezliğe (nonobstrüktif azoospermi; NOA) bağlıyken, %20'sinde bilateral obstrüksiyon sorumludur. Genel olarak değerlendirildiğinde ise infertilitede seminal kanallara ait obstrüksiyon sıklığı %7 civarındadır. Geçirilmiş skrotal veya inguinal operasyon ya da tekrarlayan genital enfeksiyon hikayesi bir obstrüksiyonun varlığını düşündürmelidir. Bu hastalarda testis volümü normal olup, FSH ve LH hormon düzeyleri de yine normal sınırlarda bulunur.

NOA'ye değişik faktörler yol açabilir: maturasyon arresti, germinal aplazi (Sertoli cell only sendromu; SCOS), kriporşidizm, kemoterapi veya Klinefelter sendromu bunlar arasında sayılabilir. Testiküler yetmezlikli bu olguların yaklaşık %50'sinde testislerden spermatozoa ekstrakte edilebilmektedir.

Obstrüktif azoospermi rekonstrüktif cerrahi ile büyük oranda tedavi edilebilirken, NOA olgularında girişimsel yollarla testis ya da epididimden elde edilen spermlerin ICSI'de kullanılması söz konusudur.

Obstrüktif azoospermi lokalizasyonuna göre 2'ye ayrılır:

Proksimal: İntratestiküler, Epididimal, Proksimal vaz deferens.

Distal: Distal vaz deferens, Ejakulatör kanallar

Obstrüksiyon fonksiyonel ya da anatomik (konjenital veya kazanılmış) olarak da sınıflandırılır. Vaz deferenslerin konjenital yokluğu, ejakulatör kanalların bilateral obstrüksiyonu ve nadir rastlanılan *Young* sendromu'nun yanı sıra akut veya kronik epididimit, seminal veziküllerin ve prostatın inflamatuvar hastalıkları da obstrüksiyona neden olabilirler. İyatrojenik nedenler arasında ise özellikle çocukluk döneminde geçirilen herni ameliyatlarına ait sekeller, ejakulatör kanal seviyesinde yapılan ameliyatlar ve seminal kanalların kontrast madde ile görüntülediği vazografi sayılabilir. Ayrıca epididim ameliyatları ve vazektomi de azospermi nedenleri arasındadır (85).

Testis biyopsisi: İnfertilite olgularında tanısal amaçlı testis biyopsisi nadiren uygulanır. Proksimal seviyede bir obstrüksiyon ya da nonobstrüktif nedenli azospermi bulunan erkeklerde skrotal eksplorasyon yapılmalı, aynı zamanda hem epididimlerin durumu ve vazın açıklığı kontrol edilmeli, hem de MESA veya TESE ile spermatozoa araştırılmalı, bulunursa ileride ICSI'de kullanılmak üzere dondurularak saklanılmalıdır. Gerekirse rekonstrüktif mikrocerrahiye geçilmelidir. Bu sırada testis biyopsisi de alınmalı ve infertilite ile eş zamanlı bulunabilecek başka patolojilerin varlığı, azosperminin derecesi ve infertilite nedeni olabilecek patolojiler araştırılmalıdır. Serum FSH değerinin normalin iki katından daha yüksek olması, NOA için kabul edilebilir bir sınır olup, bu durumda tanısal biyopsi önerilmez. FSH'nın aşırı olmamak kaydıyla yüksek bulunması durumunda ise, olası bir obstrüksiyonu araştırmak ya da spermatogenezi kontrol etmek amacıyla skrotal eksplorasyon yapılır ve bu sırada tanısal amaçlı biyopsi alınabilir, ama eş zamanlı TESE yapılarak elde edilen spermlerin saklanması da gerekir (84).

FSH'nın normal sınırlarda olduğu obstrüktif azoospermi olgularında testis biyopsisi, obstrüksiyona eşlik eden testiküler bir yetmezlikten şüphe ediliyorsa yapılmalıdır. Burada da sadece biyopsi alınarak değil, aynı seansta hem TESE yapılarak hem de eğer spermatozoa bulunursa dondurulup saklanmasıyla birlikte biyopsi alınmalıdır. Gerekirse rekonstrüktif mikrocerrahi yapılacakmış gibi hazırlıklı olunmalıdır. Aynı seansta testiküler sperm ekstraksiyonu da yapılarak, rekanalizasyonun yapılamadığı olgularda veya başarısız kalındığı durumlarda sonradan ICSI'de kullanılmak üzere dondurularak saklanılmalıdır.

Testis biyopsilerinin değeriendirilmesi kantitatif olarak yapılmalıdır. Bugün için rutin uygulamada en yaygın kullanılan skorlama *Johnsen skorlama* sistemi'dir. Seminifer tübüllerdeki germ hücre tiplerinin sayılarına göre 1'den 10'a kadar derecelendirme esasına dayanır. Normal testis için Johnsen skoru ortalaması: 9.39, en az %60 tubulusun skoru 10 olmalıdır (84).

Matürasyon duraklaması (arrest): Sperm hücresi matürasyonu, birçok basamakta duraksamaya maruz kalabilir ve arrest paternleri oluşur. Erken evrelerde mayoz bölünmeyle, geç evrelerde spermiogenez regülasyonu ile ilgili bir sorun olabilir.

Hipospermatogenez: bu paternde, tüm germ hücreleri bulunur ancak sayısal olarak azdır. Bunun sonucunda ejakülatta az sayıda sperm bulunabilir.

Germ hücresi yokluğu veya aplazisi: Germ hücrelerine hiç rastlanılmayan bu durum "Sertoli Cell Only" sendromu olarak da adlandırılır.

Diğer patternler: Seminifer tübüllerin skar ya da sklerotik dokuyla tamamen veya kısmen yer değıştirmesi ile karakterizedir (86).

Genetik Araştırma:

Erkek infertilitesi ile ilişkili olarak üç genetik faktör bilinmektedir:

1. Konjenital vaz agenezi nedeni olan kistik fibrozis gen mutasyonları
2. Testis fonksiyonlarını bozan kromozom anomalileri
3. İzole spermatogenez defekti yapabilen Y kromozom mikrolelesyonları

Azoospermik erkeklerin %10-15'inde, oligozoospermik erkeklerin %5'inde, normal erkeklerin ise % 1'inden azında karyotip anomalisi bulunur. İnfertilite nedeni ile tetkik edilen erkekler arasında en sık rastlanılan karyotip anomalisi Klinefelter sendromudur. Y-kromozom mikrolelesyonuna azoospermik veya şiddetli oligozoospermik erkeklerin %10-15'inde rastlanır. TESE yapılacak olgularda daha önceden Ykromozomundaki delesyona uğramış bölgenin tespit edilmesinin, TESE sırasında hücre bulma şansını tahmin etmede prognostik öneme sahip olduğu ortaya konmuştur. AZFc bölgesini de içine alan kombine delesyonlarda (AZFb+c, AZFa+b+c) testiküler spermatozoaların total yokluğu söz konusudur. AZFb delesyonlarının prognozu ise oldukça kötüdür. AZFb bölgesinin total yokluğunda, TESE ile hücre elde etme oranı sıfıra yakındır. Tek başına AZFc delesyonlarında ise % 50 olguda matür spermatozoa bulunmaktadır. Bu nedenle, nonobstrüktif azoospermisi ya da şiddetli oligozoospermisi bulunan erkeklerin, kromozom anomalisi veya Y-kromozomu mikrolelesyonu taşıyabilecekleri konusunda bilgilendirilmeleri gerekir. Böyle erkeklerden spermleri ICSI'de kullanılmadan önce karyotip analizi ve Y-kromozom mikrolelesyonu testleri istenmelidir. Erkek ya da kadında genetik bir bozukluktan şüphelenilirse, genetik danışma verilmelidir. Görüldüğü gibi, erkek infertilitesi, etyolojisinde genetik faktörlerin de yer aldığı kompleks bir hastalıktır. Erkek infertilitesi olgularının büyük oranda idiopatik olarak adlandırılması, spermatogenez ve sperm fonksiyonlarının temel mekanizmalarının tam olarak anlaşılabilmesi ve etyolojinin bu nedenle karanlık kalmasına bağlıdır. Genetik infertilite olgularında spermatogenik bozukluğun altında yatan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılacak geniş

tabanlı assosiasyon çalışmaları, testiküler ve spermatozoal ekspresyon çalışmaları, spermatogenezin moleküler mekanizmalarını aydınlatacak, gelecekte bu konudaki tanı ve tedavinin doğru yönlendirilmesini sağlayacaktır (86).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sperm analizinde azospermi saptanan normal karyotipli 468 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme şartları: Santrifuje edilmiş ejakulatta sperme rastlanamaması, normal karyotip (46 ,XY) analiz sonucu, hormon profili ve TESE patoloji sonucu mevcut hastalar. Anestezi türünden bağımsız olarak TESE uygulanmış olan hastalar çalışmaya alındı.

Semen Analizi:

Hikaye ve fizik muayeneden sonra, erkeğe ait laboratuvar testleri yapıldı. Her hastanın iki ay aralıklarla yapılan, en az iki ya da üç semen analizi bulunmalıdır. Semen analizleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kılavuzlarında belirtildiği şekilde manuel olarak aynı operator tarafından yapıldı . Semen hacmi derecelendirilerek cam silindirde ölçüldü.

Semen toplanması:

Semen en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrası toplanmalı ve bu süre 7 günü geçmemelidir. Semen laboratuvar yanında özel olarak hazırlanmış bir odada görsel cinsel uyarı ve mastürbasyon yöntemi ile toplanmalıdır. Aynı hastaya ait farklı semen örneklerinin doğru biçimde karşılaştırılmasının yapılabilmesi için, örnek toplamadan önceki cinsel perhiz süresinin sabit tutulması önem taşır. Cinsel perhiz süresince gün başına sperm sayısında %25 artış olur, sperm motilite ve morfolojisinde değişiklik olmaz. Bu süre bir haftayı geçerse motilitede azalma bildirilmiştir. Sperm örneği dışarıdan laboratuvara getirilecekse vücut ısısında ve 1 saat içinde ulaştırılmalıdır (65,66,67).

Hormon ölçümleri:

Hormon ölçümleri kemiluminesans immunometrik yöntemi ile (Roche Cobas 8000 Modular Analyzer) çalışıldı. FSH, LH, Östradiol ve total testosteron değerlerine bakıldı.

FSH için referans değerler 1,5-12,4 mIU/ml;

LH için referans değerler 1,7-8,6 mIU/ml;

Östradiol referans değeri 7,6-42,6 pg/ml;

T.Testosteron/Östradiol > 0.10

Total testosteron için referans değerler 2,8-8 ng/ml olarak alındı.

TESE:

Hasta supin pozisyonda yatırılıp, damar yolu açılarak, intravenoz tek doz sefalosporin ile profilaksinin ardından genel veya spinal anestezi altında orta hattan yapılan insizyonu takiben kunt ve keskin diseksiyonlarla dokular geçilip tunica albugenia'ya kadar gelindi. Avasküler hattan yaklaşık 1,5 cm' lik sagittal kesi ile tunika albugenia açıldı. Çıkan testis dokusundan örnekler alınarak embriyolog tarafından incelenmek üzere gönderildi. Aynı işlem karşı testise de uygulandı. Her iki testis kapatılmadan patoloji için de birer örnek alınıp bovin solusyonu içinde gönderildi. Tunica albugenia 3/0 rapid ile kapatıldı. Skrotum cildi ise 3/0 rapid ile separe olarak kapatıldı.

Spermatozoanın elde edilmesi ve izolasyonu:

TESE işlemi sonucu alınan dokular embriyolog tarafından iki iğne yardımıyla disseke edildi. Disseke edilen dokular; 200 veya 400 kat büyütme altında mikromanipülatörde incelendi. Sperm görülemeyen örnekler azospermi olarak kabul edildi. Sperm görülen dokular iyice disseke edildikten sonra bir pipet yardımıyla tüpe alındı. Tüp daha sonra 3-5 dakika vortekslendi. Vortekslenen tüp mediumlar ısınana kadar inkubatore kaldırıldı. 15

ml'lik konik falkon tüpü içerisine aŐađıdan yukarıya doğru her birinden 1 ml olacak Şekilde %90 ve %45'lik gradient solusyonları st üste konularak iki tabaka halinde iki tp hazırlandı. Isınan konik tüpün üzerine önceden inkubatore kaldırılmıŐ tp içindeki TESE dokusu tabakaları sarsmayacak Şekilde pipet yardımıyla eklendi. Konik tüpler 2000 devirde 20 dakika santrifuj edildi. Tüplerin dibinde 0,5 ml kalana kadar üstteki supernatan kısmı bir pipet yardımıyla dıŐarı atıldı. Dibinde kalan 0,5 ml kısım 2-3 ml yıkama medimu ile karıŐtırıldı. 1800 devirde 10 dakika daha santrifuj edildi. Tüpün dibinde 0,4 ml kalana kadar üstteki supernatant kısmı pipet yardımıyla atıldı. Kalan kısım ICSI iŐlemine kadar inkubatore kaldırıldı.

Biyopsi materyalinin hazırlanması:

TESE sırasında testislerden alınan doku örnekleri bovin tespit solusyonu içerisine konuldu ve incelenmek üzere patolojiye gönderildi. Doku takibi sonrasında rutin parafin blok kesitleri hazırlandı ve hematoksilen eosin ile boyamalar yapıldı. Seri kesitler ile incelenen örneklerde seminifer tubullerin bazal membranları, lumeninde bulunan germ hücrelerinin populusyonu ve matur spermatozoa varlığı ile interstisyel alanların özellikleri değerlendirildi.

Histoloji:

Gonderilen testis biyopsileri patologlar tarafından incelenip 7 farklı kategoride sınıflandırıldı:

Matürasyon duraklaması (primer veya sekonder spermatosit aŐamasında) - spermatogenezisin erken safhaları görülmesine rağmen matur spermatidlerin görülememesi durumudur.

Sertoli cell only - tübüllerde hiç germ hücresi görülmemesidir.

Hipospermatogenez - tüm germinal hücrelerin sayısının azalması ve seminifer tübüllerde germ hücrelerin daha inceleşmiş tabakalar olarak yer almalarıdır.

Fokal tübüler skleroz – seminifer tübüllerde germ hücresi yokluğunda sadece bazı lokalize sahalarda spermatogenezin görülmesidir.

Germ hücreli hiperplazi - tüm germinal hücrelerin sayısının artması.

Leyding hücreli hiperplazi - seminifer tübülleri çevreleyen interstisyumdaki Leydig hücrelerinde artışı göstermektedir.

Normal spermatogenez - Normal spermatogenez: Normal testis yapısı gözlenir. Kanser veya karsinoma in situ bulgusu yoktur. Bütün seminifer tübül kesitlerinde spermatogenez aktivitesi izlenir.

İstatistik:

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Bağımsız gruplar Mann Whitney U, ve grup oranları ki-kare testleri ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalarımız FSH düzeyi normal ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı ve bu değerler ile TESE patoloji sonucu ile aralarındaki ilişki değerlendirildi. FSH düzeyi normal (1,5-12,4 mIU/ml) ve yüksek (>12,4 mIU/ml) olan gruplar arasında TESE patoloji sonucu FSH değerinin normal sınırların üzerinde olan olgularda normal spermatogenez rastlanma oranı % 6.3 ve normal FSH değeri (1,5-12,4 mIU/ml) olan grupta normal spermatogenez % 93.8 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.021) (Tablo 1).

Tablo 1

	Yüksek FSH	Normal FSH
Maturasyon duraklaması	% 44.6	% 55.4
Sertoli Cell Only	% 62.1	% 37.9
Hipospermatogenez	% 26.9	% 73.1
Germ hücreli hiperplazi Fokal tübüler skleroz Leyding hücreli hiperplazi	% 73.5	% 26.5
Normal spermatogenez	% 6.3	% 93.8

Hastalarımız yine aynı şekilde LH düzeyi normal (1,7-8,6 mIU/ml) ve (> 8,6 mIU/ml) yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı ve bu değerler ile TESE patoloji sonucu ile aralarındaki ilişki değerlendirildi. LH düzeyi normal sınırların üzerinde (> 8,6 mIU/ml) olan olgularda normal spermatogenez rastlanma oranı %18.8 ve LH düzeyi normal (1,7-8,6 mIU/ml) olan grupta normal spermatogenez %81.3 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.018) (Tablo 2).

Tablo 2

	Yüksek LH	Normal LH
Maturasyon duraklaması	% 54.0	% 46.0
Sertoli Cell Only	% 53.4	% 46.6
Hipospermatogenez	% 45.2	% 54.8
Germ hücreli hiperplazi Fokal tübüler skleroz Leyding hücreli hiperplazi	% 71.0	% 29.0
Normal spermatogenez	% 18.8	% 81.3

Hastalarımız T.Testesron/Östradiol normal (> 0.10) ve düşük (< 0.10) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve bu değerlerin de patoloji sonucu ile ilişkisi değerlendirildi. T.Testosteron/Östradiol normal ve düşük olan gruplar arasında TESE patoloji sonucu T.Testosteron/Östradiol değerinin normal sınırların altında olan olgularda normal spermatogenez rastlanma oranı % 21.9 olarak saptandı. T.Testosteron/Östradiol değerinin normal olan olgularda normal spermatogenez rastlanma oranı % 78.1 olarak görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.014$) (Tablo 3).

Tablo 3

	Düşük T.Test/Öst	Normal T.Test/Öst
Maturasyon duraklaması	% 45.3	% 54.7
Sertoli Cell Only	% 37.9	% 62.1
Hipospermatogenez	% 32.3	% 67.7
Germ hücreli hiperplazi Fokal tübüler skleroz Leyding hücreli hiperplazi	% 46.1	% 53.9
Normal spermatogenez	% 21.9	% 78.1

Hastalarımız T.testosteron düzeyi normal (2,8-8 ng/ml) ve düşük (<2,8 ng/ml) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve bu değerlerin patoloji sonucu ile ilişkisi değerlendirildi. T.testosteron düzeyi normal olan grupta maturasyon duraklaması %89.2, Sertoli Cell Only %84.5, hipopermatogenez %94.6 ve normal spermatogenez %93.8 olarak saptandı. Total Testosteron değeri düşük olan grupta maturasyon duraklaması %10.8, Sertoli Cell Only %15.5, hipopermatogenez %5.4 ve normal spermatogenez %6.3 olarak görüldü. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı ve TESE patoloji sonucu ile ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0.115) (Tablo 4).

Tablo 4

	Düşük Test	Normal Test
Maturasyon duraklaması	% 10.8	% 89.2
Sertoli Cell Only	% 15.5	% 84.5
Hipospermatogenez	% 5.4	% 94.6
Germ hücreli hiperplazi Fokal tübüler skleroz Leyding hücreli hiperplazi	% 13.9	% 86.1
Normal spermatogenez	% 6.3	% 93.8

TARTIŞMA

Normal bir çiftin bir ay içerisinde gebe kalma şansları %20-25, 6 ay içerisinde %75 ve bir yıl içerisinde ise %90'dır. Hem erkek hem de kadın için 24 yaşında fertilizasyon oranları en yüksektir. Fertilizasyon oranları bu yaştan sonra her iki sekste de düşmeye başlar. Günümüzde evli çiftlerin %15'i infertildir. İnfertil çiftlerin yaklaşık olarak %50'sinde etiolojide erkek faktörü rol oynar (1,2).

Tedaviden yeterli sonuç alınabilmesi için, tanının iyi konması gerekir. Örneğin obstruksiyon ve hipogonadotropik hipogonadizm tedavi edilebilir patolojiler arasında sayılırken, viral orşite bağlı sekonder bilateral testis atrofi geri döndürülemez hasardır. Genel olarak bakıldığında seminal kanallarda obstruksiyon infertilitede %7 oranında görülmektedir. Ayrıca, bazı azospermik erkeklerin testislerinde aktif spermatogenez odakları mevcut olup, tedavi ile sperm yapımı uyarılabilir. Eğer sperm analizindeki bozulmanın nedeni ortaya konamaz ise "idyopatik infertilite" olarak tanımlanır. Tam değerlendirme neticesi düzeltilemeyecek bir patolojiye sahip olduğunun anlaşılması, erkeğin gereksiz ve stres yaratacak uzun tedavi protokolleri içerisinde girmesini önler. Günümüzde non-obstruktif azospermide sperm elde etmenin en iyi yöntemi TESE olarak bilinmektedir (79,80,81).

Hipogonadizme yol açan patolojiler çok sayıdadır. İzole hipogonadotropik hipogonadizme yol açan önemli iki hastalık spektrumu Kallmann sendromu (KS) ve idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH) dir. Bu iki hastalıkta da esas sorun Gonadotropin-rilizing hormon (GnRH) eksikliği veya çok az miktarda bildirilmiş olan GnRH reseptör rezistansıdır. Bunun dışında genellikle diğer hipotalamo-hipofizer aks fonksiyonları normaldir (84).

Hipogonadizm tedavisi veya TESE önce düşük hormon değerlerinde işlem başarısını yükseltmek adına bir takım seçenekler mevcuttur. GnRH tedavisi intranasal spray ve pompa

ile subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılır. Bir çalışmada gebelik oranları tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla % 36 ve %21 bulunmuşken, başka bir çalışmada ise % 24 ve %21 bulunmuştur (91,92,127,129). Gonadotropinler ülkemizde en sık kullanılan hormonal tedavilerden biridir. Ancak uzun süreli protein hormon kullanılması ilaca karşı antikor geliştirmektedir ve bazı hormon ilaçların yavaş üreyen virüslerle oluşan ensefalit yaptığı konusunda yayınlar bulunmaktadır. Günümüzde rekombinan teknolojisindeki gelişmeler daha etkin ve saf gonadotropin üretimine olanak sağlamış, ikili etkili (hem FSH hem de LH) tek bir gonadotropin üretimi başarılmıştır. Bir çalışmada hMG ve hCG tedavisi verilen 37 olguda semende düzelme yok, gebelik %10 bulunurken; rFSH tedavisi verilen 65 olguda gebelik ve seminal parametrelerde düzelme saptanmamıştır. Pür hFSH tedavisinin IVF sonuçlarını düzelttiği öne sürülmüştür. Sperm sayısı 10 M/ml altında olan olgulara varikosektomi + hCG tedavisi verildiğinde kontrol grubunda % 25 olan gebelik oranı % 44 e çıkmıştır. Ayrıca FSH tedavisinin elektron mikroskopik olarak sperm morfolojisini düzelttiği gösterilmiştir (91,92,127).

Günümüzde antiöstrojenler de sık kullanılmaktadır. Testiste üretilen Testosteronun değişmeden Testosteron şeklinde, 5 alfa redüktaz enzimi ile DHT'na dönüşerek, veya aromataz enzimi ile estradiole (E2) dönüşerek etki ettiği bilinmektedir. E2 daha çok hipofiz üzerinden etki ederek LH salınımını kontrol etmektedir. Teorik olarak antiöstrojenlerin kullanılması ile hipofizden LH salınımı üzerindeki estrojene bağlı negatif feedback etki ortadan kalkacak ve testiste üretilen Testosteron oranları artacaktır. Bu da daha kaliteli sperm üretimi sağlayacaktır. Kontrollü çalışmalarda klomifen sitrat ile tartışmalı sonuçlar alınmıştır. En son 1992'de Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) projelendirdiği bir çalışmada klomifen sitrat ile plasebonun sırasıyla % 8 ve % 12 oranında gebelik oluşturduğu saptanmıştır. Seminal fruktoz seviyesi düşük (seminal vezikül disfonksiyonlu) ve sperm

kromatin stabilitesi yüksek olgularda 5 günlük klomifen tedavisi fruktoz seviyesinde artış ve sperm kromatin stabilitesinde azalma sağlamıştır. Azoospermisi ve testiküler patolojisi olmayan normogonadotropikler, ile parsiyel androjen eksikliği ve hafif hipogonadotropik hipogonadizmi olanlar klomifene iyi yanıt vermektedirler (129,130).

Prolaktini normal, LH normal veya düşük ve T'nu düşük obez infertil erkeklerde T/E2 oranına bakılarak T'nu E2'e çeviren aromataz enzim aktivitesi değerlendirilebilir. Aromataz enzimi yağ hücrelerinde, testiste, hipotalamus ve hipofizde bulunmaktadır. Teorik olarak aromataz enzim inhibitörleri verilerek özellikle intratestiküler T miktarı artırılabilir (135).

Semende Reaktif oksijen türleri (ROS) kaynakları immatür spermatozoalar, lökositler ve sperm yıkama teknikleridir. Semendeki ROS spermatozoal aerobik hücresel sistemleri bozmaktadır. Anti oksidanlar ROS'ları nötralize ederek sperm yapısını koruyabilir (134,144,146).

TESE işleminin invaziv bir prosedür olması nedeniyle işleme karar vermeye yönlendirecek veya tekrarlayan TESE kararı aldırarak etkili prediktif belirteçler aranmaktadır. Geçmişte yapılan çalışmalarda özellikle testis histolojisi ve FSH değerleri üzerine odaklanılmıştır. Literatürdeki birçok çalışmada yüksek FSH değerlerinde testiküler atrofi bulunacağı ve mikroTESE ile sperm bulunamayacağı öngörülmüştür. Ayrıca FSH değerlerinin sperm bulma açısından prediktif bir değeri olmadığı da bildirilmiştir (62,64,65).

Fakat literatürde en son yapılmış çalışmalar, FSH değerinin TESE başarısına etki etmediği bildirilmiştir. Ramasamy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek FSH değerinin TESE başarısı ile ilişkisi olmadığını saptamışlar. Bu konuda literatürde çok çalışma mevcuttur. Literatürde mevcut olan yayınların FSH ile TESE başarısı arasında ilişki olmadığını belirtse de bizim çalışmamızda TESE sonrası yapılan histopatolojik incelemede sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulundu (125).

Yine Ramasamy ve arkadaşları tarafından yapılmış başka bir çalışmada TESE öncesi testosteron replasmanın etkisini araştırmışlar. 1054 hasta üzerinde yapılan çalışmada sonuç düşük testosteron (<300 ng/dl) ile normal testosteronlu olgular arasında TESE başarısında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışma sonucunda testosteron değerinin TESE başarısına etki etmediğini ve total testosteron değerinin TESE patoloji sonucuyla ilişkisi olmadığı saptadık (126).

Literatürde bir infertil erkek hastaya kaç defa TESE yapılabilir ve her defasında bu işlemin başarısı konusunda da çok yayın mevcuttur. Ronit Haimov-Kochman ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışmada tekrarlayan TESE’de birinciye nazaran ikinci işlemde başarının %30 olduğunu saptamışlar (124). Fakat literatürde bizim çalışmaya benzer veya yakın çalışma bulunamadığından diğer çalışmalar ile kıyaslama yapılamadı.

Biz bu çalışmamızda TESE kararı alınmış normal karyotipli erkek hastalarda hormon değerlerine göre hastalarda normal spermatogenez saptanma ve diğer patoloji sonuçları rastlanma ihtimalini gösterdik ve FSH,LH ve Test/E2’nin TESE patoloji sonucu ile ilişkisi varken total testosteron değerinin patoloji sonucu ile hiç bir şekilde bağlantısı olmadığını saptadık.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Azoospermili bir hastada FSH, LH ve T.Testosteron/Östradiol düzeyi ile TESE patoloji sonucu ile ilişkisini araştırdık ve sonuç olarak bu çalışmamızda hormon değerlerinin TESE'de normal spermatogenez ve diğer patoloji sonucuyla anlamlı bir ilişkisi olduğunu saptadık. Fakat total testosteron değerinin, TESE sonucuna hiçbir şekilde etki etmemekte olduğunu ispatladık. Güncel literatürde bu bulguların sonuçlarını destekleyen ve aksini iddia eden çalışmalar mevcuttur. Fakat bu çalışmaların büyük bir çoğunluğu sayıca az hasta grupları ile yapılmıştır. Dolayısıyla bu konuda kullanılabilir belirtiçler hakkında kesin bir hükme varmak için daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1) Aydos K. Subfertil erkeğin değerlendirilmesi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.161-74.
- 2) Aydos S. Erkek infertilitesi ve genetik. Türkiye Klinikleri Üroloji Özel Erkek İnfertilitesi Özel Sayısı.2008 1(1):34-40.
- 3) Martin RH, Rademaker AW, Grene C, Ko E, Hoang T, Barclay L, Chernos J. A Comparison of the frequency of sperm chromosome abnormalities in men with mild, moderate and severe oligozoospermia. Biol Reprod. 2003;69:335-9.
- 4) Martin RH. Cytogenetic determinants of male fertility. Hum Reprod. 2008;4:379-90.
- 5) Mehdi M, Smatti B, Saad A, Guerin JF, Benchaib M. Analysis by fluorescence in situ hybridization (FISH) of the relationship between gonosomic aneuploidy and the results of assisted reproduction in men with severe oligozoospermia. Andrologia. 2006;38:137-41.
- 6) Calogero AE, De Palma A, Grazioso C, Barone N, Burrello N, Palermo I, Gulisano A, Pafumi C, D'Agata R. High sperm aneuploidy rate in unselected infertile patients and relationship with intracytoplasmic sperm injection outcom. Hum Reprod. 2001;16:1433-9.
- 7) Tempest HG, Homa ST, Dalakiouridou M, Christopikou, Wright D, Zhai XP, Griffin DK. The association between male infertility and sperm disomy: Evidence for variation in disomy levels among individuals and a correlation between particular semen

- parametres and disomy of spesific chromosome pairs. *Reprod Bio Endocrin.* 2004;2:1-9.
- 8) Asada H, Sueoka K, Hashiba T, Kuroshima M, Kobayashi N, Yoshimura Y. The effects of age and abnormal sperm count on the nondisjunction of spermatozoa. *J Asist Reprod Genet.* 2000;17:51-9.
- 9) Moshcr WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Ferti Steril.* 1991;56:192-3.
- 10) Sarıkaya Ş. Genital embriyoloji. TÜYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Ünal Ofset; 2007.s.42-4.
- 11) Park JM. Ürogenital Sistemin Normal ve Anormal Gelişimi. İç: Alan BR, E Darracott V, Alan JW, editörler. *Campbell Üroloji.* Güneş Kitabevi; 2005.s.1737-64.
- 12) Chung LW, Cunha GR. Stromal-epithelial interactions: II Regulation of prostatic growth by embriyonic urogenital sinus mesenchyme. *Prostate.* 1983;4:503-11.
- 13) Cunha GR, Chung LW. Stromal-epithelial interactions: I Induction of prostatic phenotyp in urothelium of testicular feminized (Tfm_y) mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1981;14:1317 24.
- 14) de Krester DM, Meinhart A, Meehan T, Phillips DJ, O'Bryan MK, Loveland KA. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;161:43-6.
- 15) de Krester DM, Robertson DM. The isolation and physiology of inhibin and related proteins. *Biol Reprod.* 1989;40:33-47

- 16) Clarke IJ, Rao A, Fallest PC, Shupnik MA. Transcription rate of the follicle stimulating hormone (FSH) beta subunit gene is reduced by inhibin in sheep but this does not fully explain the decrease in mRNA. *Mol Cell Endocrinol.* 1993;91:211-6.
- 17) Kolb BA, Stanczyk FZ, Sokol RZ. Serum inhibin B levels in males with gonadal dysfunction. *Fertil Steril.* 2000;74:234-8.
- 18) Andersson AM, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Variation in levels of serum inhibin B, testosterone, estradiol, luteinizing hormone, folliclestimulating hormone, and sex hormone-binding globulin in monthly samples from healthy men during a 17-month period: possible effect of seasons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:932-7.
- 19) Schlegel PN, Hardy M. Male reproductive physiology. In: Retig AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editörs. *Campbell's Urology.* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. Vol2p.1437-74.
- 20) Lopez FJ, Merchenthaler IJ, Moretto M, Negro-Vilar A. Modulating mechanisms of neuroendocrine cell activity: the LHRH pulse generator. *Cell Mol Neurobiol.* 1998;18:125-46.
- 21) Schlegel PN, Matthew H. Erkek Reprodüktif Fizyolojisi. İç: Alan BR, E Darracott V, Alan JW, editörler. *Campbell Üroloji. Güneş Kitabevi;* 2005.s.1437-41.
- 22) Mazzi C, Bazonni N, Martinelli I. Evaluation of the pituitary-gonadal axis in men with growth hormone-secreting adenomas: Comparison with non functioning adenomas. *Int J Androl.* 1996;19:42.
- 23) Hayes FJ, Crowley WFJ. Gonadotropin pulsations across development. *Horm Res.* 1988;49:163-8.

- 24) Hayes FJ, De Cruz S, Seminara SB, Boepple PA, Curovley WF Jr. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:53-8.
- 25) Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. Physiology of testicular function. In: Nieschlag E, Behre HM, editors. *Andrology*. 2 th ed. Berlin: Springer; 2000.p.23-61.
- 26) El Gehani F, Zhang FP, Pakarinen P, Rannikko A, Huhtaniemi I. Gonadotropin-independent regulation of steroidogenesis in the fetal rat testis. *Biol Reprod.* 1998;58:116-23.
- 27) Majdic G, Saunders PT, Teerds KJ. Immunoexpression of the steroidogenic enzymes 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase and 17 alpha hydroxylase, C17,20 lyase and the receptor for luteinizing hormone (LH) in the fetal rat testis suggests that the onset of Leydig cell steroid production is independent of LH action. *Biol Repod.* 1998;58:520-25.
- 28) Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A possible role for reproductive hormone in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4905-7.
- 29) Bradtke A. Role of growth hormone and prolactin in the control of reproduction: what are we learning from transgenic and knock-out animals?. *Steroids.* 1999;64:598-604.
- 30) Quinton ND, Smith RF, Clayton PE, Gill MS, Shalet S, Justice SK, Simon SA, Walter S, Prostel-VinayMC, Blackmore AL, Ross RJ. Leptin binding activity changes with age: the link between leptin and puberty. *J Clin Ebdocrinol Metab.* 1999;84:2336-41.

- 31) Dearth RK, Hiney JK, Dees WL. Leptin acts centrally to induce the prepubertal secretion of luteinizing hormone in the female rat. *Peptides*. 2000;21:387-92.
- 32) Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez LC, Casanueva FF, Dieguez C, Aguilar E. Homologous and heterologous down regulation of leptin receptor Messenger ribonucleic acid in rat adrenal gland. *J Endocrinol*. 2000;167:479-86.
- 33) Orhan İ. Erkek üreme fizyolojisi. TÜYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Kongre Basımevi; 2006.s.250-2.
- 34) Turner TT, D'Addario D, Howards SS: Further observations on the initiation of sperm motility. *Biol Reprod*.1978;19:1095-101.
- 35) Rowley MJ, Teshima F, Heler CG. Duration of transit of spermatozoa through the human male ductular system. *Fertil Steril*. 1970;21:390.
- 36) Aman RP. A critical review of methods for evaluation of spermatogenesis from seminal characteristics. *J Androl*. 1981;2:37.
- 37) Johnson L, Varner DD. Effect of daily spermatozoan production but not age on transit time of spermatozoa through the human epididymis. *Biol Reprod*. 1988;39:812-7.
- 38) Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas*, 4th edn, Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia; 2003.p.689-696.
- 39) Barrat CLR: Spermatogenesis. In: Grudzinkas JG, Yovich JL(eds): *Gametes-The Spermatozoon*. Cambridge, Cambridge University Pres, 1995.p.250-267.
- 40) Cooke HJ, Hargreave T, Eliot DJ. Understanding the genes involved in spermatogenesis: A progress report. *Fertil Steril*. 1998; 69: 989-95.

- 41) Parks JE, Lee DR, Huang S, Kaproth MT. Prospects for spermatogenesis in vitro. *Theriogenology*. 2003; 59: 73-86.
- 42) Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: Seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev*. 1972;52:198.
- 43) Trainer TD. Testis and excretory duct system. In: Sternberg SS (ed): *Histology for Pathologists*, 2nd edn. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.p.1022-1024.
- 44) Moore KL, Persaud TVN: *The Developing Human*. 6th edn, W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 1998.p.22-23.
- 45) Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology*. Pennsylvania, W.B. Saunders Company, 1997.p.406-412.
- 46) Syed V, Hecht NB: Disruption of germ cell-Sertoli cell interactions leads to spermatogenic defects. *Mol Cell Endocrinol (MCE)* 2002. 186: 155-7.
- 47) Niederberger CS, Lamb DJ: Spermatogenesis in the Adult. In: Lipshultz LI, Howards SS (eds), *Infertility in the Male*, 3rd edn. Mosby, St Louis,1997.p.106-122.
- 48) Martins MRFB, Silva JRCP: Ultrastructure of spermatogonia and primary spermatocytes of C57BL6J Mice. *Anat Histol Embryol*. 2001; 30: 129-32.
- 49) Adler ID: Spermatogenesis and mutagenicity of environmental hazards: Extrapolation of genetic risk from mouse to man. *Andrologia*. 2000; 32:233-7.
- 50) Ruiz-Pesini E, Iapena AC, Diez C, Alvarez E, Enriquez JA, Lopez-Perez MJ: Seminal quality correlates with mitochondrial functionality. *Clinica Chimica Acta*. 2000;300:97-105.

- 51) Başar M. Erkek reproduktif sistem fizyolojisi. TUYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Ünal Ofset; 2007.s.288-289.
- 52) Aydos K. Erkek infertilitesi. İç: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N editörler. Temel Üroloji 3. baskı; Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.s.967-969.
- 53) Sairam MR, Krishnamurthy H: The role of Follicle-Stimulating Hormone in spermatogenesis: Lessons from knockout animal models. Arch Med Res. 2001; 32: 601-8.
- 54) Hedger MP, Meinhardt A: Cytokines and immune-testicular axis. J Rep Immunol. 2003; 58:1-26.
- 55) Print CG, Lakoski Loveland K: Germ cell suicide: New insights into apoptosis during spermatogenesis. Bioessays. 2000; 22: 423-30.
- 56) Carreau S, Bourguiba S, Lambard S, Galeraud-Denis I, Genissel C, Bilinska B, Benahmed M, Levallet J: Aromatase expression in male germ cells. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. 2001; 79:203-8.
- 57) Hipler UC, Hochheim B, Knöll B, Tittelbach J, Schreiber G: Serum inhibin B as a marker for spermatogenesis. Arch Androl. 2001; 46: 217-22.
- 58) Wong WY, Flik G, Groenen PMW, Swinkels DW, Thomas CMG, Copius- Peereboom JHJ, Merkus HMWM, Steegers-Theunissen RPM: The impact of calcium, zinc, and Cooper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. Rep Toxicol. 2001;15: 131-6.

- 59) Frungieri MB, Calandra RS, Lustig L, Meineke V, Köhn FM, Voght HJ, Mayerhofer A: Number, distribution pattern, and identification of macrophages in the testes of infertile men. Fertil Steril. 2002; 78: 298-306.
- 60) Gazvani MR, Wilson EDA, Richmond DH, Howard PJ, Kingsland CR, Lewis- Jones DI: Role of mitotic control in spermatogenesis. Fertil Steril. 2000;74: 251-6.
- 61) Meistrich ML, Wilson G, Shuttlesworth GA, Porter KL: Dibromochloropropane inhibits spermatogonial development in rats. Rep Toxicol. 2003; 5515: 1-9.
- 62) Kayıgil Ö. Erkek infertilitesinde tanı yöntemleri. TÜYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Kongre Basımevi; 2006.s.253-261.
- 63) Aşçı R. İnfertil çiftte erkeğin sorgulanması. Türkiye Klinikleri Üroloji Özel Erkek İnfertilitesi Özel Sayısı. 2008 1(1):1-6.
- 64) Çulha M. Erkek infertilitesinde tanı. TUYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Ünal Ofset; 2007.s.292-296.
- 65) Sigman M, Jonathan P J. Erkek infertilitesi. İç: Alan BR, E Darracott V, Alan JW, editörler. Campbell Üroloji. Güneş Kitabevi; 2005.s.1475-1531.
- 66) Kandıralı E. Semen analizi ve sperm morfolojisi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.317-323.
- 67) Emir L. Erkek infertilitesinde tanı yöntemleri. TUYK Ders Notları Kitabı; 2008.291-298.

- 68) Arnauld A, Scheved JF, Gris JC, Costa P, Navratil H, Hurneau C. Tissue-type plasminogen activator level is decreased in human seminal plasma with abnormal liquefaction. *Fertil Steril.* 1994;61:741-5.
- 69) Dube JY, Gaudreault D, Tremblay RR. The concentration of immunoreactive prostatic specific antigen is not decreased in viscous semen samples. *Andrologia.* 1989;21:136-9.
- 70) Syner FN, Moghtsii KS, Yanez J. Isolation of a factor from normal human semen that accelerates dissolution of abnormally liquefying semen. *Fertil Steril.* 1975;26:1064-9.
- 71) Wilson VB, Bunge RG. Infertility and semen non-liquefaction. *J Urol.* 1975;113:509-10.
- 72) Amelar RD, Dubin L, Schoenfeld C. Semen analysis: An Office technique. *Urology.* 1973;2:605-11.
- 74) Ombelet W, Pollet H, Bosmans E, Vereecken A. Results of questionnaire on sperm morphology assessment. *Hum Reprod.* 1997;12:1015-20.
- 75) World Health Organization: WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1999.
- 76) Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lambard CJ, Van der Merwe JP, van Zyl JA, Smith K. Sperm morphology features as a prognostic factor in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1986;46:118-23.
- 77) Aydos K. Erkek infertilitesi. İç: Anafarta K, Bedük Y, Arkan N editörler. *Temel Üroloji* 3. baskı; Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.s.989-990.

- 78) Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. J Urol. 2001;165:837-41.
- 79) Aydos K. Subfertil erkeğin değerlendirilmesi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.170-171.
- 80) Jarrow JP. Transrectal ultrasonography of infertile men. Fertil Steril. 1993; 60:1035-9.
- 81) Aydos K. Subfertil erkeğin değerlendirilmesi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.171-172.
- 82) Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine-needle aspiration of the testis: correlation to biopsy and results of organ 'mapping' for mature sperm in azoospermic men. Urology. 1997;49:743-8.
- 83) Levin HS: Testicular biopsy in the study of male infertility. Its current usefulness, histologic techniques, and prospects for the future. Hum Pathol 1979;10:569.
- 84) Kefi A, Esen A. Testis biopsisi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.238-239.
- 85) Aydos K. Erkek infertilitesi. İç: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N editörler. Temel Üroloji 3. baskı; Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.s.992.
- 86) De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. Hum Reprod. 1991;6:245-50.

- 87) Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. N Engl J Med. 1997;336:534-9.
- 88) Özgök Y. İnfertilite tedavisi . TUYK Ders Notları Kitabı; 2008.s.299-305.
- 89) Çayan S. Erkek infertilitesinde medikal ve cerrahi tedavi. TÜYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Kongre Basımevi; 2006.s.262-263.
- 90) Aydos K. Erkek infertilitesi. İç: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N editörler. Temel Üroloji 3. baskı; Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.s.993-994.
- 91) Biri H. Erkek infertilitesinde medikal ve cerrahi tedavi. TUYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Ünal Ofset; 2007.s.297-298.
- 92) Semerci B. Erkek infertilitesinin spesifik medikal tedavisi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.396-401.
- 93) Jarow JP. Nonsurgical treatment of male infertility: Emprical therapy. In: Lipshultz LI, Howards SS (eds): Infertility in the Male, 2 nd Edition. St Louis, Mosby-Year Book, 1991, pp.
- 94) Charny CW, Gordon JA. Testosterone rebound therapy: A neglected modality. Fertil Steril. 1978;29:64-8.
- 95) Lamensdorf H, Compere D, Begley G. Testosterone rebound therapy in the treatment or male infertility. Fertil Steril. 1975;26:469-72.

- 96) Wang C, Dahl KD, Leung A, Chan SY, Hsueh AJ. Serum bioactive folliclestimulating hormone in men with idiopathic azoospermia and oligospermia. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65:627-33.
- 97) Acosta AA, Khalifa E, Oehninger S. Pure human follicle stimulating hormone has a role in the treatment of severe male infertility by assisted reproduction: Norfolk's total experience. Hum Reprod.1992;7:1067-72.
- 98) Vigersky RA, Glass AR. Effects of delta-1-testolactone on the pituitaritesticular axis in oligospermic men. J Clin Endocrinol Metab. 1981;52:897-902.
- 99) Göğüş O. Ampirik medikal tedavi. İç: Özdiler E, Aydos K(ed). Klinik Androloji. Ankara Üniversitesi Basımevi. 2000, pp.597-612.
- 100) Schill WB. Treatment of idiopathic oligozoospermia by kallikrein: Results of double-blind study. Arch Androl. 1979;2:163-70.
- 101) Homonai ZT, Shilon M, Paz G. Evaluation of semen quality following kallikrein treatment. Jinecol Obstet Invest. 1978;9:132-8.
- 102) Keck C, Behre HM, Jockenhovel F. Ineffectiveness of kallikrein in treatment of idiopathic male in fertility: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hum Reprod. 1994;9:325-9.
- 103) Bozkırlı İ. Erkek İnfertilitesi. Bozkırlı İ(eds), Yeni Üroloji. Türk hava kurumu basımevi, Ankara. 1999,pp583-602.

- 104) Bozkırlı İ, Tunç L. Erkek İnfertilitesinde Ampirik Medikal Tedavi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.410.
- 105) Aparicio NJ, Schwarzstein L, Turner EA, Turner D, Mancini R, Schally AV. Treatment of idiopathic normogonadotropic oligoasthenospermia with syntetic lüteinizing hormone-releasing hormone. Fertil Steril. 1976;27:549-52.
- 106) Dubin L, Amelar RD. Varicocelectomy as therapy in male infertility: A study of 504 cases. J Urol. 1975;113:640-1.
- 107) Willis KC, London DR, Bevis MA. Hormonale effects of tamoxifen in oligospermic men. J Endocrinol. 1977;73:171-4.
- 108) Barkay J, Harpas-Kerpel S, Ben-Ezra S, Gordon S, Zuckermann H. The prostoglandin inhibitor effect of anti-inflammatory drugs in the therapy or male infertility. Fertil Steril. 1984;42:406-11.
- 109) Cohen MS, Colin MJ, Golimbu M. The effects of prostoglandins on sperm motility. Fertil Steril. 1977;28:78-85.
- 110) Tesarik J, Thebault A, Testart J. Effect of pentoxifilline on sperm movement characteristics in normozoospermic and asthenozoospermic specimens. Hum Reprod. 1992;7:1257-63.
- 111) Oktar T, Ahmedov İ, Kadioğlu A. Varikosel Tedavisi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.463.

- 112) Aydos K. Erkeğin üremeye yardımcı teknikler için hazırlanması. Türkiye Klinikleri Üroloji Özel Erkek İnfertilitesi Özel Sayısı.2008 1(1):57-66.
- 113) Centers for Disease Control and Prevention 2000.
- 114) Aydos K. Erkek infertilitesi. İç: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N editörler. Temel Üroloji 3. baskı; Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.s.1001-1003.
- 115) Gardner RJM, Sutherland GR. Reproductive Failure. In: Chromosome abnormalities and genetic counselling 3rd edn., New York:Oxford University Press;2004.pp.339-349.
- 116) Wyrobek AJ, Schimd TE, Marchetti F. Cross species sperm-FISH assay for chemical testing and assessing paternal risk for chromosomally abnormal pregnancies. Environ Mol Mutagen. 2005;45:271-83.
- 117) Pang MG, Hoegerman SF, Cuticcia AJ, Moon SY, Doncel GF, Acosta AA, Kearns WG. Detection of aneuploidy for chromosomes 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 21, X and Y by fluorescence in-situ hybridization in spermatozoa from nine patients with oligoasthenoteratozoospermia undergoing intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod.1999;14:1266-73.
- 118) Durak B. Normal ve Translokasyon Taşıyıcısı Erkeklerin Spermiumlarında FISH ile Kromozom Analizi. Tıbbi Genetik Bilim Dalı Doktora Tezi. Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1998.
- 119) Kirkpatrick G, Ferguson KA, Gao H, Tang S, Chow V, Yuen BH, Ma S. A comparison of sperm aneuploidy rates between infertile men with normal and abnormal karyotypes. Hum Reprod. 2008;23:1679-83.

- 120) Shi Q, Martin RH. Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. *Reproduction*. 2001;121:655-66.
- 121) Vegetti W, Van Assche E, Frias A, Verheyen G, Bianchi MM, Bonduelle M, Liebaers I, Van Steirteghem A. Correlation between semen parameters and sperm aneuploidy rates investigated by fluorescence in-situ hybridization in infertile men. *Hum Reprod*. 2000;15:351-65.
- 122) Schmid TE, Brinkworth MH, Hill F, Solter E, Kamischke A, Marchetti F, Nieschlag E, Wyrobek AJ. Detection of structural and numerical chromosomal abnormalities by ACM-FISH analysis in sperm of oligozoospermic infertility patients. *Hum Reprod*. 2004;19:1395-400.
- 123) Gianaroli L, Magli MC, Cavallini G, Crippa A, Nadalini M, Bernardini L, Fabris GFM, Voliani S, Ferraretti AP. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. *Hum Reprod*. 2005;38:2140-52.
- 124) Ronit Haimov-Kochman, *Fertility and Sterility*, volume 91, Issue 4, April 2009, page 1401-1403, The value of repeat testicular sperm retrieval in azoospermic men
- 125) Ranjith Ramasamy, *Adult Urology*, volume 188, issue 2, August 2012, page 532-537, Role of Optimizing Testosterone Before Microdissection Testicular Sperm Extraction in Men with Nonobstructive Azoospermia
- 126) Ranjith Ramasamy, *Fertility and Sterility*, Volume 92, Issue 2, August 2009, Pages 590–593, High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction

- 127) Schlegel PN. Medical therapy: Understanding What Works in 2002. AUA 97th Annual Meeting, H0213 PG in Orlando, FL
- 128) Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update*. 2003; 9(1):9-23.
- 129) Siddiq FM, Sigman M. A new look at the medical management of infertility. *Urol Clin North Am*. 2002; 29(4):949-63.
- 130) Schuster TG, Ohl DA. Diagnosis and treatment of ejaculatory dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2002; 29(4):939-48.
- 131) Hibi H, Kato K, Mitsui K, Taki T, et al. Treatment of oligoasthenozoospermia with tranilast, a mast cell blocker, after long-term administration. *Arch Androl*. 2002; 48(6):451-9.
- 132) Kamischke A, Nieschlag E. Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl*. 2002; 25(6):333-44. Review.
- 133) Chan PT, Schlegel PN. Inflammatory conditions of the male excurrent ductal system. Part II. *J Androl*. 2002; 23(4):461-9.
- 134) March MR, Isidori A. New frontiers in the treatment of male sterility. *Contraception*. 2002; 65(4):279-81.
- 135) Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 1):624-9.
- 136) Lombardo F, Gandini L, Dondero F, Lenzi A. Antisperm immunity in natural and assisted reproduction. *Hum Reprod Update*. 2001;7(5):450-6.

- 137) Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol*. 2001;165(3):837-41.
- 138) Adamopoulos DA. Present and future therapeutic strategies for idiopathic oligozoospermia. *Int J Androl*. 2000;23(6):320-31.
- 139) Dirnfeld M, Katz G, Calderon I, Abramovici H, Bider D. Pure follicle-stimulating hormone as an adjuvant therapy for selected cases in male infertility during in-vitro fertilization is beneficial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;93(1):105-8.
- 140) Foresta C, Bettella A, Merico M, et al. FSH in the treatment of oligozoospermia. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;161(1-2):89-97.
- 141) Nishimura K, Matsumiya K, Tsuboniwa N, et al. Bromocriptine for infertile males with mild hyperprolactinemia: hormonal and spermatogenic effects. *Arch Androl*. 1999;43(3):207-13.
- 142) Kamischke A, Nieschlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod*. 1999;14 (Suppl 1):1-23.
- 143) Armstrong JS, Rajasekaran M, Chamulitrat W, et al. Characterization of reactive oxygen species induced effects on human spermatozoa movement and energy metabolism. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(7-8):869-80.
- 144) Agarwal A, Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin North Am*. 2002;29(4):817-27.
- 145) Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril*. 2003;79(2):292-300.

146) Vicari E, La Vignera S, Calogero AE. Antioxidant treatment with carnitines is effective in infertile patients with prostatovesiculoepididymitis and elevated seminal leukocyte concentrations after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory compounds. *Fertil Steril.* 2002;78(6):1203-8.