

# ERKEK İNFERTİLİTESİ DEĞERLENDİRME, MEDİKAL VE CERRAHİ TEDAVİLER

**Prof. Dr. Selahittin Çayan**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dünyada bölgelere göre değişmekle birlikte genel olarak çiftlerin % 15'inde fertilité problemi saptanmaktadır. Subfertilité nedeniyle başvuran bu çiftlerin % 30-40'ında neden olarak erkek faktörü rol oynar. Erkek infertilitesine yol açan faktörler başlıca 4 başlık altında toplanır:

1. Hipotalomo-hipofizer hastalıklar (sekonder hipogonadizm) (% 1-2)
2. Testiküler hastalıklar (primer testiküler yetmezlik ve hipogonadizm) (% 30-40)
3. Post-testiküler hastalıklar (% 10-20)
4. Açıklanamayan (% 40-50)

## DEĞERLENDİRME:

Erkek infertilitesinin başlangıç değerlendirmesi; dikkatli bir anamnez ve Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun olarak mümkünse birer ay arayla yapılmış iki adet semen analizi ve fizik muayeneyi içermelidir. Dikkatli bir anamnezde cinsel öykü, geçirilmiş çocukluk hastalıkları ve operasyonlar, aile fertilité öyküsü, olası gonadotoksinlere maruz kalınımı, geçirilen cinsel yolla bulaşan genital hastalıklar, kullanılan ilaçlar, tütün ürünleri kullanma alışkanlığı, alkol tüketimi ve spor gibi yaşam tarzı sorgulanmalıdır. Eşin fertilitesi ile ilgili araştırmalar hakkında genel bilgi alınmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun olarak yapılan bir semen analizi iki veya üç günlük bir cinsel ilişki veya masturbasyon yokluğu durumunda uygulanır ve ejakülat örneği analiz için oda ısısında korunur. Hiç sperm olmaması durumu olan azospermi varlığında ejakülat örneği 3000/dakika hızda 15 dakika boyunca santrifüj edilir ve sonrasında sperm varlığına bakılır. Semen analizi erkeğin fertilité değerlendirilmesinde en önemli tetkik olmakla birlikte, azospermi hali dahil, semen analizi ile kişiler fertil veya infertil olarak tanımlanamaz.

Çocuk sahibi olmada prognostik faktörler:

1. Yaş ve kadın partnerin fertilité durumu,

2. İnfertilite süresi,
3. Önceki fertilite varlığı veya yokluğu,
4. Semen analizi bulgularıdır.

Dünya Sağlık Örgütü 2010 kriterlerine göre normal semen analizi bulguları aşağıda belirtilmektedir:

<b>Sperm parametreleri</b>	<b>Normal referans değerleri</b>
<b>Ejakülat volümü</b>	<b>1.5 ml &lt;</b>
<b>Sperm sayısı</b>	<b>&gt; 15 milyon/ml.</b>
<b>Total sperm sayısı</b>	<b>&gt; 22.5 milyon/ejakülat</b>
<b>Motilite</b>	<b>&gt; % 40</b>
<b>İleri progresyon skoru (0-4)</b>	<b>&gt; 2</b>
<b>Normal morfoloji (WHO)</b>	<b>&gt; % 50</b>
<b>Normal morfoloji (Kruger)</b>	<b>&gt; % 4</b>
<b>Sperm aglütinasyonu (Skor 0-3)</b>	<b>&lt; 2</b>
<b>Yuvarlak hücreler</b>	<b>&lt; 1 milyon/ml.</b>
<b>Viskozite (Skor 0-4)</b>	<b>&lt; 3</b>

**Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 Kılavuzu**

Sperm DNA hasarı ölçümü rutin standart değerlendirmede yer almamakla birlikte açıklanamayan infertilite, aşırı sigara tüketim öyküsü, başarısız IVF siklusları varlığında gerçekleştirilmelidir.

Fizik muayene genital organların inspeksiyon ve palpasyonunu içermelidir. Anatomik ve fonksiyonel penil ve üretral sorunlar infertilite nedeni olabilir. Testis kıvamı ve volüm ölçümü, epididimdeki patoloji varlığı, vaz deferens varlığı ve varikozel için fizik muayene çok dikkatli olarak yapılmalıdır. Rektal tuşe ile prostat ve vezikula seminalislerin tetkiki de azospermi, düşük ejakülat volümü, ağır motilite bozukluğu, piyospermi saptanan olgularda önemli bilgiler sağlayabilir.

Sperm sayısının 5-10 milyon/ml ve altında olduğu durumlarda hormonal değerlendirme ve genetik testler uygulanmalıdır. Hormonal değerlendirmede spermatogenez düzeyini göstermede başlangıç test olarak FSH ve total testosteron düzeyi, testosteron hormonunun düşük olduğu durumlarda LH ve prolaktin ölçümü eklenmelidir.

Erkek infertilitesiyle ilişkili olarak 3 genetik faktör bilinmektedir:

- a. Konjenital vaz deferens agenezi nedeni olan kistik fibrozis gen mutasyonları,
- b. Testis fonksiyonlarını bozan kromozom anomalileri (bunlar içinde en sık görülen Klinefelter sendromudur (47 XXY),
- c. İzole spermatogenez defekti yapabilen Y-kromozom mikrodelesyonları (bunlar içinde en sık görülen AZFc delesyonlarıdır).

## **MEDİKAL TEDAVİ**

Erkek faktörü etkenlerinin çoğunluğu medikal veya cerrahi yolla tedavi edilebilmektedir. Tedavinin başarısız veya mümkün olmadığı olgularda üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanılır. Erkek infertilitesinde medikal tedavi nedene yönelik (spesifik) ve ampirik olarak uygulanabilir.

## **SPESİFİK TEDAVİ**

Aşağıda belirtilen durumlar varlığında nedene yönelik medikal tedavi uygulanır: Endokrin bozukluklar, lökospermi, immünolojik infertilite ve gonadotoksinler.

### **Endokrin bozukluklar:**

Hipogonadizmin hipogonadotropik ve hipergonadotropik olmak üzere iki tipi vardır. Hipogonadotropik hipogonadizm nedenleri; idiyopatik, Kallmann sendromu, Prader-Willi sendromu, Laurence-Moon-Bardet-Biedle sendromu gibi doğumsal nedenler, puberte gecikmesi, aşırı egzersiz, travma, granülamatöz hastalıklar, yer kaplayan tümörler ve hipofiz adenomu ve psikojenik stres gibi edinsel nedenlerdir. Hipergonadotropik hipogonadizm nedenleri anorşi veya cerrahi kastrasyon, Klinefelter sendromu, testis tümörleri, osteoporoz ve

karaciğer sirozu gibi sistemik hastalıklardır. Ayrıca androjene duyarsızlık durumlarında testiküler feminizasyon ve Reifenstein sendromu düşünülmelidir. Hipogonadotropik hipogonadizmin ilk basamak tedavisinde insan koryonik gonadotropin (hCG) ve gerektiğinde ek olarak insan menopozal gonadotropin (hMG) kullanılabilir. Hipotalamik orijinli hipogonadotropik hipogonadizm durumlarında uzun süreli gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tedavisi spermatogenezin indüksiyonu için gonadotropinler kadar etkindir. Genelde kullanılan gonadotropin tedavisi 1500-2000 I.U. hCG'nin haftada 2-3 kez intramuskuler ya da subkutan yolla 1 yıla kadar kullanılması şeklindedir. Son zamanlarda hCG'ye bağlı otoantikör gelişen olgularda rekombinant hCG tedavisi ile (haftada 2 kez 125-250 mIU) testosteron düzeyi artırılabilir. Bu şekilde testosteronun yeterli artışı sonrası hCG tedavisinin 4-6. ayında hCG tedavisine ek olarak üriner veya rekombinant folikül uyarıcı hormon (FSH) tedaviye eklenir. Rekombinant FSH, haftada 2-3 kez olmak üzere subkutan yolla 100-150 I.U. olarak 6-18 ay kullanılabilir. Bu tedavi ile spontan gebelik oluşabileceği gibi gebeliğe ulaşılamayan olgularda sperm parametrelerindeki iyileşme ile ejakülattaki sperm sayısına göre üremeye yardımcı tedavi yöntemleri uygulanır.

Hipergonadotropik hipogonadizmin tanısı serum testosteron düzeyinin düşüklüğü ve FSH ve LH düzeyinin yüksekliği ile konulur ve serum testosteron düzeyinin 300 ng/dl'den daha az olduğu durumlarda testisten sperm elde etme başarısı azalacağından serum testosteron düzeyini 300 ng/ml üzerine yükseltme tedavisi uygulanmalıdır.

Hiperprolaktineminin tedavisinde dopamin agonistlerinden kısa etkili olan bromokriptin (2.5-10 mg, 2-4 doza bölünme) ve uzun etkili sentetik ajan olarak kabergolin (0.5 mg, haftada 2 kez) kullanılmaktadır. Hiperprolaktinemi tedavisi sonrası serum prolaktin ve testosteron seviyeleri mutlaka izlenmelidir. Semen parametreleri normale dönmeyen erkeklerde infertilitenin diğer nedenleri araştırılmalıdır.

### **Lökospermi:**

Erkek infertil hastaların % 10-20'sinde lökospermi vardır. Genital sistem infeksiyonuna ait semptomu olan olguların değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir. 35 yaşın altındaki erkeklerde epididimitin en sık nedeni "chlamydia trachomatis" ve "neisseria gonorrhoea"dir. Gonore'de tedavi seçeneği tek doz intramuskuler 250 mg. seftriakson ile birlikte eşlik edebilen "üreoplazma" etkeni için 10 gün boyunca oral yolla günde 2 kez 100 mg. doksisisiklidir. Sadece "Chlamydia trachomatis" etkeni ise 10 gün boyunca oral olarak günde 2 kez 100 mg. doksisisiklin yeterlidir.

## **Gonadotoksinler:**

Değişik mesleklere özgü spesifik gonadotoksinler tanımlanmıştır. Bunlar değişik pestisitler, organofosfatlar, organoklorinler (örneğin DDT), karbamatlar (örneğin karbaril), fumigantlar, herbisitler ve fungusitlerdir. Tedavi stratejisi bu etkenlerden uzak kalma ya da korunmadır. Erkek infertilitesinde endüstriyel ve tarımsal gonadotoksinlere maruz kalımın en aza indirgenmesiyle infertilite riski azaltılabilir.

## **AMPİRİK TEDAVİ**

İnfertilite nedeniyle hekime başvuran çiftlerde çeşitli nedenlerle (doktor veya hasta isteği nedeniyle) ampirik tedavi kullanılma oranları Amerika Birleşik Devletlerinde % 29, Kanada'da % 31, İngiltere'de % 40 ve Türkiye'de % 62'dir.

Belirgin patolojinin saptanamadığı oligospermi ve açıklanamayan infertilite varlığında çok sık kullanılmamakla ve sonuçları tartışmalı olmakla birlikte ampirik tedavi yöntemleri mevcuttur. Hasta seçimindeki büyük değişkenlik, tedavi sonuçlarının tanımlanmasının standardize edilememesi, yetersiz hasta ve partner değerlendirmesi, tedavi dozunun ve süresinin değişkenliği, kontrol grup yetersizliği ve yetersiz takip süresi nedeniyle ampirik medikal tedavinin etkinliğini değerlendirmek oldukça zordur.

Ampirik tedavi hormonal ve nonhormonal olarak ikiye ayrılır. Hormonal tedaviler içinde GnRH tedavisi, gonadotropinler, testosteron tedavisi, antiöstrojen tedavi, selektif östrojen reseptör modülatörleri olarak klomifen sitrat ve tamoksifen sitrat, aromataz inhibitörleri, büyüme hormonu ve klonidin sayılabilir. Hormonal olmayan ampirik tedaviler ise; karnitin, oral kallikrein, folat, koenzim Q10, çinko, nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar, pentoksifilin, antioksidanlar, alfa blokerler ve mast hücre inhibitörleridir.

Güncel çalışmalarda fertil erkeklere göre infertil erkeklerin semenlerinde karnitin, L-asetil karnitin, folat, çinko ve koenzim Q10 düzeyinin anlamlı oranda düşük bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca semende folat seviyesi düşüklüğünde artmış sperm DNA hasarı saptanmaktadır. Folat seviyesi yükseldikçe DNA fragmantasyon indeksinde azalma fertilizasyon ve gebelik oranlarını artırmaktadır. yapılan plasebo kontrollü çalışmalardan oluşan metaanalizde L-karnitin ve L-asetil karnitin tedavisinin spontan gebeliği 4.1 kat artırdığı saptanmıştır. Metaanalizde saptanan bu iyileşme son yıllarda karnitin ve L-asetil karnitin gibi sperm canlandırıcıların serbest oksijen süpürücülerini azaltarak sperm DNA hasarını azaltması bu tedaviyi son yıllarda çok popülerize etmiştir.

Çalışmalar tamoksifenin sperm motilite veya morfolojisi üzerine etkisi olmadığını, sperm sayısında ise artırıcı etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Tamoksifen ile yapılan

çalışmalarda % 0-40 gebelik oranı bildirilirken, kontrollü çalışmalar gebelik oranlarını artırmadığını göstermiştir. Tamoksifen ve düşük doz androjenin kombine kullanımının sinerjistik etki ile sperm motilite ve dansitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Tamoksifenin sperm parametrelerinde ve gebelik oranlarında anlamlı düzelme yaptığını veya yapmadığını gösteren birçok çalışmanın bulunması nedeniyle seçilmiş hastalarda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda popüler olan teori östrojen / testosteron oranındaki dengesizliğin (artış) sperm üretiminde bozulmaya yol açmasıdır. Aromataz inhibitörleri testosteronun östrojene dönüşümünü engelleyerek serum ve intratestiküler testosteron seviyesini artırır ve spermatogenezi düzeltirler. Ülkemizde piyasada olmayan testolakton meme kanseri tedavisinde kullanılan bir aromataz inhibitörüdür. İdiyopatik oligospermide günlük 100 mg.-2 gr. dozlarında, oral, 6-12 saatte bir kullanılır. Sperm motilitesi ve semen volümü üzerine belirgin etkisi bulunmamaktadır. Önemli bir yan etkisi yoktur. Ülkemizde piyasada bulunan aromataz inhibitörleri ise anastrozol ve letrozol' dür. Östrojen/testosteron oranı artan, bir başka deyişle testosteron/östradiol oranının 10'un altında (Normali > 15) olduğu olgularda kullanılır. Oligospermik erkeklerde iyi tolere edilen ve güvenilir bu ilaçlardan anastrozol'ün günlük tedavi dozu 1 mg, letrozol'ün günlük tedavi dozu 2.5 mg'dır. Tedavi süresince serum testosteron, östrojen, testosteron/östradiol oranı, karaciğer fonksiyon testleri ve semen analizi takibi yapılır. Çalışmalar, önceden başarısız TESE'ye sahip olgularda aromataz inhibitörleri kullanımıyla sperm bulma oranlarında, fertilizasyon ve gebelik elde etme oranlarında anlamlı artış sağlandığı yönündedir.

## **ANEJAKÜLASYON TEDAVİSİ**

Ejakülasyonun olmaması olan ejakülatör yetmezlik veya anejakülasyon, diyabet, multipl skleroz, abdominal-pelvik cerrahi ve spinal kordon yaralanmasına bağlı pelvik sinirlerin hasarı sonucu veya psikojenik nedenlerden dolayı oluşabilir. Penil titreşimli stimülasyon ve rektal prob yardımıyla elektroejakülasyon, anejakülasyonun tedavisinde sıklıkla uygulanan yöntemlerdir.

## **ERKEK İNFERTİLİTESİNDE CERRAHİ TEDAVİ ALTERNATİFLERİ:**

### **VARİKOSEL TEDAVİSİ**

Varikozel yaşla birlikte ilerleyici testis hasarı ile seyreden, erkek infertilitesinin en sık nedeni olan ve cerrahi ile düzeltilebilen bir hastalıktır. Varikozel, testis gelişiminde gerileme

ve atrofi, testis ağrısı ve sperm değerlerini bozarak infertilite nedeni olabilir. Varikoselin fertilité üzerine etkileri semen anomalileri (sperm sayısı, motilité ve morfolojide bozulma), testis hacminde azalma ve Leydig hücre fonksiyonunda azalmayla ilişkilidir. Güncel meta-analizlerde varikosel tedavisi gören gruplarda (% 33) tedavi edilmeyen kontrol grubuna (% 15.5) oranla anlamlı derecede yüksek spontan gebelik oranlarının saptanması varikosel varlığının fertilité üzerine olumsuz etkisini ortaya koymaktadır.

Varikoselin açık cerrahi, laparoskopik ve radyolojik tedavisi bulunmakla beraber açık cerrahi tedavide altın standarttır. Açık cerrahi yöntemlerinden proksimalden distal seviyeye doğru yüksek igasyon (Palomo), makroskopik (Ivanissevich) veya mikroskopik inguinal ve sub-inguinal yöntemler uygulanmaktadır. Cerrahi yöntemin seçimiyle ilgili olarak bilinmesi gerekenler:

- Açık cerrahi tedavide altın standarttır.
- Eksternal spermatik (kremasterik) veni bağlamak için bir inguinal veya subinguinal yöntem seçilmelidir.
- Mikrocerrahi varikoselektomi literatürde en düşük nüks ve hidrosel, daha yüksek seminal parametrelerde iyileşme ve spontan gebelik oranlarına sahiptir.
- Eksternal oblik fasyası açılmayacağı için daha az ağrı ve daha hızlı iyileşme nedeniyle uygun olgularda subinguinal varikoselektomi uygulanabilir. Mikrocerrahi daha az deneyim, soliter testis ve geçirilmiş sub-inguinal cerrahi varlığında inguinal yöntem tercih edilmelidir.

Varikoselli infertil erkeklerde başarı olgudan olguya değişmekle birlikte aşağıdaki bulgulara sahip olgular varikosel tedavisinden daha çok yararlanmaktadır:

- İleri derecede klinik varikosel varlığı
- Normal/normale yakın testis volümleri
- Normal FSH/testosteron, düşük inhibin B düzeyleri
- Toplam motil sperm sayısı > 5 milyon
- Normal genetik testler
- Kısa infertilite süresi
- Moleküler bozukluk saptanmaması.

## **OBSTRÜKTİF AZOSPERMİ TEDAVİSİ**

Obstrüktif azospermik olgularda tedavi etkene ve konjenital/edinsel oluşuna göre değişmektedir. Epididim obstrüksiyonları obstrüktif azospermilerin % 20-30'unu

oluşturmaktadır. Proksimal obstrüksiyonda obstrüksiyonun yerine göre vazovazostomi veya epididimo-vazostomi, distal obstrüksiyona yol açan ejakülatör kanal patolojilerinde transüretal yolla ejakülatör kanalın rezeksiyonu seçkin tedavi seçeneklerini oluşturur. Proksimal obstrüktif azospermiden süphelenilen olgularda skrotal eksplorasyon yapılmalıdır. Testisten hem histolojik inceleme için, hem de daha sonra üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinde kullanılmak üzere testis doku örnekleri alınır. Tüm uygulamalar sonrası başarı oranları patenside yaklaşık % 40-90 ve gebelik oranları ise yaklaşık % 30 civarındadır.

Obstrüksiyonun lokalizasyonu nedeniyle tedavinin mümkün olmadığı veya başarısız olgularda veya kadın partnerin ileri yaş varlığında üremeye yardımcı tedavi yöntemleri için sperm, vaz deferens, epididim, testis ve veziküla seminalisten elde edilebilir. Bu yollarla elde edilen sperm; spermin kalitesine ve total motil sperm sayısına bağlı olarak intraservikal veya intrauterin inseminasyon, IVF ve ICSI tekniklerinde teorik olarak kullanılabilmeyle birlikte sperm elde etme yöntemlerinin genellikle cerrahi işlem gerektirmesi ve bu işlemlerin az da olsa invaziv olması nedeniyle genellikle daha yüksek fertilizasyon ve gebelik oranlarının sağlandığı ICSI tercih edilmektedir.

Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının tedavisinde endoskopik rezeksiyon, balon dilatasyonu ve lazer insizyon/eksizyon gibi yöntemler bulunmakla birlikte transüretal ejakülatör kanal rezeksiyonu (TUR-ED) altın standart tedavi yöntemidir. Çeşitli serilerde ejakülatör kanalların obstrüktif patolojilerinin TUR-ED ile tedavisinde sperm parametrelerinde % 60–70 oranında düzelme ve % 20 –30 oranında gebelik bildirilmiştir. Ayrıca TUR-ED sonrası spontan gebelik sağlanamayan olgularda postoperatif artmış sperm parametreleri, üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinden IVF/ICSI yerine daha basit uygulanabilen IUI ile gebelik olasılığı sağlar.

### **SPERM ELDE ETME YÖNTEMLERİ:**

Subfertiliteyle başvuran erkeklerin yaklaşık %4-10'unda azospermi saptanır. Azospermik erkeklerin bir kısmı medikal veya cerrahi yolla tedavi edilebilmesine karşın tedavinin başarısız veya mümkün olmadığı olgularda üreme kanalından sperm elde edilerek üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanılır.

Azospermik erkeklerin üçte birinde obstrüktif nedenler, üçte ikisinde obstrüksiyon dışı nedenler saptanır. Obstrüksiyonun lokalizasyonu nedeniyle tedavinin mümkün olmadığı veya başarısız olgularda veya kadın partnerin ileri yaş varlığında üremeye yardımcı tedavi yöntemleri için sperm, vaz deferens, epididim, testis ve veziküla seminalisten elde edilebilir. Bu yollarla elde edilen sperm; spermin kalitesine ve total motil sperm sayısına bağlı olarak



intraservikal veya intrauterin inseminasyon, invitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) tekniklerinde teorik olarak kullanılabilmeyle birlikte sperm elde etme yöntemlerinin genellikle cerrahi işlem gerektirmesi ve bu işlemlerin az da olsa invaziv olması nedeniyle genellikle daha yüksek fertilizasyon ve gebelik oranlarının sağlandığı ICSI tercih edilmektedir. Obstrüktif olgularda sperm öncelikle epididimden mikrocerrahi yolla sperm aspirasyonu (MESA) şeklinde elde edilir. Bu yolla elde edilen sperm ICSI için kullanılmasının yanında elde edilen fazla sperm dondurulabilir. Epididimden sperm elde edilemeyen olgularda testisten perkütan veya açık (TESE, mikro-TESE) şeklinde elde edilebilir.

Azospermik erkeklerin büyük çoğunluğunda (2/3) obstrüktif olmayan azospermi saptanır. Bu olgularda karyotip anomalisi ve AZF delesyonları gibi Y kromozomunda oluşan genetik bozuklukların % 15 civarında saptanması nedeniyle genetik testler yapılmalıdır. Bu genetik bozuklukların varlığında, ICSI gibi teknoloji kullanılarak sağlanan gebeliklerle babadan çocuklarına geçebileceği hakkında çiftler mutlaka bilgilendirilmelidir. Obstrüktif olmayan azospermik erkeklerde sperm testisten makroskopik veya mikroskopik yolla elde edilebilir. Bu tekniklerin kullanımıyla non-obstrüktif azospermik olguların % 47-65'inde testiste sperm bulunmaktadır. IVF/ICSI kullanılarak bu olguların % 61-67'sinde fertilizasyon, % 52-55'inde klinik gebelik sağlanmaktadır. Ancak mikro-TESE en yüksek sperm elde etme oranları ile bugün için altın standart olarak yerini almıştır.

Obstrüktif olmayan azospermik olgularda sperm elde etmede prediktif faktörlere bakıldığında testis hacmi, serum FSH, inhibin B ve testosteron düzeyi, genetik infertilite varlığı, testis histo-patolojisi araştırılan faktörlerdir. Serum FSH düzeyi artıkça testiküler sperm bulma oranı düşmekle birlikte her hangi bir serum FSH düzeyi sperm varlığı veya yokluğunu göstermez. Serum FSH düzeyi çok yüksek olan olgularda dahi TESE ile spermatozoa elde edilebilmektedir ve tek başına FSH yüksekliği azospermik olgularda TESE uygulaması için bir kontr-endikasyon oluşturmamaktadır. Y kromozomu uzun kolu üzerinde bulunan AZF bölgesinde yer alan a, b ve c lokusları spermatogenezin normal olarak düzenlenmesini kontrol eder ve bu bölgelerde ortaya çıkan defektler değişik derecede sperm yapımında bozukluğa neden olurlar. AZFa bölgesini içeren Y kromozom delesyonlarında histopatolojik olarak "Sertoli cell only" sendromu bulunurken, AZFb ve AZFc bölgesindeki bozukluklarda erken ve geç maturasyon arresti görülmektedir. Testisten sperm elde etme oranı özellikle AZFc delesyonlarında %50'ye kadar çıkabilmektedir. Ancak AZF komplet delesyonu saptananlarda bugüne kadar sperme rastlanmamıştır.

Son yıllarda popüler olan teori östrojen / testosteron oranındaki dengesizliğin (artış) sperm üretiminde bozulmaya yol açmasıdır. Aromataz inhibitörleri testosteronun östrojene dönüşümünü engelleyerek serum ve intratestiküler testosteron seviyesini artırır ve spermatogenezi düzeltirler. Ülkemizde piyasada bulunan aromataz inhibitörleri anastrozol ve letrozol'dür. Östrojen/testosteron oranı artan, bir başka deyişle testosteron/östradiol oranının 10'un altında (Normali > 15) olduğu olgularda kullanılır. Azospermik ve oligospermik erkeklerde iyi tolere edilen ve güvenilir bu ilaçlardan anastrozol'un günlük tedavi dozu 1 mg, letrozol'un günlük tedavi dozu 2.5 mg'dır. Tedavi süresince serum testosteron, östrojen, testosteron/östradiol oranı, karaciğer fonksiyon testleri ve semen analizi takibi yapılır. Çalışmalar, önceden başarısız TESE'ye sahip olgularda aromataz inhibitörleri kullanımıyla sperm bulma oranlarında, fertilizasyon ve gebelik elde etme oranlarında anlamlı artış sağlandığı yönündedir.

Sonuç olarak;

- Obstrüktif olmayan azospermide sperm testisten elde edilmelidir.
- Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, bu olgularda mikro-TESE ile sperm bulma oranları daha yüksektir.
- Obstrüktif olmayan azospermide testis hacmi, FSH ve inhibin B düzeyleri ile sperm bulma oranları arasında ilişki yoktur. Sperm elde etmede tek prediktif faktör testis histopatolojisidir.
- Klinefelter sendromlu hastalarda yaş ve preoperatif testosteron düzeyi prediktiftir.
- Komplet AZFa ve AZFb delesyonu bulunduğu testisten sperm elde edilememektedir. AZFc delesyonu olan azospermik grupta ise TESE ile sperm bulunabilmektedir (%75).
- Parsiyel AZF a ve Parsiyel AZF b delesyonlarında TESE ile sperm elde edilebilir. Parsiyel AZF c delesyonlarında ejakulattan sperm eldesi (+), ejakulatta olmayanlarda TESE ile sperm elde edilebilir.
- İmmunflorasan tekniklerin yeni ve uygulanabilir yöntem olabilmesi için diğer çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **KAYNAKLAR:**

1. Wosnitzer MS. Genetic evaluation of male infertility. Transl Androl Urol 3(1):17-26, 2014.

2. 16. World Health Organization (2010) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edn. WHO press, Geneva.
3. Dabaja AA, Schlegel PN. Medical treatment of male infertility. *Transl Androl Urol* 3(1): 9-16, 2014.
4. Wang C, Swerdloff RS. Treatment of male infertility. [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com)
5. Çayan S, Lee D, Black LD, et al: Response to varicocelectomy in oligospermic men with and without defined genetic infertility. *Urology* 57:530-535, 2001.
6. Fretz PC, Sandlow JI: Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am* 29(4):921-937, 2002.
7. Tek M, Çayan S: Azoospermik olgunun değerlendirilmesi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). *Türk Androloji Derneği yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, sayfa 232-237, 2004.*
8. Saylam B, Efesoy O, Çayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril* 95: 809-811, 2011.
9. Efesoy O, Çayan S, Akbay E. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male factor infertility at a single university hospital. *J Androl* 30(6):679-684, 2009.
10. Ross C, Morriss A, Khairy M, et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 20:711-713, 2010.
11. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2015 Mar;103(3):e18-25. doi: 10.1016.
12. Esteves SC, Chan P. A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male. *Int Urol Nephrol*. 47:1441-1456, 2015.
13. Velasquez M, Tanrikut Ç. Surgical management of male infertility: an update. *Transl Androl Urol* 3(1):64-76, 2014.
14. Wang C, Swerdloff RS. Treatment of male infertility. [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com)
15. Kadioğlu A, Çayan S, Aydos K, Aşçı R, Alıcı B: *Türk Androloji Derneği Varikosel kılavuzu. Türk Androloji Derneği yayını, İstanbul, sayfa 1-15, 2004.*
16. Çayan S, Lee D, Black LD, et al: Response to varicocelectomy in oligospermic men with and without defined genetic infertility. *Urology* 57:530-535, 2001.

17. Çayan S, Kadioğlu TC, Tefekli A, Kadioğlu A, Tellalođlu S: Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 55(5):750-754, 2000.
18. Çayan S, Erdemir F, Özbey İ, et al: Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol* 167(4): 1749-1752, 2002.
19. Bromage SJ, Falconer DA, Lieberman BA, et al. Sperm retrieval rates in subgroups of primary azoospermic males. *Eur Urol* 51:534-550, 2007.
20. Kadioğlu A, Tefekli A, Çayan S, et al: Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology* 57: 328-333, 2001.
21. Fretz PC, Sandlow JI: Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am* 29(4):921-937, 2002.
22. Çayan S, Kadioğlu A, Orhan İ, et al: The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int* 84(9): 1046-1049, 1999.
23. Çayan S, Akbay E, Bozlu M, et al: The effect of varicocele repair on testicular volume in children and adolescents with varicocele. *J Urol* 168: 731-734, 2002.
24. Başar M. TESE sırasında olgun spermatozoa saptamaya yönelik yeni tanısal faktörler. *Androloji Bülteni*, 2010, sayfa 206-211.
25. Çayan S, Acar D, Ülger S, Akbay E: Adolescent varicocele repair: long-term results and comparison of surgical techniques according to optical magnification use in 100 cases at a single university hospital. *J Urol* 174: 2003-6, 2005.
26. Tek M, Çayan S: Azoospermik olgunun değerlendirilmesi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). *Türk Androloji Derneği yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, sayfa 232-237, 2004.*
27. Çayan S, Conaghan J, Schriock ED et al. Birth with intracytoplasmic sperm injection and testicular sperm from men with Kartagener/ immotile cilia syndrome. *Fertil Steril* 2001; 76: 612-4.
28. Turek PJ, Givens C, Schriock ED et al. Testis sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection guided by prior fine needle aspiration mapping in nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 1999; 71: 552-5.
29. Çayan S, Lee D, Conaghan J et al. A comparison of ICSI outcomes with fresh and cryopreserved epididymal spermatozoa from the same couples. *Hum Reprod* 2001; 16: 495-9.

30. Orhan İ, Onur R: Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının değerlendirilmesi ve tedavisi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). Türk Androloji Derneği yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, sayfa 388-395, 2004.
31. Orhan I, Onur R, Çayan S, Koksal IT, Kadioğlu A. Seminal vesicle sperm aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. BJU Int 1999; 84: 1050-3.
32. Kadioğlu A, Çayan S, Tefekli A et al. Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology? Fertil Steril 76: 138-142, 2001.
33. Saylam B, Efesoy O, Çayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. Fertil Steril 95: 809-811, 2011.
34. Efesoy O, Çayan S, Akbay E. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male factor infertility at a single university hospital. J Androl 30(6):679-684, 2009.
35. Çayan S, Shavakhabov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: A meta-analysis to define the best technique. J Androl 2009; 30(1): 33-40.
36. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male infertility: the 2012 update. Eur Urol 62:324-332, 2012.