T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

NON-OBSTRÜKTİF AZOOSPERMİK HASTALARDA KLASİK MİKRO-DİSEKSİYON SPERM EKTRAKSİYONU (TRANSVERS İNSİZYON) VE ÜÇ BOYUTLU SİMÜLASYON İLE YAPILAN MİKRO-DİSEKSİYON SPERM EKSTRAKSİYONU (LONGİTUDİNAL İNSİZYON) SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Muhammed Ebuzer ALDEMİR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İSA ÖZBEY

ERZURUM-2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Muhammed Ebuzer ALDEMİR	**Sınav tarihi:** 29/ 12 / 2023
Anabilim Dalı : Üroloji	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. İsa ÖZBEY	
Tezin Konusu : **Non-Obstrüktif Azoospermik Hastalarda Klasik Mikro-Diseksiyon Sperm Ektraksiyonu (Transvers İnsizyon) Ve Üç Boyutlu Simülasyon İle Yapılan Mikro-Diseksiyon Sperm Ekstraksiyonu (Longitudinal İnsizyon) Sonuçlarının Karşılaştırılması**	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Özkan POLAT	Üroloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. İsa ÖZBEY	Üroloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Yılmaz AKSOY	Üroloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
RESİMLER DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Erkek Üreme Sisteminin Anatomisi 2
2.1.1. Penis 2
2.1.2. Skrotum 3
2.1.3. Testis 3
2.1.4. Epididim 4
2.1.5. Vaz Deferens 4
2.1.6. Funikulus Spermatikus (Spermatik Kord) 5
2.1.7. Glandula Seminalis 5
2.1.8. Glandula Prostatika(Prostat Bezi) 5
2.1.9. Glandula Bulbuüretralis (Cowper Bezleri) 5
2.1.10. Ejakülat (Semen) 5
2.1.11. Duktus Ejakulatorius 6
2.2. Erkek Üreme Sistemi Histolojisi 6
2.2.1. Testis 6
2.2.2. Seminifer Tübüller 7
2.2.3. Sertoli Hücreleri 7
2.2.4. Spermatogenik Hücreler 7
2.2.5. İnterstisyel Doku 8
2.2.6. Spermin Yapısı 8
2.2.7. Testis İçi Genital Kanallar 8

2.3. Erkekte Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks 9
2.3.1. GnRH'nın Yapısı 9
2.3.2. Gonadotropinler 10
2.3.3. İnhibin-aktivin-follistatin Sistemi 10
2.4. Erkek İnfertilitesi 11
2.4.1. Anamnez 11
2.4.2. Fizik Muayene 12
2.4.3. Semen Analizi 12
2.4.4. Hormonal Değerlendirme 13
2.4.5. Genetik Testler 13
2.4.5.1. Klinefelter Sendromu(47 XXY) 13
2.4.5.2. Y Kromozom Mikrodelesyonları 14
2.4.5.3. Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (CFTR) Geni 14
2.5. Azopsermili Hastaya Yaklaşım 14
2.6. Testis Biyopsisinin Değerlendirilmesi 15
2.7. Azoospermik Erkeklerde Sperm Elde Etmek İçin Kullanılan Yöntemler 16
2.7.1. PESA (Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu) 16
2.7.2. TESA (Testiküler Sperm Aspirasyonu) 17
2.7.3. Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (cTESE) 17
2.7.4. MESA (Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu) 17
2.7.5. MD-TESE (Klasik Mikrodiseksiyon Testiküler Sperm Ekstraksiyonu) 18
2.7.6. Üç Boyutlu Simülasyon İle Yapılan Mikro-Diseksiyon Sperm Ekstraksiyonu (3D Longitudinal MD-TESE) 19
2.7.7. MD-TESE Prosedüründe Sperm Elde Etmeyi Etkileyen Faktörler 20
3. MATERYAL VE METOD 22
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 32
6. SONUÇLAR 39
KAYNAKLAR 41

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. WHO 2010-2021 kriterlerine göre semen analiz bulguları.....12
Tablo 2. Gruplar arasında demografik verilerin karşılaştırılması. 29
Tablo 3. Gruplar arasında postoperatif komplikasyonlar, sperm eldesi, cerrahi taraf ve postoperatif ağrının karşılaştırılması.....30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Erkek Üreme Sisteminin Anatomisi 2
Şekil 2. Testisin Anatomisi 27
Şekil 3. Testisin 3D şematik çizimi. 31

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Prader orşidometrisi- Nüver® marka NF800 santrifüj cihazı 24
Resim 2. Klasik MD-TESE İle İlgili Görüntüler.....26
Resim 3. Üç boyutlu (Longitudinal insizyon) MD-TESE İle İlgili Görüntüler .26

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CFTR : Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör

CTESE : Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

DNA : Deoksiribonükleik asit

E2 : Estradiol

EAU : Avrupa Üroloji Derneği

FSH : Folikül Stimüle edici Hormon

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon

IVF : İn Vitro Fertilizasyon

KBVDY : Konjenital Bilateral Vas Deferens Yokluğu

KF : Kistik Fibrozis

KS : Klinefelter Sendromu

LH : Luteinizan Hormon

MD-TESE : Mikrodiseksiyon Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

MESA : Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu

NOA : Non obstrüktif azospermi

OA : Obstrüktif azospermi

PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PESA : Perkütan epididimal sperm aspirasyonu

PRL : Prolaktin

SCO : Sertoli Cell Only

T : Testosteron

TESA : Testiküler Sperm Aspirasyonu

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut kitle indeksi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince destekte bulunan, tecrübe ve bilgilerini aktaran, hastalık ve iyi günlerimde her zaman yanımda olan her türlü yardımı benden esirgemeyen değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Özkan POLAT başta olmak üzere değerli hocalarım, Prof. Dr. Yılmaz AKSOY, Prof. Dr. Turgut YAPANOĞLU , Prof. Dr. Şenol ADANUR, Doç. Dr. Fatih ÖZKAYA ve Dr. Öğrt. Görevlisi Şaban Oğuz DEMİRDÖĞEN'e

Tezimin konusunun belirlenmesinden itibaren tez yazım süresince her aşamada desteğini, bilgisini, deneyimini benimle paylaşan, her türlü konuda yardımını yanımda hissettiğim, tüm asistanlık sürecimde her düştüğüm ve her vazgeçtiğim dönemde, beni yeniden devam etmem için cesaretlendiren ve moral veren tüm asistanlık sürecimin tamamlamasında çok önemli payı olan candan öte değerli hocam Prof. Dr. İsa ÖZBEY'e;

Beraber her zaman birlik ve beraberlik içinde çalışmaktan zevk aldığım değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, servis, ameliyathane, poliklinik, taş kırma, hemşire, personel, ve teknisyenlere,

Sadece tıp eğitimim değil tüm eğitim hayatım boyunca her zaman sevgileri ve destekleri ile her anımda yanımda olan sevgili ailemin başta değerli annem Nurcan, Babam Zeynelabidin ALDEMİR ve her bir bireyine;

İyi günümde kötü günümde, gece gündüz her zaman desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim en büyük destekçim, en değerli dostum, yol arkadaşım ve değerlim sevgili eşim Şükran hanıma ve hayatımıza anlam ve değer katan oğullarımız Emir ve Talha'ya;

Sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunuyorum. Her biriniz iyi ki varsınız ve hayatımda yer edinmişsiniz.

Dr. Muhammed Ebuzer ALDEMİR

ÖZET

Non-Obstrüktif Azoospermik Hastalarda Klasik Mikro-Diseksiyon Sperm Ektraksiyonu (Transvers İnsizyon) ve Üç Boyutlu Simülasyon İle Yapılan Mikro-Diseksiyon Sperm Ekstraksiyonu (Longitudinal İnsizyon) Sonuçlarının Karşılaştırılması

Amaç: Erkek infertilitesi, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen normal bir kadın partnerde 12 ay içinde gebelik oluşmamasıdır. Semen analizinde sperm hücrelerinin tamamen yokluğu azospermi olup, azospermi infertil erkeklerin yaklaşık %10-15'inde görülür. Erkek infertilitesine neden olan olguların %1-10'u azoospermik bireylerden oluşur ve bu durumlar obstrüktif azoospermi (OA) ve non-obstrüktif azoospermi (NOA) olarak iki kategoriye ayrılır. Bu tez çalışmasında, kliniğimizde daha önce yapılmış olan klasik mTESE(tranvers insizyon) sonuçları ile üç boyutlu (3D) mTESE (longitudinal) sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla klasik mTESE grubu kontrol grubunu, 3D mTESE grubu ise çalışma grubu olmak üzere sperm elde etme oranlarını karşılaştırdık.

Materyal-metod: Çalışmaya daha önce Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesinde yapılmış olan klasik mTESE (50 vaka) ile yeni başlamış olduğumuz üç boyutlu (Longitudinal insizyon) mTESE (50 vaka) sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmış olup her iki grubun sonuçları ilk mTESE'deki sperm elde etme oranları ile postoperatif testiküler ağrı, hematom, infeksiyon ve atrofi gibi komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı. Klasik mTESE'de testis orta hatta tunika albuginea transvers olarak kesilir ve testis parankimi kitap açar şekilde ikiye ayrılarak dilate tübül aranır. Ancak özellikle büyük testislerde alt ve üst pollere mikrodiseksiyon ile ya zor ulaşılmaktadır ya da testis hasar görmektedir. Dolayısıyla klasik mTESE ile fokal spermatogenezin olabileceği birçok testis alanı gözden kaçmakta ve eğer sperm elde edilemez ise tekrarlayan mTESE'lere gereksinim olmaktadır. Bu sorunu aşmak için bu çalışmada testis tunika albugineası longitudinal olarak kesildi, testis parankimi transvers olarak damar yapılarına paralel ve damarlara zarar vermeyecek şekilde mekanik olarak dilimlere ayrıldı ve daha çok testis parankimi yüzeyine ulaşılarak dilate ve parlak tübül arandı. Ameliyatta mikroskop kullanıldı ve x25 büyütme ile

başlandı ve özellikle küçük testislerde x40 büyütmeye kadar çıkıldı. Daha sonra her iki yöntem; sperm elde etme oranları ve TESE sonrası gelişebilecek komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatiksel karşılaştırma SPSS 20 programı yöntemi ile yapıldı. P <0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 100 hastanın 50' sine klasik mTESE (Grup 1), 50 hastaya da 3D longıtudınal mTESE (Grup 2) yöntemi uygulandı. Grup 1' deki hastalarımızın 21'inde(%42) sperm bulunurken 29'unda sperm bulunamamıştır. Grup 2'deki hastalarımızın 31'inde (%62)sperm bulunurken 19'unda sperm bulunamamıştır.

Çalışmamızda Grup 1 hastalarımızın yaş ortalamaları 32 iken Grup 2'deki hastalarımızın yaş ortalamaları 32.5 olarak tesbit edildi. Grup 1 ve Grup 2'deki hastalarımızın yaş, infertilite süresi, BMI, operasyon süresi, genetik anomali, postop ağrı ve postop komplikasyon açısından karşılaştırılması sonucu istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tartışma: Kliniğimizde 2013 yılından beri transvers insizyon ile mTESE operasyonu yapılmakta olup, 2020 yılında ise 3D longitudinal mTESE operasyonu aynı uzman ve deneyimli cerrahi ekip tarafından yapılmaya başlanmıştır. 3D longitudinal mTESE de ulaşılan tübül sayısının klasik mTESE de ulaşılan tübül sayısından fazla olması matematiksel olarak ispatlandığı bilinmektedir. Çalışmamızda sperm elde etme oranı 3D longitudinal mTESE de %62 olup klasik mTESE de %42 olarak bulunmuş olup bu istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: 3D longitudinal mTESE ve klasik mTESE yaş, infertilite süresi, BMI, operasyon süresi, genetik anomali, postop ağrı ve postop komplikasyon açısından karşılaştırılması sonucu istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken sperm elde etme oranı istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 3D longitudinal mTESE 'de daha fazla sperm elde etme oranı, daha fazla tübüle ulaşılması, sekonder cerrahi gerektirmemesi açısından daha üstün olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: mTESE, longitudinal insizyon, transvers insizyon, Non-obstruktif azospermi

ABSTRACT

Comparison of the Results of Classical Micro-Dissection Sperm Extraction (Transverse Incision) And Micro-Dissection Sperm Extraction Performed With Three-Dimensional Simulation(Longitudinal Incision) In Non-Obstructive Azoospermic Patients

Purpose: Male infertility is when a normal female partner is not pregnant within 12 months despite having unprotected sex. Absence of sperm formation in semen analysis is azoospermia, and azoospermia is seen in approximately 10-15% of infertile patients. 1-10% of cases that cause male infertility consist of azospermic individuals, and in these cases, they are divided into two categories as obstructive azoospermia (OA) and non-obstructive azoospermia (NOA). In this study, it was aimed to compare the classical mTESE (transverse incision) results and three-dimensional (3D) mTESE (longitudinal) results that were previously performed in our clinic. For this purpose, we compared the sperm retrieval rates of the classical mTESE group as the control group and the 3D mTESE group as the study group.

Material and method: When we started the study with mTESE (50), which was previously performed in the classical Atatürk University Research Hospital, it was aimed to compare the three-dimensional (Longitudinal incision) mTESE (50 cases) results. were compared in terms of comparisons such as infection and atrophy. In classical mTESE, the tunica albuginea is cut transversely in the midline of the testis and the testicular parenchyma is divided into book flowers to look for the dilated tubule. However, especially in large testicles, the upper and lower poles are either difficult to reach by microdissection or the testis is harvested. Therefore, it reviews the many testicular areas where focal spermatogenesis can occur with classical mTESE, and if sperm cannot be obtained, it is directed towards recurrent mTESEs. To overcome this problem, this testicular tunica albuginea was cut longitudinally, the testicular parenchyma was divided into slices transversely parallel to the vascular structures and mechanically without damaging the vessels, and more testicular parenchyma formation was reached to search for dilated and shiny tubule. It started with a microscope environment and x25 magnification in surgery and went up to x40

magnification especially in small testicles. Then both methods; Sperm retrieval rates and complications that may develop after TESE were evaluated and compared. Statistical comparison was made with SPSS 20 program method. A $P < 0.05$ value contribution was accepted.

Results: Classical mTESE (Group 1) was applied to 50 of the 100 patients who participated in our study, and the 3D longitudinal mTESE (Group 2) method was applied to 50 patients. While sperm were found in 21 (42%) of our patients in Group 1, no sperm could be found in 29. While sperm were found in 31 (62%) of our patients in Group 2, no sperm could be found in 19 of them.

In our study, the mean age of our patients in Group 1 was 32.5, while the mean age of our patients in Group 2 was 32. When our patients in Group 1 and Group 2 were compared in terms of age, infertility duration, BMI, operation time, genetic anomaly, postoperative pain and postoperative complications, no statistically significant difference was found.

Discussion: In our clinic, classical mTESE operation has been performed since 2013, and in 2020, 3D longitudinal mTESE operation was started to be performed by the same expert and experienced surgical team. It is known that it has been mathematically proven that the number of tubules reached in 3D longitudinal mTESE is higher than the number of tubules reached in classical mTESE. In our study, sperm retrieval rate was 62% in 3D longitudinal mTESE and 42% in classical mTESE, which was statistically significant.

Result: As a result of the comparison of 3D longitudinal mTESE and classical mTESE in terms of age, infertility duration, BMI, operation time, genetic anomaly, postoperative pain and postoperative complications, no statistically significant difference was found, while sperm retrieval rate was found to be statistically significant. It was concluded that 3D longitudinal mTESE is superior in terms of obtaining more sperm, reaching more tubules, and not requiring secondary surgery.

Keywords: mTESE, longitudinal incision, transverse incision, Non-obstructive azoospermia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

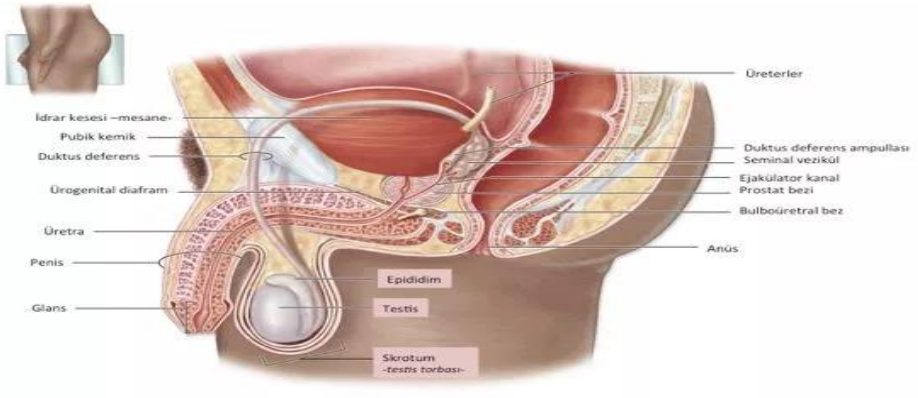
Erkek infertilitesi, doğurgan bir kadın partneri olan ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 12 ay içinde gebeliğin gerçekleşmediği durumu ifade eder. Azospermi ise en az iki semen analizinde ejekülatta hiç spermatozoa bulunmaması durumudur. Azospermi, erkek infertilitesinde %10-15 oranında etkili olup, normal popülasyonda ise %1 oranında görülür(1). Azospermi, obstrüktif azospermi (OA) ve obstrüktif olmayan azospermi (NOA) olmak üzere iki alt grupta incelenir.

Azospermili hastalarda en yaygın tercih edilen yöntem mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (MD-TESE) olarak bilinir. Bu yöntem, sperm bulma oranlarını artırmada etkili bir tedavi seçeneğidir. Bu yöntem, Shlegel ve Li tarafından 1999 yılında tanıtılmıştır(2). MD-TESE, konvansiyonel TESE yöntemine kıyasla daha yüksek bir sperm bulma oranı sağlamaktadır. Konvansiyonel TESE'de sperm bulma oranı genellikle %45 civarında iken, MD-TESE ile bu oran %63'lere kadar çıkmaktadır. Ayrıca MD-TESE, peroperatif ve postoperatif komplikasyonların en az görüldüğü yöntem olarak da öne çıkmaktadır(3-5). Bu nedenlerle MD-TESE, azospermili hastaların tedavisinde başarılı sonuçlar elde etmek için tercih edilen bir yöntemdir.

Bu tez çalışmasında, kliniğimizde daha önce yapılmış olan klasik MD-TESE(tranvers insizyon) sonuçları ile üç boyutlu MD-TESE (longitudinal insizyon) sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla klasik MD-TESE grubu kontrol grubunu, 3D longitudinal MD-TESE grubu ise çalışma grubu olmak üzere sperm elde etme oranlarını karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erkek Üreme Sisteminin Anatomisi



Şekil 1. Erkek Üreme Sisteminin Anatomisi

Erkek üreme sistemi, iç ve dış genital organlardan oluşur. Dış genital yapılar penis ve skrotumu içerirken, iç genital yapılar ise testis, epididim, funikulus spermatikus, duktus deferens, glandula vezikuloza, glandula prostatika, glandula bulbouretralis, ejakülat ve duktus ejakulatoriusu içerir.

2.1.1. Penis

Penis, idrar ve ejakulatın atıldığı bir organdır. Radiks penis, penis köküdür ve korpus penis ise penisin uzun silindirik gövdesidir. Radiks penis, penisin gövdesine yerleşen ve vücut içerisindeki kök kısmını temsil eder. Bulbus penis, radiks penisin altında yer alır ve ereksiyon sırasında kanı tutmak için genişleyen bir yapıdır. Krus penis ise penisin ucu veya baş kısmını ifade eder. Bulbus penis, penisin tabanında yer alırken, krus penis ise korpus kavernosum penis'in ön tarafında bulunur. Penisin ucunda yer alan yapıya glans penis denir. Bu yapıyı korona glandis adı verilen tabanı çevreler. Glans penis'in içinde bulunan üretra ise fossa navikularis uretra'yı oluşturur. Penisin derisine ise prepisyum penis veya sünnet derisi denir.

2.1.2. Skrotum

Skrotum, erkek üreme sisteminde yer alan bir yapıdır. Deri, tunika dartos, spermatica eksternal fasia, kremasterik fasia, spermatica internal fasia ve tunika vaginalis gibi tabakalardan oluşur. Bu tabakalar, skrotumu destekler, korur ve iç organların düzenli bir şekilde yerleşmesini sağlar. Ayrıca, skrotumun yapısı, kaslar aracılığıyla testislerin pozisyonunu düzenler ve sperm üretimine uygun bir ortam sağlar.

2.1.3. Testis

Testisler erkeklerde, skrotum adı verilen kesecikler içinde bulunurlar ve funikulus spermatikus adı verilen yapılarla bağlıdırlar. Primer üreme organı olan testis'ler erişkin bir erkekte yaklaşık olarak 10.5-14 gr ağırlığındadır. Testis, boyutları yaklaşık olarak 4 cm uzunluğunda, 2.5 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığındadır. Sol testis sağa oranla daha aşağıda seyretmektedir. Testisler, erkek üreme hücreleri olan spermi üretir ve ayrıca erkek cinsel özelliklerinden sorumlu olan testosteron hormonunu üretir. Testislerin, tunika albuginea adı verilen dış tabakaları elastik değildir ve genişleyemezler. Bu nedenle, testisler basınca çok duyarlıdırlar ve baskıya maruz kaldıklarında fonksiyonlarını kaybedebilirler. Testisler aşırı sıcaklıklardan etkilenebilir ve bu durum sperm üretimini ve erkek üreme sağlığını olumsuz etkileyebilir. Testisler, normal karın içi sıcaklığından daha düşük bir sıcaklıkta çalışırlar ve sperm üretimi için bu sıcaklık şarttır. Normal sperm üretimi için gerekli koşulları sağlamak amacıyla, testisler vücut sıcaklığından yaklaşık olarak 2-3°C daha düşük bir sıcaklıkta fonksiyon gösterir. Testis, dıştan içe doğru üç tabakadan oluşur: Tunika vaginalis (visseral yaprağı), Tunika albuginea ve Tunika vasculosa. Testis içindeki dokuları bölümlere ayıran septumlar, testisin Tunica albuginea adı verilen orta tabakasından mediastinum testis'e doğru uzanır. Bu septumlar, testis dokularını bölmelerine ayırarak her bölmenin ayrı ayrı işlev görmesine olanak sağlar. Bu bölmeler içindeki küçük tüpler, spermin üretildiği, depolandığı ve olgunlaştığı yerlerdir. Testisleri besleyen ana damar, aorta abdominalis'ten ayrılan testiküler arterdir. Testislerin kanlanması sadece testiküler arter ile sınırlı değildir. Ayrıca a. duktus deferentis, a. kremasterica ve a. pudendae eksterna gibi damarlar da kollateral

kanlanmayı sağlarlar. Testislerin venöz dönüşü, v. testicularis (v. spermatica interna) adı verilen damarlar tarafından sağlanır. Sağ tarafta v. testicularis, v. kava inferior'a; sol kısımda (doksan derece açı ile) v. renalis'e dökülür. Testislerin lenfatik drenajı, testiküler venlerin seyriyle uyumludur ve doğrudan paraaortik lenfatik damarlara boşalır. Bu nedenle, testisten köken alan kanser olgularının (seminom gibi) karın içindeki retroperitoneal metastazları hızlı bir şekilde ilerler. Testislerin innervasyonu, T10-T12 medulla spinalis segmentlerinden köken alan sinirlerle sağlanır. Testislerin otonom sinir sistemi aracılığıyla kontrolü tam olarak anlaşılamamıştır. Afferent lifler, testis damarlarına paralel olarak seyreden sempatik sinir liflerini takip eder ve öncelikle aortikorenal pleksus'a, ardından n. splanchnicus minor ve n. splanchnicus majör yoluyla omuriliğe ulaşırlar. Afferent lifler, testisin ağrı, dokunma ve diğer duyusal uyaranlarını taşırlar.

2.1.4. Epididim

Epididimis, testisin arka kısmında yer alan kıvrımlı bir yapıdır. Baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç bölümden oluşur. Baş kısmı testisin üst arka tarafına tutunur ve gövdeye doğru genişler. Kuyruk kısmı ise vaz deferens ile birleşerek ejakülasyon sırasında spermatozoaların vücut dışına atılmasını sağlar. Epididimis, spermatozoaların olgunlaşması ve hareket kabiliyeti kazanması için gerekli ortamı sağlar.

2.1.5. Vaz Deferens

Vas deferens, epididimden çıkan ve spermatozoaların taşınması için kullanılan bir tüptür. Vas deferens, testislerin arkasındaki kanal olan funikulus spermatikus içinde inguinal kanala girerek karın boşluğuna uzanır. Karın boşluğunda, mesanenin arkasında bulunur ve burada genişleyerek ampulla adı verilen bir bölüm oluşturur. Ampulla, glandula seminalis'in kanalı olan ductus excretorius ile birleşerek ductus ejaculatorius adı verilen bir tüpü oluşturur. Ductus ejeculatorius, prostatik üretraya açılır ve buradan semenin boşalmasını sağlar (6, 7).

2.1.6. Funikulus Spermatikus (Spermatik Kord)

Erkek üreme sisteminin bir parçasıdır ve inguinal kanal boyunca testislerden karın boşluğuna uzanan yapıdır. İçinde testis arteri, pampiniform pleksus, vas deferens, lenfatik damarlar, kremaster kası ve genital sinirler gibi yapılar bulunur.

2.1.7. Glandula Seminalis

Mesanenin alt kısımında ve rektumun önünde yer alan ortalama 5-10 cm uzunluğu olan bir çift bezdir. Ductus excretorius kanalıyla vaz deferense bağlanarak ductus ejaculatorius'u oluşturur. Ejakulatın %50-80'ini oluşturur ve sperm depolamaz. Sekresyonu, spermatozoa için önemli bileşenler içerir (6).

2.1.8. Glandula Prostatika(Prostat Bezi)

Prostat, rektumun önünde ve mesanenin altında konumlanmış bir organdır. Boyutları yaklaşık olarak 4x*3x*2 cm'dir ve yaklaşık 20 gr ağırlığındadır. Prostatın %70'i glandüler dokudan oluşurken, geri kalan kısım fibromüsküler dokudur. Prostat, ejekülasyon sırasında üretraya salgılarını boşaltmak için kasılabilen bir yapıya sahiptir. Beslenmesi inferior vezikal arterden sağlanırken venöz drenajı vena iliaca internaya boşalmaktadır.

2.1.9. Glandula Bulbuüretralis (Cowper Bezleri)

Bu bezler üretranın membranöz bölgesinde yer alırlar. Seksüel uyarı sırasında bu bezler tarafından berrak bir salgı üretra içine atılır. Bu salgı, idrar kanalındaki asidik idrarın pH dengesini düzenleyerek nötralize eder ve cinsel ilişki sırasında penisin kayganlaşmasına yardımcı olur. (7).

2.1.10. Ejakülat (Semen)

Semen, içerisinde spermatozoonlarının yanı sıra epididim, duktus deferens, vesikula seminalis, prostat ve bulboüretral bezlerin salgılarını barındıran bir sıvıdır.

Bu salgılar, sperm hareketliliğini artıran enzimler, enerji sağlayan maddeler ve ejakülasyon sırasında sperm için gerekli olan diğer bileşenleri içerir. Ejakülatın rengi beyazımsı ve kıvamı yapışkandır. Sağlıklı bir erkekte, ejakülatın normal hacmi yaklaşık 2-6 ml arasındadır ve her mililitresinde 40-600 milyon arasında spermatozoa bulunur.

2.1.11. Duktus Ejakulatorius

Ductus ejaculatorius, vas deferens ile glandula seminalis salgılarının birleştiği yerden başlayarak prostat bezinden geçerek prostatik üretra ile birleşen yaklaşık olarak 2.5 cm uzunluğu olan bir kanaldır. Ejakulatın prostatik üretra içindeki seyri sırasında, ejakulatın hacminin çoğunu oluşturan sıvıyı ekler. Bu sıvı prostat bezinden salgılanan prostatik sıvıdır ve ejakulatın yüksek orandaki çinko, sitrat, kalsiyum ve enzimler içermesini sağlar. Ductus ejaculatorius, erkek üreme sisteminin önemli bir bileşeni olup fertilite açısından kritik bir rol oynamaktadır.

2.2. Erkek Üreme Sistemi Histolojisi

2.2.1. Testis

Testisler, erkek gametlerinin üretildiği, depolandığı ve testosteron salgılandığı organlardır. Testisler, üç tabakalı bir kapsül olan tunika albuginea tarafından korunur. Bu kapsül, düzensiz kollajen yapıda bağ dokusundan oluşur ve testisleri sarar. Tunika albuginea altında tunika vasküloza bulunmakta olup testisin vasküler kapsülünü oluşturur. Tunika vasküloza damardan oldukça zengin gevşek bağ dokusundan oluşmaktadır. Tunika albuginea iç kısımda kalınlaşıp mediastinum testisi oluşturur. Oluşan bağ dokusu yapısındaki septalar, testis dokusunu bölümlere ayırarak testiküler lobüller adı verilen piramit şeklindeki yapıları oluştururlar. Her bir testis için yaklaşık 250 adet testiküler lobül bulunur (8). Lobüller, genellikle 1 ila 4 adet seminifer tübül içermektedir. Bu seminifer tübüller ileri derecede vaskülerize gevşek bağ dokusu sinir hücreleri ve lenf damarları ile sarılmıştır. Seminifer tübüller arasındaki bağ dokusu içerisinde, interstisyel hücreler olarak bilinen Leydig hücreleri bulunmaktadır. Bu

interstisyel hücreler testis androjenlerini salgılarken Seminifer tübüller de erkek üreme hücreleri olan spermatozoonları üretir (9)

2.2.2. Seminifer Tübüller

Seminifer epitelyum, özelleşmiş hücre tabakası ve merkezi bir lümen içeren bir yapıdır. Bu epitelyum, somatik Sertoli hücreleri ve spermatogenik hücreler olmak üzere iki farklı hücre grubunu içerir. Seminifer epitel, bir bazal membran ile çevrilidir ve bu membran, kollajen lifler, fibroblastlar ve kasılabilir myoid hücrelerden oluşan bir duvarla çevrilidir. Myoid hücreler, hareketsiz sperm hücrelerini taşımak için ritmik kasılmalar yapar. Spermler, epididimal kanaldan geçtikten sonra motilite kazanır.

2.2.3. Sertoli Hücreleri

Puberteden önce, Sertoli hücreleri seminifer epitelinin baskın hücre tipidir. Ancak ergenlikten sonra, seminifer tübülleri döşeyen epitelin sadece %10'luk kısmını oluştururlar (10). Sertoli hücreleri, spermatogenik hücrelerin desteklenmesi, korunması ve beslenmesi gibi önemli görevleri yerine getiren hücrelerdir. Ayrıca, rezidüel cisimlerin temizlenmesi, spermatidlerin lümen salınımını kolaylaştırma, protein ve iyonlarla zengin sıvı salgılama gibi işlevleri vardır. Sertoli hücreleri aynı zamanda hormon düzenlemesi, senkronizasyon ve intratubüler sıvı bileşenlerinin salgılanması gibi görevleri de yerine getirir. Bu hücreler, spermatogenez sürecinde kritik bir rol oynarlar ve üreme sistemi sağlığı için önemlidir.

2.2.4. Spermatogenik Hücreler

Spermatogoniumlar, diploid spermatogenik hücrelerdir ve bazal lamina ile doğrudan temas halindedirler. Bu hücreler, sertoli hücreleri arasında bulunur ve kan testis bariyerinin dışında bulunurlar. Bu hücreler kök hücrelerdir. Bu sebeple erkek infertilitesinde önem arz etmektedir. Spermatogoniumlar mitotik olarak bölünüp radyoterapi ve kemoterapiye dirençlidirler. Spermatositler ve farklılaşmakta olan spermatidler ise mayotik olarak bölünüp, radyoterapi ve kemoterapiye duyarlıdırlar. Radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda tedavinin sona ermesinden sonra

spermatogonial kök hücreler, spermatogenik süreci yeniden oluşturabilirler. Bununla birlikte, Sertoli hücreleri bu tedavilere karşı yüksek direnç gösterirler (11). Spermiyogenez, spermatozoona dönüşme süreci olup spermatidlerin özelleşmiş hücreler olan spermatozoona dönüşümünü içerir. Bu süreçte hücre bölünmesi gerçekleşmez, ancak akrozom oluşumu, çekirdek yoğunlaşması, uzama, kamçı gelişimi ve sitoplazmanın büyük bir kısmının kaybolması gibi karmaşık olaylar meydana gelir. Sonunda, olgun spermatozoon seminifer tübül lümenine bırakılır.

2.2.5. İnterstisyel Doku

Seminifer tübüller arasındaki interstisyel dokuda, sinir lifleri, kan damarları ve lenfatik damarlar gibi yapılar bulunur. Bu bölgede, bağ dokusu hücrelerinin yanı sıra, puberte döneminden sonra başka bir hücre işlev kazanır ve belirgin hale gelir. Bu hücrenin kenarları bol nükleusu merkezde yerleşmiş ve yuvarlak şekilli olduğu görülür. Eozinofilik sitoplazması küçük, lipid damlacıklarıyla zengindir. Bu hücre, Leydig hücresi olarak adlandırılır. Leydig hücreleri, testosteron hormonu salgılayarak spermatogenez, embriyonal ve fetal cinsiyet farklılaşması ile gonadotropin salgısının kontrolü gibi önemli işlevleri yerine getirir (9).

2.2.6. Spermin Yapısı

Sperm hücreleri, baş ve kuyruk olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Baş kısmı, yoğun bir çekirdek ve akrozomu içermektedir. Akrozom, döllenme sürecinde önemli bir rol oynayan enzimlerin bulunduğu bir yapıdır. Kuyruk bölümü ise orta, esas ve son parçalardan oluşur. Sperm hücresi, baş ve kuyruk bölgelerini çevreleyen bir plazma zarına sahiptir.

2.2.7. Testis İçi Genital Kanallar

Testis, genital kanalları içeren yapıları olan tubuli recti, rete testis ve ductuli efferentes gibi yapıları içerir. Seminifer tübüller, testis dokusu içinde yoğun şekilde kıvrılmış olarak yer alırlar ve daha sonra düz tübüller olarak adlandırılan tubuli rekti ile rete testise bağlanırlar. Rete testis, testislerin içindeki mediastinum testis adı verilen

yapıda bulunur. Mediastinum testis, testislerin bağ dokusundan oluşan kalınlaşmış bir bölümüdür ve testislerin içindeki kanalları bir arada tutar. Söz konusu kanallar, tek katlı silindirik epitelle kaplıdır ve bu epiteli oluşturan hücreler Sertoli hücrelerine yapısal olarak benzerlik gösterir. Bu epitel hücreleri, epididimis boyunca spermlerin olgunlaşması ve depolanması için uygun bir çevre oluştururlar. Rete testis'ten çıkan efferent kanalcıklar (duktuli efferentes), spermlerin epididimis'e doğru taşınmasına yardımcı olurlar. Sayıları bireyler arasında değişmekle birlikte genellikle 10-20 arasında olduğu bilinmektedir.

2.3. Erkekte Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks

Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal yolun iki temel görevi vardır: seks hormonlarının düzgün salgılanmasını kontrol etmek ve sağlıklı spermatogenezin gerçekleşmesini sağlamak. Bu aksın üç ana bileşeni vardır: hipotalamus, ön hipofiz ve testisler. Bu üç bileşen, çeşitli endokrin, parakrin ve otokrin etkileşimler yoluyla birbirleriyle etkileşir.

Tipik olarak, hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), portal dolaşım sistemi aracılığıyla ön hipofiz bezindeki reseptörlere etki ederek gonadotropik hücreleri uyarır. LH ve FSH hormonları bu hücreler tarafından salgılanır. LH, Leydig hücrelerini uyararak testosteron salınımını sağlarken, FSH ise Sertoli hücrelerini uyararak çeşitli moleküllerin salınımını ve spermatogenezin başlatılmasını destekler. Bu hormonlar sistematik dolaşım aracılığıyla testislere ulaşırlar.

2.3.1. GnRH’nın Yapısı

GnRH, hipotalamustaki özel nöronlar tarafından üretilen dekapeptit zinciri içeren bir hormondur. Bu hormonu üreten nöronlar, embriyolojik gelişim döneminde, koklama duyusundan sorumlu olan nöronlardan köken alır ve bazal telencephalon boyunca hipotalamusa göç ederler. N-CAM adhezyon molekülünün rehberliğinde gerçekleşen bir nöronal migrasyon süreci söz konusudur. Kallmann Sendromu olan hastaların yaklaşık %10'unda Kal-1 geninde mutasyon veya delesyon tespit edilmiştir.

Bu gen, x kromozomunda bulunan Kal-1 geni olarak adlandırılan bir geni kodlar. Kal-1 geni, anosmin-1 proteininin üretiminden sorumludur ve protenin eksikliği Kallmann Sendromu'ndaki hastalarda anozmi veya hipozmiye yol açarak, anosmin-1 proteini yokluğu olfaktör nöronların farklılaşması ve migrasyonu yetersiz kalmasına sebep olmaktadır (12). İki farklı GnRH molekülü daha keşfedilmiş olmasına rağmen, bu moleküllerin klasik GnRH'dan farklı fizyolojik rolleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır (13). GnRH'nın yarılanma ömrü 10 dakikadan daha kısadır ve hipofiz bezine salındıktan sonra bazı peptidaz sistemleri tarafından parçalanır.

2.3.2. Gonadotropinler

Gonadların gelişimini, olgunlaşmasını ve işlevlerini kontrol etmek için ön hipofizden salgılanan LH ve FSH hormonları glikoprotein yapılarına sahiptir. Adenohipofizde salgılanan LH ve FSH hormonları, sekresyon granüllerinde depolanır ve GnRH stimülasyonuyla hızlı bir şekilde serbest bırakılır. Ancak, bu moleküllerin bir kısmı depolanmadan doğrudan sistemik dolaşıma salınır. Özellikle FSH'de bu ikinci yol daha belirgin bir şekilde görülür. FSH ve LH, farklı granüllerde depolanır ve farklı reseptörlere sahiptirler. Ayrıca, FSH, düşük frekanslı GnRH'ya daha çok yanıt verir ve aktivin molekülünün de kontrolünde kısmen bulunur. Bu farklılıklar, FSH ve LH'nin farklı pulsatilite seviyelerinde salınımını açıklar (14).

2.3.3. İnhibin-aktivin-follistatin Sistemi

İnhibin, Sertoli hücreleri tarafından FSH stimülasyonu ile salgılanır ve bu nedenle Sertoli hücre fonksiyonunu belirleyen bir gösterge olarak kullanılır. Aktivin, Sertoli hücreleri ve hipofizden salınan bir moleküldür ve FSH salınımını uyarmak için etkilidir. GnRH'dan bağımsız olarak etki gösterir ve GnRH reseptör antagonistleri ile inhibe edilemez. GnRH'dan farklı olarak, aktivin pulsatil salınımından ziyade bazal salınımı uyarmaktadır (15). Follistatin, gonadlardan ve hipofizden salınarak, yüksek etkili aktivini bağlayan bir protein olarak işlev görür. Follistatin, aktivin-bağlayıcı bir protein olarak adlandırılmaktadır. Bu nedenle, follistatin aktivini bağlar ve böylece FSH salınımını dolaylı olarak inhibe eder (16).

2.4. Erkek İnfertilitesi

İnfertilite, fertil bir partnerle cinsel ilişki (koitus) yaşanmasına rağmen 1 yıl içinde gebelik oluşmaması durumunu ifade eder. Dünya çapında, infertilite oranı coğrafi bölgelere ve çeşitli etkenlere bağlı olarak farklılık gösterse de, tahminlere göre çiftlerin yaklaşık %10-15'i infertilite sorunuyla karşılaşmaktadır. Bunların yaklaşık üçte birinde erkek faktörü, üçte birinde kadın faktörü, kalan üçte birinde her iki faktör birlikte görülmektedir. İlk birkaç ayda fertilite düşük olabilir ancak zamanla artar. Yaklaşık 6 ay sonra fertilite oranı %75'e, bir yıl sonra ise %90'a ulaşır. Primer infertilite, bir çiftin korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebe kalamamasını ifade ederken, sekonder infertilite, daha önce bir gebelik yaşamış bir çiftin son bir yıl boyunca gebelik elde edememesini ifade eder. Erkek infertilitesine yol açan önemli faktörler arasında geçirilmiş ürogenital enfeksiyonlar, sonradan kazanılmış veya doğuştan ürogenital anomaliler, inmemiş testis öyküsü, varikosel, genetik ve endokrin bozukluklar bulunmaktadır. Bununla birlikte, vakaların yaklaşık %60-70'inde herhangi bir belirli neden tespit edilememektedir. Bu duruma "idiyopatik infertilite" denir. Sperm DNA hasarı ölçümü, genellikle infertilite değerlendirmesi rutin bir parçası değildir. Ancak, sperm DNA hasarının ölçümü, sebebi belirsiz infertilite, fazla sigara kullanımı ve başarılı olmayan IVF siklusları gibi durumlar için bir değerlendirme aracı olabilir (17). Artan babalık yaşının üreme sağlığı üzerindeki etkileri hakkında yeterli bilgi olmamasına rağmen, veriler 40 yaşından sonra kısırlık ve üreme risklerinin önemli ölçüde arttığını göstermektedir.

İnfertil bir erkeğin değerlendirilmesinde hikayesi, fizik muayenesi ve laboratuvar bulguları bir arada değerlendirilir. (18-20).

2.4.1. Anamnez

İnfertilite tanı ve tedavisi için ayrıntılı bir anamnez alma işlemi çok önemlidir. Kapsamlı bir öyküde cinsel öykü, geçirilmiş ameliyatlar ve çocuk hastalıkları, aile öyküsü, ilaç kullanımı, cinsel ilişki sıklığı ve zamanı, kısırlık süresi, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, gonadotoksinlere maruz kalma, alkol ve tütün kullanımı ve kronik hastalık varlığı dikkatle sorgulanmalıdır. Gonadotoksik etkilere maruz kalan

hastalar arasında özellikle erken çocukluk çağı kanserleri nedeniyle tedavi görenlerin testis volümlerinde azalma gözlemlenmiştir. (21).

2.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayene, hastanın genel görünümü ve ikincil cinsiyet özelliklerinin değerlendirilmesiyle başlar. Penis deformiteleri, testislerin durumu, varikosel ve vaz deferensin palpe edilebilirliği gibi faktörler incelenir. Normalde muayene ile palpe edilemeyen seminal veziküllerin palpe edilebilmesi, boşalma kanallarında tıkanıklık olabileceğini düşündürmektedir. (22-24). Bu muayeneler, infertilite nedenlerinin belirlenmesinde önemlidir.

2.4.3. Semen Analizi

Erkek infertilitesinde, anamnez ve fizik muayene sonrasında semen analizi, perhiz süresinin (cinsel ilişki veya boşalmaların süresi) ardından 48-72 saat sonra alınan ve oda sıcaklığında saklanan numunelerin incelenmesiyle gerçekleştirilebilecek ilk testtir. Bu analiz, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine uygun olarak yapılır.

WHO'nun önerilerine göre, semen analizi sonucu normal olan erkekler için yalnızca bir test yeterlidir. Ancak sonuçlar en az iki testte anormal ise, ileri androlojik değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir.

Tablo 1. WHO 2010-2021 kriterlerine göre semen analiz bulguları

Parametre	**2010 En düşük referans limitler**	**2021 En düşük referans limitler**
Semen hacmi	1.5 (mL)	1.4(mL)
Total sperm sayısı	39 (10^6/ejakülat)	39 (10^6/ejakülat)
Sperm konsantrasyonu	15 (10^6/mL)	16 (10^6/mL)
Hareketlilik (İleri + yerinde, %)	40	42
İleri hareketli (%)	32	30
Canlılık (%)	58	54
Sperm morfolojisi (normal form, %)	4	4

Semen örneğinde sperm konsantrasyonu, 15 milyon sperm/ml'nin altındaysa, bu durum "oligospermi" olarak adlandırılırken hiç sperm olmadığında ise "azospermi" olarak tanımlanmaktadır. Şiddetli oligospermi ve azospermi vakalarında Y kromozomu mikrodelesyon testi, karyotip analizi ve hormonal değerlendirme önemlidir.

2.4.4. Hormonal Değerlendirme

Erkek infertilitesinde hormonal değerlendirmenin başlangıç noktası, FSH ve Testosteronun ölçümüdür. FSH değerinin yüksek olması primer testiküler yetmezliği düşündürür. Testosteron hormon seviyesinin düşük olduğu durumlarda, LH ve prolaktin hormonu seviyeleri önem kazanır(10). FSH değeri NOA'lı hastalarda genellikle yüksektir. FSH seviyeleri genellikle spermatogonia sayısı ile negatif bir korelasyon gösterir. İnfertil hastalarda, eksojen estrojen alımı, karaciğer hastalıkları, jinekomasti ve obezite gibi durumlar, estradiol (E2) seviyelerinin yüksek olmasına yol açabilir. Bu yükseklik, spermatogenezi olumsuz etkileyerek gonadotropin üretimini baskılayabilir.

2.4.5. Genetik Testler

Genetik testlerin infertilite araştırmalarında yapılanları arasında kromozom analizleri ve Y kromozonu mikrodelesyonları sayılabilir. Bu testler, hastalara genetik danışmanlık sağlayarak, gebelik ve çocuk sahibi olma durumunda hastalığın çocukları üzerindeki etkileri hakkında bilgi edinmelerini ve mevcut genetik hastalıkların olası sonuçlarına yönelik bilinçlenmelerini sağlar. NOA'lı hastalarda, yaklaşık %15 kadarında genetik bir bozukluk tespit edilmektedir (18). Erkek infertilitesi ile ilişkili olarak bilinen üç genetik faktör mevcuttur.

2.4.5.1. Klinefelter Sendromu(47 XXY)

NOA'nın en sık görülen genetik sebebi olup %10 oranında görülmektedir. Klinefelter Sendromu, genellikle adölesan dönemden sonra teşhis edilen bir genetik rahatsızlıktır. Bu durumda, testislerin hacmi azalır, testosteron seviyesi düşer, boy uzar

ve libido azalır. Spermiogram testlerinde, genellikle azoospermi tespit edilir. Spontan gebelik olasılığı düşük olsa da, TESE yöntemiyle sperm hücresi elde edilmesi (%69) sonrası gebelik şansı artar (18, 25, 26).

2.4.5.2. Y Kromozom Mikrodelesyonları

Y kromozomu mikrodelesyonları, AZFa, AZFb ve AZFc alanlarındaki gen delesyonlarının PCR yöntemiyle tanımlandığı genetik durumlardır. Bu delesyonlar infertil hastaların yaklaşık %1'inde ve NOA hastalarının ise yaklaşık %10'unda görülür. En sık görülen delesyon AZFc bölgesinde olup, TESE yöntemiyle sperm bulma oranı %58-75 arasında değişmektedir. AZFa delesyonu olan hastaların TESE ile sperm bulma oranı çok düşüktür ve AZFb hastalarına da TESE önerilmez. AZF mikrodelesyonu olan çiftlere genetik danışmanlık önerilir. Erkek çocuk bazen babasıyla aynı, bazen daha ağır mikrodelesyon taşır. (18, 27-30).

2.4.5.3. Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (CFTR) Geni

Kistik Fibrozis (KF) hastalığı, CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) genindeki mutasyonlar nedeniyle otozomal resesif bir şekilde meydana gelir. Konjenital bilateral vas deferens yokluğu (KBVDY), KF'in en hafif formu olarak adlandırılırken, KF hastalığı ise en ağır formudur. KBVDY'nin en yaygın nedeni KF'dir, ancak bu hastaların sadece %30'unda KF belirtileri gözlenir. CFTR geni, seminal veziküller, vas deferens ve epididimin distal 2/3 bölgesini etkilerken, spermatogenez normal olarak devam eder. Seminal vezikül yokluğunda ejekülat miktarı azalır ve pH asidiktir. Gebelik düşünüldüğünde, çiftler CFTR geni açısından test edilmeli ve genetik danışmanlık almalıdır, çünkü bu gen delesyonuna bağlı hastalıklar çocuklarında görülebilir (18, 27).

2.5. Azopsermili Hastaya Yaklaşım

Azospermi, toplumda %1 oranında görülen bir durumdur, ancak infertilite vakalarında bu oran %10-15'e kadar yükselir. Azospermi, ejakülatta hiç sperm hücresi bulunmamasıyla karakterizedir (31). Azospermi, OA ve NOA olmak üzere iki ana

gruba ayrılır. OA, spermatogenezin normal olmasına rağmen, epididim veya ejakülasyon kanallarında mekanik bir tıkanıklık olduğu durumlarda meydana gelirken, NOA'nın olası nedenleri arasında Y kromozomu mikrodelesyonları,genetik bozukluklar, kriptorşidizm, toksin etkileri, radyasyon maruziyeti, testis torsiyonu, varikosel ve belirlenemeyen faktörler bulunmaktadır (32). OA'li hastalarda, hormon değerleri ve testis hacimleri normal olmasına rağmen, fizik muayenede genişlemiş epididim ve elle hissedilemeyen vaz deferens tespit edilir. NOA tanısı için en az iki semen analiziyle doğrulama yapılması gerekmektedir (33). NOA'li hastalarda ise FSH değeri artmış ve testis volümü azalmıştır. OA'li hastalarda altta yatan patoloji genellikle düzeltilebilirken, NOA'li hastalarda yardımcı üreme teknikleri kullanılması gerekebilir. NOA tanısı konmuş hastalarda, sperm elde etmek için genellikle açık cerrahi yöntem tercih edilirken, OA tanılı hastalarda ise perkütan veya açık cerrahi seçenekleri düşünülebilir (34). Azospermili erkeklerden elde edilen spermler Intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) zorunlu olarak uygulanmalıdır (35).

2.6. Testis Biyopsisinin Değerlendirilmesi

Testis biyopsisi, erkek infertilitesinin tanısında önemli bir rol oynar. Biyopsi materyalinin yeterli miktarda olması ve tanı koymada başarılı olunabilmesi için biyopsinin 3 mm az olmaması önerilir. Bouin solüsyonu, biyopsi materyalindeki hücrelerin korunması ve boyanabilmesi için kullanılan bir solüsyondur. Bu nedenle, testis biyopsisi alınırken bouin solüsyonuna alınması gerekmektedir.

Testis biyopsilerinde görülen histopatolojik tanılar şunlardır:

1. Normal spermatogenez
2. Sertoli hücresi-only sendromu: Bu durumda, testislerde sperm hücreleri olmaması ve sadece Sertoli hücrelerinin bulunması tipiktir. Bu hastalarda genellikle FSH değeri yüksek olurken, testis hacmi ise küçüktür. Ancak düşük düzeyde spermatogenez tespit edilmesi, MD-TESE işlemi için umut vericidir.
3. Germ hücreli aplazi: Bu durumda testislerde hiçbir germ hücresi yoktur.

4. Hücre atrofisi: Bu durumda testislerde germ hücreleri azalmış veya yok olmuştur ve yerlerini bağ dokusu almıştır.
5. Spermatogenez arresti: Bu durumda germ hücrelerinin gelişimi durmuştur ve sperm hücreleri oluşmamaktadır.
6. Matürasyon arresti: Bu durumda sperm hücreleri gelişmiş ama tam olarak olgunlaşmamıştır.
7. Hipospermatogenez: Germ hücre sayısı az olsa da, spermatogenez normal olan bir durum olarak adlandırılır.
8. Yaygın tübüler hyalinizasyon

2.7. Azoospermik Erkeklerde Sperm Elde Etmek İçin Kullanılan Yöntemler

Azoospermik erkeklerde, sperm elde etmek amacıyla kullanılan yöntemler, sperm elde etme yöntemleri olarak adlandırılır ve bu yöntemler, yardımcı üreme tekniklerinde kullanılmaktadır (36). Sperm elde etmek amacıyla kullanılan yöntemler, perkütan, konvansiyonel ve mikrocerrahi olmak üzere üç ana grupta incelenir. Perkütan yöntemler arasında PESA ve TESA yer alırken, konvansiyonel yöntemler arasında Ctese bulunmaktadır. Mikrocerrahi yöntemler arasında, sperm elde etmek için kullanılan MESA (mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu) ve MD-TESE yöntemleri bulunur. Bu yöntemler sayesinde NOA'lı hastaların yaklaşık %47-65'inde testislerden sperm elde edilebilir (37,38)

2.7.1. PESA (Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu)

PESA, Craft ve arkadaşları tarafından 1994 yılında tanımlanan bir yöntemdir (39). Bu yöntem, lokal anestezi altında, epididimin elle sabitlenerek, 23g ve 10 cc'lik bir iğne kullanılarak gerçekleştirilen epididimal sperm aspirasyonunu içerir. Başlangıçta hızlı, minimal invaziv ve ekonomik olması nedeniyle tercih edilen PESA, günümüzde yeterli miktarda sperm elde edilememesi ve hematoma neden olma riskinin yüksek olması sebepleriyle tercih edilmemektedir (40).

2.7.2. TESA (Testiküler Sperm Aspirasyonu)

TESA, Dr. Belker ve meslektaşları tarafından ilk kez tanımlanan bir sperm elde etme yöntemidir. (41). Bu yöntemde, lokal anestezi altında, testisin kanlanmasının en az olduğu testis üst polünün anterior bölgesine 20g iğne ile skrotum cildinden girilerek sperm elde etme amaçlanır. OA'lı hastalarda sperm elde etme oranı %100 iken, NOA'lı hastalarda bu oran %27 olarak belirlenmiştir. Ancak, günümüzde TESA yöntemi, yüksek hematom riski ve yetersiz sperm elde etme sorunları nedeniyle tercih edilmemektedir (18).

2.7.3. cTESE (Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu)

Devroey ve arkadaşları tarafından ilk kez 1995 yılında tanımlanan cTESE yöntemi, lokal veya epidural anestezi altında uygulanır (38). Testisin daha kolay ulaşılabilen ön tarafından skrotal cilt, dartos ve tunica vaginalise yaklaşık 2 cm'lik bir yatay kesik yapılır. Ardından tunika albugineaya 1 cm'lik bir kesik açılarak testis parankiminden yaklaşık 5x5 mm'lik bir parça alınır. Sperm elde etme başarısı, TESA'ya kıyasla iki kat daha yüksek olmasına rağmen MD-TESE'ye göre %17 daha düşüktür (42). Ostad ve arkadaşlarının çalışmasına göre, cTESE başarı oranı %23'dür, ancak çoklu biyopsi alımıyla bu oranın arttığı gözlenmiştir (43).

2.7.4. MESA (Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu)

MESA, 1986 yılında ilk kez Temple-Smith tarafından tanımlanan bir işlemdir (44). MESA, epididim veya vaz deferens tıkanıklığı olan hastalarda sperm elde etmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, genel veya lokal anestezi altında uygulanır ve mikrocerrahi deneyim gerektirir. MESA, mikroTESE işlemiyle benzerlik gösterir ve etkili bir şekilde sperm elde etmek için tercih edilen bir yöntemdir. Teknik olarak epididime ulaşmak için 2-3 cm'lik enine bir kesi yapılır. Epididim, mikroskop altında x16-x25 büyütmede incelenir ve genişlemiş, inci renkli tübüller üzerinden epididimal tunika açılır. Hareketli sperm bulunduğunda, epididim sıvısı bir mikropipet kullanılarak aspire edilir. MESA ile sperm elde etme başarı oranı %90'dır (18). İşlem

sırasında hareketli sperm bulunamazsa TESA veya MD-TESE'ye aynı ameliyatla devam edilebilir (44,45).

2.7.5. MD-TESE (Klasik Mikrodiseksiyon Testiküler Sperm Ekstraksiyonu)

Shlegel ve Li tarafından ilk kez 1999 yılında tanımlanmıştır (2). Mikroskopta 10x büyütmede bakarak öncelikle damarsız bölge belirlenir. Transvers insizyon tekniği, testis damarlarının ön yüzde transvers olarak seyrettiği durumlarda kullanılarak damar hasarı riskini azaltabilmektedir (4). Ancak, dokuların daha detaylı incelenmesi için daha geniş bir yüzey gerekiyorsa longitüdinal insizyon da yapılabilir. Seminifer tübüllerini daha detaylı bir şekilde incelemek için 16-25x büyütme kullanılır. Bu büyütme seviyesi, tüplerin yapısını daha net bir şekilde gözlemlemeye olanak tanır. Bu büyütme altında izlenebilen en geniş ve parlak görünen tübüller seçilir. Operasyon esnasında tipik olarak 1 ila 5 mg arasında testis dokusu çıkarılır (46). Mikroskop altında yapılan işlem, testis dokusunun gereksiz yere alınmasını önlemek ve kanama ile ilişkili komplikasyonları engellemek için avantaj sağlar. MD-TESE yöntemi, NOA'lı hastalarda sperm bulunma oranını %35 ila %75 arasında değiştirebilmektedir (47). MD-TESE yöntemi, yüksek sperm bulma oranının yanı sıra daha az doku kullanarak daha fazla miktarda sperm elde etmeyi sağlar. Bu yöntemin dezavantajları ise daha uzun operasyon süresi ve mikroskopa ihtiyaç duyulmasıdır. Araştırmalar, geniş seminifer tübüllerde sperm bulma olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (48). İlk MD-TESE işlemi sırasında sperm bulunması halinde, sonraki işlemlerde de sperm bulma olasılığı yüksek olurken, ilk işlemde sperm bulunmaması durumunda sonraki işlemlerin sperm bulma oranı düşük olacaktır (%6-10) (17). Bu nedenle, gerektiği durumlarda sonraki işlemler için deneyimli cerrahlar tercih edilmeli ve testis volüm kaybı gibi olası komplikasyonların etkisi de dikkate alınmalıdır (49).

İki TESE işlemi arasında ortalama 6 ay beklenerek sperm elde etme başarı oranı artırılabilir (50). Bu süre zarfında, birçok kaynak, klomifen sitrat ve hormon replasman tedavisini önermektedir. Ancak yüksek doz klomifen sitrat tedavisinin

testislerde spermatojenik arreste neden olduğunu gösteren bazı çalışmalarda da mevcuttur (51).

Sperm elde etme yöntemlerinin komplikasyon oranı %0 ile %70 arasında değişmektedir ve en sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında ödem, enfeksiyon, hematom, ağrı ve hidrosel yer almaktadır (3). Komplikasyon oranı en düşük teknik MD-TESE'dir (3,5). Ayrıca MD-TESE'de elde edilen ortalama doku ağırlığı 9,4 mg, cTESE'de ise 72 mg'dır, ancak MD-TESE'de daha fazla sayıda sperm elde edilmektedir (52). MD-TESE ve cTESE yöntemleri, operasyon sonrası 3. ve 6. aylarda serum testosteron düzeylerinde yaklaşık %20'lik bir azalmaya neden olur. Ancak, yapılan çalışmalar göstermektedir ki, bu değerler 12. ayda preoperatif değerin %85'ine ve 18. ayda ise %95'ine geri dönme eğilimi göstermektedir (53).

2.7.6. 3D Longitudinal MD-TESE (Üç Boyutlu Simülasyon İle Yapılan Mikro-Diseksiyon Sperm Ekstraksiyonu)

2020 yılında Kentaro Ichioka ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (54). Bu yöntem, klasik mikro TESE'den farklı olarak testisin transvers kesilmesi yerine testis boyunca longitudinal kesilmesiyle tanınır. Bu sayede daha büyük bir doku örneği ile karşılaşılır ve daha fazla sayıda sperm hücresi bulunabilir. Postoperatif komplikasyonlar açısından, bu yöntem ve klasik mikro TESE yöntemi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak bu yöntem, daha fazla seminifer tübüle testis bölgesine ulaşılmasını sağlaması, ikinci cerrahi işlemlere ihtiyaç duyulmaması ve daha yüksek sperm bulma oranı sağlaması nedeniyle klasik MD-TESE yönteminin bir alternatifi olarak kabul görmeye başlamıştır (54).

Ayrıca, robotik cerrahinin ürolojide giderek artan bir şekilde kullanımı, robotik yardımlı MD-TESE işlemlerinin bu alanda güvenli ve uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Robotik cerrahinin birçok avantajı bulunmaktadır. Bunlar arasında cilt kesisi boyutunun küçük olması, titreme durumunun minimalize olması, birden fazla alet koluna sahip olunması ve farklı görüntü büyütme seçeneklerinin mevcut olması yer almaktadır. Ancak, robot yardımlı MD-TESE'nin standart MD-TESE yöntemine kıyasla avantajları hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. İleride

gerçekleştirilecek çalışmalar, bu iki yöntem arasındaki farkları daha net bir şekilde ortaya koyabilir (55).

2.7.7. MD-TESE Prosedüründe Sperm Elde Etmeyi Etkileyen Faktörler

1.Yaş: Yapılan bir araştırmaya göre MD-TESE yaptıran 46 yaş altı erkekler ile bu yöntemle sperm elde edilen erkeklerde döllenme ve gebelik başarı oranları arasında fark yok. Ancak 46 yaş üstü erkeklerde elde edilen sperm oranı ile döllenme ve gebelik başarısının azaldığı saptanmıştır (56).

2.Çevresel faktörler: Sperm elde etme olasılığını azaltabilen faktörler arasında alkol ve sigara kullanımı bulunmaktadır. Bu zararlı alışkanlıklar, sperm kalitesini ve üretimini olumsuz etkileyebilir. Örneğin, sigara içen azospermili hastalarda yapılan bir çalışmada, hiçbirinde MD-TESE ile sperm elde edilemediği görülmüştür.(57) Oligospermi ve azospermi normal popülasyona göre fazla kilolu ve obez bireylerde görülme olasılığı daha yüksektir(58). Ancak azospermik hastalarda MD-TESE sırasında sperm bulma olasılığı fazla kilolu ve obez bireylerde azalmakta ve sperm bulunsa dahi başarılı gebelik oranları daha düşüktür(58-60). Bir çalışma, yüksek vücut kitle indeksinin (VKİ) MD-TESE ile sperm bulma olasılığını doğrudan etkilemediğini göstermiştir, ancak VKİ'si yüksek olan hastaların testosteron düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (61).

3. Hormonal Çalışmalar: FSH değerinin sperm elde etme yöntemleri üzerindeki başarı oranının, prediktif değerinin düşük veya bir değerinin olmadığını göstermiştir (62). Sertoli hücrelerinden sentezlenen inhibin B hormonu, spermatogenezin düşük olduğu hastalarda düşük seviyelerde bulunur (63). Bellesca ve çalışma arkadaşları, yaptıkları araştırmada, inhibin B seviyesinin NOA hastalarında MD-TESE başarısını tahmin etmek için yüksek bir sensitivite (%90) ve spesifite (%100) gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak, yapılan diğer çalışmalar, inhibin B seviyesinin tek başına bir prediktif değer olamayabileceğini göstermektedir (64-66).

NOA hastalarında, serum testosteron düzeyleri ile MD-TESE sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (67). Son yapılan çalışmalar, östrojen ve

testosteron arasındaki dengenin bozulması durumunda sperm üretiminde olumsuz bir etkiye yol açabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle aromataz inhibitörleri, testosteronun östrojene dönüştürülmesini engelleyerek testosteron seviyelerini yükseltir (17). Daha önce başarısız TESE uygulanan hastalarda, yapılan çalışmalar, aromataz inhibitörlerinin kullanımının sperm bulma oranında ciddi bir artış sağladığını kanıtlamıştır (17). NOA hastaları üzerinde yapılan bir başka çalışmada, MD-TESE yöntemi ile sperm bulma oranının, normal testosteron seviyesine sahip olan hastalarda, düşük testosteron seviyesine sahip olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna rağmen LH ve prolaktin düzeylerindeki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (68).

4.Testis volümü: Testis volümünün MD-TESE başarısında pozitif bir etkisi olduğu yapılan çalışmalarca gösterilmiştir (69,70). Ancak bu parametrenin prediktif değeri düşük olduğundan, yalnızca testis volümüne bakılarak MD-TESE başarısının tahmin edilmesi doğru değildir (71).

5. Klinefelter Sendromu : Erken yaşlarda sperm elde etme oranı yaklaşık olarak % 50 iken, yaşlanma ile birlikte bu oran giderek azalmaktadır.

6.Varikosel: Varikosel, sperm kalitesini ve miktarını azaltarak azospermiye yol açabilir. Varikoseli olan hastalarda yapılan varikoselektomi işlemi sonrasında ejakülatta sperm miktarı artarken, yapılan TESE işlemlerinde de başarı oranlarının %10 arttığı görülmüştür (72,73). Ancak, varikoselektomi işleminin spermatogenezi etkileyip etkilemediği konusunda yapılan çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur (73).

7. Kriptorşidizm (İnmemiş Testis): Yapılan çalışma kriptorşidizmli hastalar orşiopeksi yaşı ve testis hacimleri ile sperm elde etmedeki başarı arasında doğru bir şekilde bir bağlantı olduğunu belirtmektedir (63, 74). Kriptorşidizm hastalarında sperm elde etme başarı oranı, diğer NOA hastalarına göre daha yüksektir.

3. MATERYAL VE METOD

Erzurum Atatürk Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış olan çalışmamız, retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışma, daha önce Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde uygulanan klasik MD-TESE yöntemi (50 vaka) ile yeni başlanmış 3D longitudinal MD-TESE yönteminin (50 vaka) sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Çalışmaya dahil edilen katılımcılar, en az bir yıldır evli olan ve kadın partnerlerinde infertilite öyküsü bulunmayan primer infertil erkeklerdir. Ayrıca, katılımcılar NOA tanısı almış azospermik hastalardan seçilmiştir.

Hastalardan detaylı bir anamnez alındı ve fizik muayeneleri gerçekleştirildi. Hastaların yaşları, kiloları, ek hastalık varlıkları, varikosel ve hidrosel durumları, önceden geçirdikleri skrotal ameliyat veya TESE deneyimleri, ayrıca infertilite süreleri sorgulandı. Bu bilgiler hastaların genel sağlık durumlarını değerlendirmek ve ilgili faktörleri belirlemek amacıyla kaydedildi. Bu çalışmada, OA belirtileri gösteren hastalar ve AZFa ve AZFb Y kromozomu mikrodelesyonları olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu seçim, çalışmanın odaklandığı konuya netlik ve homojenlik sağlamak amacıyla yapılmıştır. Tüm hastalara, ameliyat öncesi danışmanlık verildi ve prosedür hakkında detaylı bilgilendirme yapıldı. Hastalara risksiz ve etkili bir cerrahi müdahale olduğu açıklandı ve bu bilgileri anladıklarını onaylamaları için yazılı olarak bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldı. Bu hastaların tam bir anlayışa sahip olmalarını ve cerrahi işleme gönüllü bir şekilde katılmalarını sağlamak için önemli bir adımdır. Testis hacimleri, Prader orşidometrisi yöntemi kullanılarak ölçülerek kaydedildi. Hastalardan, perhizli oldukları 3-5 günlük dönemlerde en az 2 kez, aralarında en az 15 gün bulunan zaman dilimlerinde semen örnekleri toplandı. Mastürbasyon ile kayganlaştırıcı kullanılmadan uygun şartlarda alınan örnekler steril kaplarda toplandı. Semen örnekleri, alındıktan sonra 30 dakika süreyle likefaksiyon için bekletildi. Sonrasında, 15 dakika boyunca 600 devirde Nüver® marka NF800 santrifüj cihazı kullanılarak santrifüj edildi. Bu işlem, semen örneklerindeki hücrelerin ve diğer bileşenlerin ayrıştırılması ve analiz için hazırlanması amacıyla gerçekleştirildi. Semen örneklerinin değerlendirmesi, kliniğimizin Androloji laboratuvarında aynı biyolog tarafından gerçekleştirildi. Sperm sayısı ve hareketli sperm oranları, WHO tarafından belirlenen standartlara göre değerlendirildi. Bu

değerler, spermin sayısal ve hareketlilik özelliklerini objektif bir şekilde değerlendirmek amacıyla standart yöntemler kullanılarak raporlandı. Semen örnekleri, ejakülasyondan 30 dakika sonra oda sıcaklığında bekletildikten sonra hareketlilik değerlendirmesi yapılmak üzere 37°C'de saklandı. Ardından, 1 damla semen örneği pipetle çalışmasını lam ve lamel sergiledi ve 40x büyütmeli Olympus® marka mikroskopta incelendi. Daha sonra, 1 cc semen örneği, 20 cc izotonik çözelti ile seyreltilerek Thoma lam üzerine yayıldı ve en az 8 alan 20x büyütme altında incelenerek sperm sayısı hesaplandı. Bu yöntem, örnekteki spermlerin sayısını doğru bir şekilde belirlemek için yaygın olarak kullanılan standart bir yöntemdir. Eğer önceki incelemeler sonucunda sperm saptanamamışsa, azospermi tanısını koymak amacıyla bütün semen örnekleri 10cc izotonik çözeltiyle karıştırıldı ve 1500-2000 devirde 15 dakika süreyle santrifüj işlemi için Nüver® marka NF 800 santrifüj cihazı kullanıldı. Bu işlem sonucunda çöken materyal alındı ve daha sonra 0.5 cc izotonik çözelti ile seyreltilerek homojenize edildi. Analizin son safhasında, lam üzerindeki en az 8 alan, 20x büyütmede tekrar incelenerek değerlendirildi. Bu yöntem, sperm hücrelerini yoğunlaştırarak daha hassas bir şekilde incelenmelerini sağlar. İncelenen alanlarda sperm hücrelerinin varlığı veya yokluğu, morfoloji ve hareketlilik gibi faktörler değerlendirilir. Bu adımlar, azospermi teşhisinin kesinleştirilmesi ve sperm hücrelerinin varlığının veya yokluğunun belirlenmesi için kritik bir öneme sahiptir.

NOA tanısı konulan hastaların FSH, LH, testosteron, prolaktin ve estradiol gibi plazma hormon düzeyleri çalışmamızda değerlendirildi. Kan örnekleri, açlık döneminde sabah 08:00-10:00 aralığında toplandı ve biyokimya tüplerine yerleştirildi. Daha sonra, ölçümler Beckman Coulter marka DXI 800 otoanalizöründe fotometrik olarak gerçekleştirildi. FSH için normal aralık 1,3-19 mIU/ml, LH için 1,3-8 mIU/ml, Testosteron için 2-7 ng/ml, Prolaktin için 2,6-13 pq/L ve Estradiol için 20-45 pg/ml olarak belirlendi. Bu plazma düzeyleri, hastaların hormonal profilini değerlendirmek için önemli bir bilgi sağladı. Ayrıca, tüm hastalara Tıbbi Genetik kliniğinde karyotip analizi ve Y kromozom mikrodelesyonları açısından incelendi. Bu genetik analizler, hastaların genetik bozukluklar açısından değerlendirilmesi ve olası nedenlerin tespiti için önemli bir adımdır.

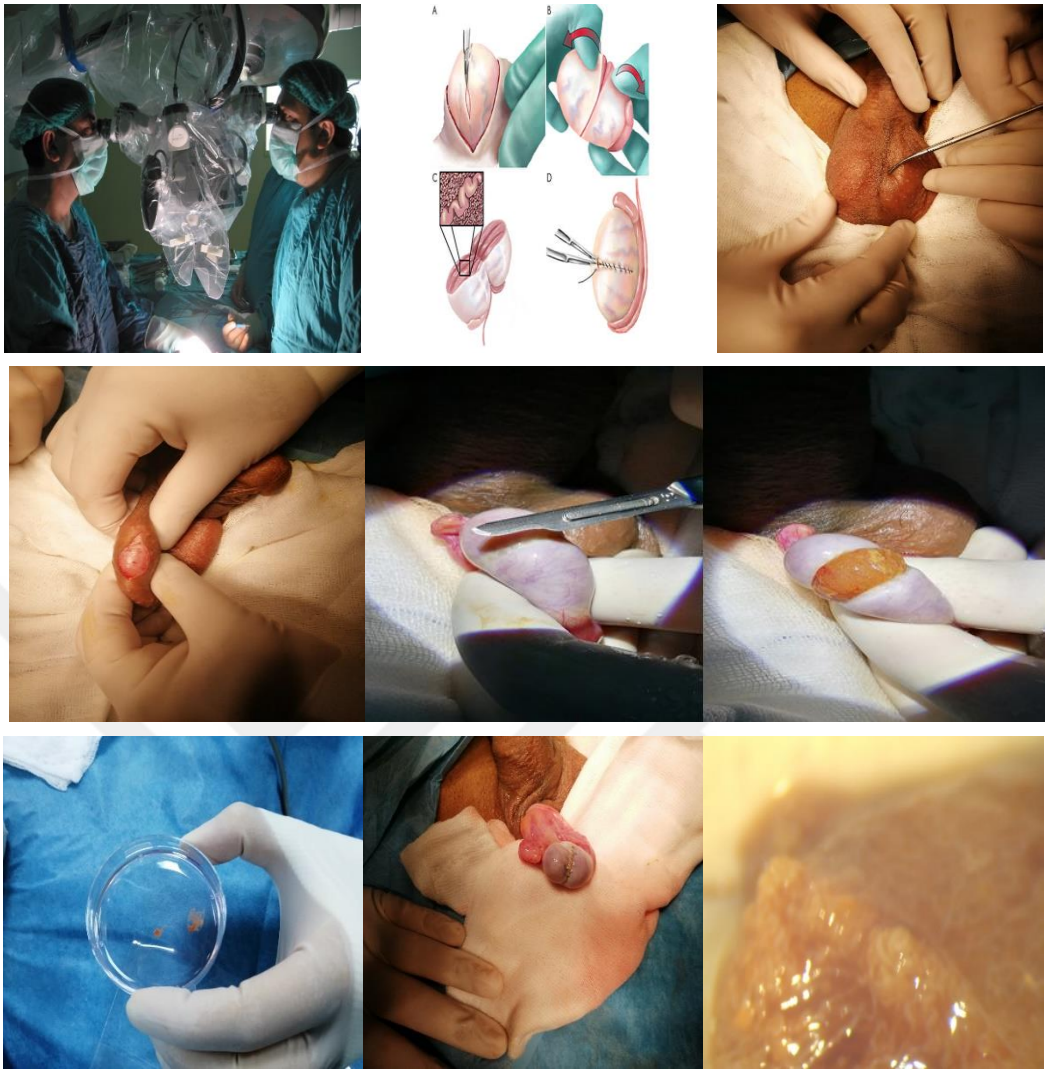


Resim 1. Prader orşidometrisi- Nüver® marka NF800 santrifüj cihazı
Olympus® marka mikroskop-Beckman Coulter marka DXI 800 otoanalizör

Cerrahi yöntem: Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilen klasik MD-TESE yöntemi (50 vaka) ile yeni başlanan 3D longitudinal MD-TESE yöntemi (50 vaka) arasında bir karşılaştırma yapılmıştır. Her iki cerrahi tekniğin uygulanması da aynı deneyimli cerrahi ekibince gerçekleştirilmiştir. Klasik MD-TESE de; genel anestezi altında, skrotum cildi steril bir solüsyonla dezenfekte edildi. Ardından, raphe bölgesi üzerinde yaklaşık 5 cm uzunluğunda bir insizyon yapıldı. Deri tabakaları dikkatlice aşıldı ve tunika albuginea'ya ulaşıldı. Transvers bir insizyon ile tunika albuginea açılarak, tüm olgularda testis dokusu dikkatlice çıkarıldı. Mikroskop altında, testisin orta bölgesindeki damarsız alanda, 10x optik büyütme kullanılarak kesim yapıldı. Ardından, mikroskop altında 20-25x optik büyütme kullanılarak, yaklaşık olarak 10 tane geniş, beyaz ve parlak tübül seçilerek mikropenset kullanılarak toplandı. Toplanan dokular, steril koşullarda hazırlanmış bir ortam içerisinde korundu ve IVF ekibine iletildi. Tüm hastalardan elde edilen dokular, tez çalışmasında yer alan aynı deneycinin titizlikle değerlendirdiği bir embriyolog tarafından incelendi ve analiz edildi. İşlem sırasında, histopatolojik tanı açısından bir

adet biyopsi alındı. Bu biyopsi, Bouin solüsyonu içine konularak patoloji bölümüne iletildi. Kanama kontrolü için, tespit edilen kanama noktaları bipolar koter ile yakıldı. İşlemin sonunda, tunika albuginea 5/0 prolen ile dikilerek kapatıldı. İşlem sonrasında, skrotum cildi ve altındaki dokular 4/0 vicryl ile dikkatlice kapatıldı. Cerrahi prosedürün tamamlanmasından sonra, IVF merkezine gönderilen örneklerde sperm arama işlemi 4-6 saat boyunca devam etti. Eğer cerrahi işlem sonucunda sperm elde edilebildiyse, spermler hemen ICSI prosedürleri için kullanıldı veya ileride kullanılmak üzere dondurularak saklandı.

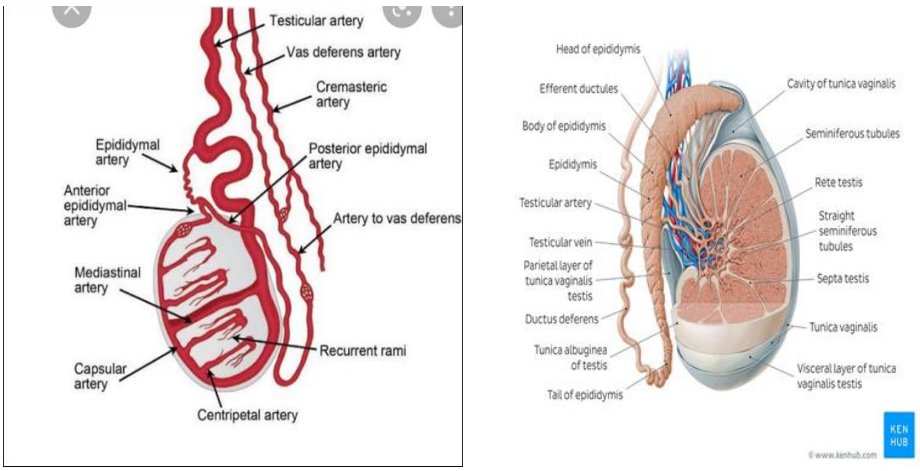
3D longitudinal MD-TESE de; genel anestezi altında skrotum cildi batikon solüsyonuyla sterilize edildikten sonra, deri tabakaları geçilerek tüm olguların testis tunika albuginea'sı longitudinal olarak kesildi ve testis parankimi transvers olarak, damar yapılarına paralel ve hasar vermeden mekanik olarak dilimlere ayrıldı. Böylece daha fazla testis parankimi yüzeyine ulaşarak, dilate ve parlak tübüller arandı. Daha sonraki işlemler klasik MD-TESE ile aynı olarak yapıldı. Bu çalışmada, klasik MD-TESE yöntemi ve yeni başlanan 3D longitudinal mTESE yöntemi, çeşitli faktörlere bağlı olarak sperm tespit oranlarını değerlendirmek amacıyla incelendi. Hastaların yaşları, kiloları, varikosel ve kriptorşidizm geçmişi, serum testosteron, LH, FSH, prolaktin düzeyleri, karyotip analizleri, AZF mikrodelesyonları ve testiküler histopatolojileri gibi faktörler dikkate alındı.



Resim 2. Klasik MD-TESE İle İlgili Görüntüler



Resim 3. Üç boyutlu (Longitudinal insizyon) MD-TESE İle İlgili Görüntüler



Şekil 2. Testisin Anatomisi

İstatistiksel Analiz

Veriler, analizler için IBM SPSS 20 istatistik analiz programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin istatistiksel özellikleri hesaplandı ve ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleriyle değerlendirildi.

Karşılaştırmalar, bağımsız gruplar arasında yapıldı. Eğer veriler normal dağılıma sahipse, Independent Samples t testi kullanıldı. Eğer normal dağılım varsayımı sağlanmıyorsa, Mann-Whitney U testi tercih edildi.

Kategorik değişkenler arasında 2x2 tablolar için beklenen değer 5'ten büyükse, Pearson ki-kare testi kullanıldı. Beklenen değer 3-5 arasında ise ki-kare Yates düzeltmesiyle test edildi. Beklenen değer 3'ten küçük olduğunda ise Fisher'in kesin testi kullanıldı.

2x2'den büyük tablolarda beklenen değer 5'ten büyükse Pearson ki-kare testi, beklenen değer 5'ten küçükse Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 100 hastanın yarısına (50 kişiye) klasik MD-TESE (Grup 1), diğer yarısına da (50 kişiye) 3D longitudinal MD-TESE yöntemi (Grup 2) uygulandı. Grup 1'deki hastaların 21'inde (%42) sperm bulunurken, 29'unda sperm bulunmadı. Grup 2'deki hastaların 31'inde (%62) sperm bulunurken, 19'unda sperm bulunmadı.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamaları Grup 1 için 32 (aralık: 30-36 yaş) olarak belirlenmişken, Grup 2 için 32,5 (aralık: 27-37 yaş) olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olup, p değeri 0.975 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, iki grup arasında yaş ortalamaları açısından önemli bir fark olmadığını göstermektedir.

Her iki grupta da AZFc gen mutasyonu olan hastaların oranı % 4 olarak tespit edilmiştir. Her iki grupta da iki hastada AZFc gen mutasyonu görülmüş olup toplam 4 hasta AZF c + olarak değerlendirilmiştir.

Her iki grupta da 47 XXY olan hastaların oranı % 8 olarak tespit edilmiştir. Her iki grupta da dört hastada 47 XXY görülmüş olup toplam 8 hasta 47 XXY olarak değerlendirilmiştir. AZFc gen mutasyonu da 47 XXY de istatiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların yaş, infertilite süresi, BMI, operasyon süresi, genetik anomali, postoperatif ağrı ve postoperatif komplikasyonlar açısından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar, her iki grubun da benzer özelliklere sahip olduğunu ve bu faktörlerin sperm bulma oranları üzerindeki etkisinin az olduğunu göstermektedir.

Hastaların öz geçmişlerindeki bilgilere göre, Grup 1'de bir hastanın sol testisinin orşiopeksili olduğu, bir hastanın sol testisinin orşiektomili olduğu, bir hastanın sol testisinin inmemiş olduğu, bir hastanın bilateral orşiopeksili olduğu ve bir hastanın sağ testisinin orşiopeksili olduğu görülmüştür. Bu hastalardan sol

orşıopeksili ve sol orşiektomi yapılan hastalarda sperm bulunurken, sol inmemiş tetstisi, bilateral orşiopeksili ve sağ orşiopeksili hastalarda sperm bulunmamıştır. Grup 2 ‘de bir hastada sol varikoselektomi hikayesi olup bu hastada sperm bulunmamıştır. Grup 1 ve 2 deki özgeçmişler karşılaştırıldığında yine istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P: 0.297).

Tablo 2. Gruplar arasında demografik verilerin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n:50)	**Grup 2 (n:50)**	**p**
Yaş (yıl)	32[30-36] 32.78±5.92	32.50 (27-37) 33±6.37	0.975[α]
İnfertilite süresi(yıl)	5[3-8] 6±4	5[4-8] 7±5	0.517[α]
VKI(Vücut Kitle İndeksi)	25.10[24.20-26.20] 25.16±1.33	24.80[24.20-26.20] 25.02±1.50	0.456[α]
Operasyon süresi(dk)	47.5[40-60] 52.22±16.03	45[40-55] 48.98±10.41	0.430[α]
Genetik anomali (yok/47XXY/AZFc)	44/4/2	44/4/2	N [β]
Özgeçmiş (yok/Sol orşıopeksi/Sol orşiektomi /Sol inmemiş testis/Bilateral orşıopeksili/Sağ orşıopeksili/Sol varıkoselektomili)	44/1/1/1/2/1/0	49/0/0/0/0/0/1	0.297 [β]

Median değer (%25-75), ortalama±SD veya sayı, Grup 1;Klasik MD-TESE , Grup 2; 3D Longitudinal MD-TESE
[α] p<0,05 Bağımısız numune testi
[β] p<0.05 Kİ-kare

Grup 1'deki hastaların işlem süresi yaklaşık olarak 47,5 dakika sürerken, Grup 2'deki hastaların işlem süresi 45 dakika olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda, işlem süresi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür. Elde edilen p değeri, 0,523 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların vücut kitle indeksleri Grup 1 için 25.10 (aralık: 24.20-26.20 kg) olarak belirlenirken, Grup 2 için ise 24.80 (aralık: 24.20-26.20 kg) olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda, vücut kitle indeksleri

açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. P değeri 0.456 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3. Gruplar arasında postoperatif komplikasyonlar, sperm eldesi, cerrahi taraf ve postoperatif ağrının karşılaştırılması.

	Group 1 (n:50)	**Group 2 (n:50)**	**p** [α]
Postop Komplikasyon (V/Y)	0/50	0/50	N
Sperm Bulma (V/Y)	21/29	31/19	<0.045
Cerrahi Taraf (Sağ/Sol)	32/18	35/15	<0.523
Postop Ağrı(V/Y)	0/50	0/50	N

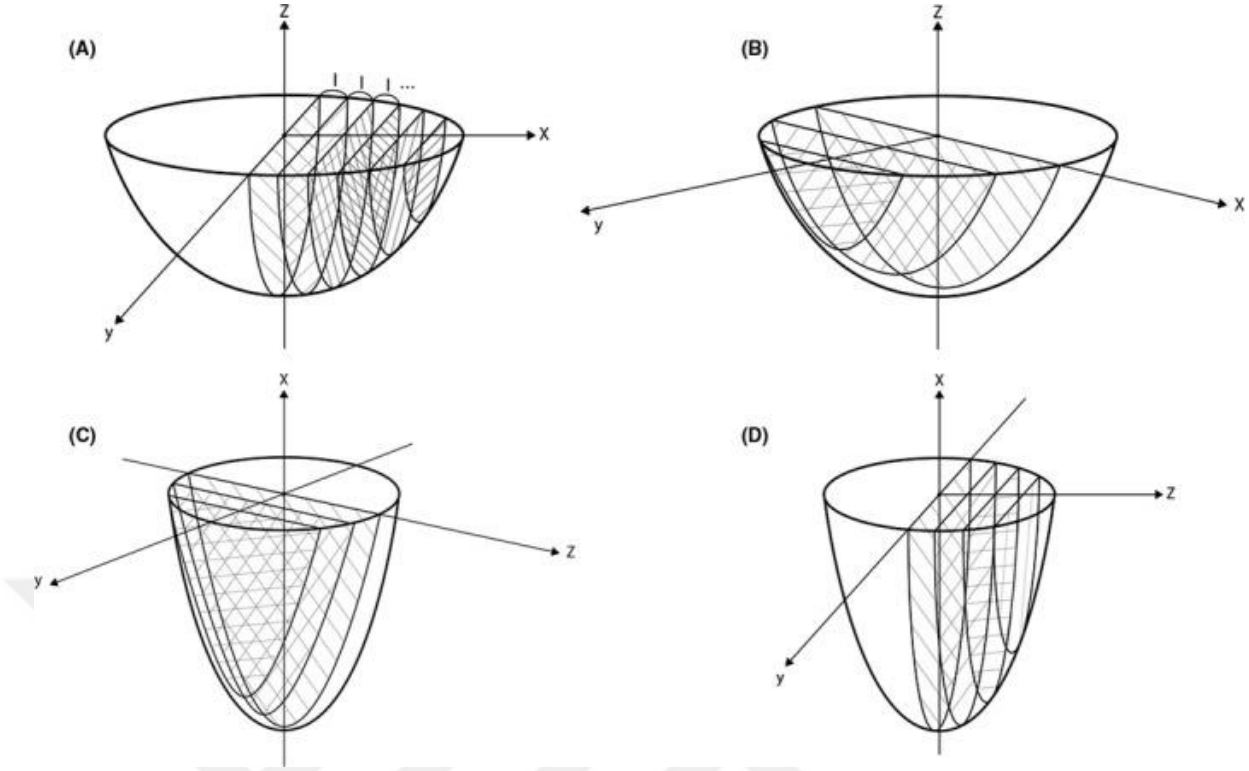
V; var, Y; yok, Grup 1;Klasik MD-TESE , Grup 2; 3D Longitudinal MD-TESE
[α] p<0.05 Ki kare testi

Grup 1'de yer alan 50 hastanın 21'inde (%42) sperm tespit edildi, ancak 29 hastada (%58) sperm bulunamadı. Diğer yandan, Grup 2'deki 50 hastanın 31'inde (%62) sperm bulunurken, 19 hastada (%38) sperm bulunamadı. Bu oranlar istatiksel olarak anlamlı bulunmuş olup p değeri <0.045 olarak bulunmuştur.

Her iki gruptaki hastalarda da postoperatif komplikasyonlar ve postoperatif ağrı izlenmemiştir. Bu sonuçlar, her iki cerrahi yöntemin de hasta açısından güvenli olduğunu ve komplikasyon riskinin düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum, cerrahi müdahalelerin iyi bir şekilde uygulandığını ve hastaların iyi bir postoperatif dönem geçirdiğini göstermektedir.

Grup 1'deki hastaların 32'sinin sağ testisine, 18'inin sol testisine operasyon yapılmıştır. Grup 2'deki hastaların ise 35'inin sağ testisine, 15'inin sol testisine operasyon yapılmıştır. Her iki grup arasında cerrahi taraf istatiksel olarak anlamlı bulunmamış olup p değeri <0.523 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya katılan hastalara infertilite süresi Grup 1 için medyan 5 yıl (aralık: 3-8 yıl) olarak belirlenmişken, Grup 2 için medyan 5 yıl (aralık: 4-8 yıl) olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda, iki grup arasında infertilite süresini olumlu yönde etkileyecek bir fark bulunmamıştır. P değeri 0.517 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3. Testisin 3D şematik çizimi.(A) tunika albuginea üzerinde uzunlamasına bir kesi ve parankimde enine dilimleme kesikleri, (B) tunica albuginea üzerinde uzunlamasına bir kesi ve parankimde sagital kesikler, (C) tunica albuginea ve sagital üzerinde enine bir kesi şematik gösterimleri parankimde insizyonlar ve (D) tunica albuginea'da enine insizyon ve parankimde koronal insizyonlar. Dilimlenmiş testis parankimi parçasının genişliği *l olarak kabul edildi.(54)*

5. TARTIŞMA

Günümüzde erkek infertilitesi nedeniyle artan hasta başvurularıyla birlikte, azospermi tanısı konulan hastalarda obstrüktif veya non-obstruktif azospermi ayrımının yapılması önemlidir. OA durumunda tedavi genellikle altta yatan etyolojiye odaklanırken, NOA durumunda yardımcı üreme teknikleri kullanılarak tedavi edilebilir. NOA olan hastalarda en yaygın kullanılan yardımcı üreme tekniği MD-TESE'dir(3,5,17). Bu teknik, en az komplikasyona sahip olup başarı şansı da en yüksektir. MD-TESE yöntemiyle sperm bulma oranı, cerrahın tecrübesine göre genellikle % 35 ile %75 arasında değişiklik gösterebilir (2, 47).

MD-TESE yönteminin başarı oranını belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda çeşitli etkenler incelenmiştir. Bu etkenler arasında hastaların yaşları, vücut kitle indeksleri, testis hacimleri, serum FSH, LH, Prolaktin, Estradiol, Testosteron, İnhibin B düzeyleri, Klinefelter Sendromu varlığı, AZF gen delesyonu, daha önce geçirilen skrotal cerrahi veya TESE işlemi hikayeleri, MD-TESE işleminin tek taraflı veya çift taraflı uygulanması gibi faktörler bulunmaktadır (75). Ancak, yapılan çalışmalarda tek bir etkenin TESE başarısını belirgin bir şekilde etkilediği sonucuna ulaşılamamıştır. Bu nedenle, MD-TESE başarısını etkileyen faktörlerin çoklu ve karmaşık olduğu söylenebilir.

Amer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MD-TESE yöntemiyle ilgili olarak unilateral (tek taraflı) ve bilateral (iki taraflı) uygulama konusunda tartışmalar olduğu belirtilmektedir. Çalışmada, sağ testis ile sol testis arasındaki histopatolojik farkın % 21.7 - 23 oranında olduğu ve aynı testisin üst lobu ile alt lobu arasındaki histopatolojik farkın ise % 6.6 olduğu bulunmuştur (76). Bu bulgular, MD-TESE yöntemi uygulanırken testislerin histopatolojik özelliklerinin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Kentaro Ichioka ve arkadaşları tarafından 2020 yılında tanımlanan üç boyutlu simülasyon ile yapılan 3D longitudinal MD-TESE yöntemi, klasik mikro TESE yönteminden farklı bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır (54). Bu yöntemde, testis transvers kesilmek yerine, longitudinal kesilerek daha büyük bir doku örneği elde

edilir ve daha fazla sperm hücresi bulunabilir. Yapılan çalışmalarda, postoperatif komplikasyonlar açısından bu yöntem ile klasik mikro TESE yöntemi arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte, 3D longitudinal MD-TESE yöntemi, daha fazla seminifer tübüle ulaşmayı sağlaması, ikinci cerrahi işlemlere ihtiyaç duyulmaması ve daha yüksek sperm bulma oranı sağlaması gibi avantajları nedeniyle klasik mikro TESE yönteminin bir alternatifi olarak kabul edilmeye başlanmıştır (54). MD-TESE ve ICSI, NOA'lı hastalar için altın standart tedavi olarak benimsenmiştir. MD-TESE'nin temel prensipleri arasında, seminifer tübüllerin, sperm üretimi olmayan tübüllere göre daha geniş ve daha parlak olması ve cerrahi mikroskopun kullanımının bu tübüllerin aranmasında faydalı olması yer almaktadır. 1999 yılında gerçekleştirilen bir araştırmada, MD-TESE tekniği için tunika albuginea'nın geniş bir kesitinin kullanılmasının önerildiği gösterilmiştir. Bu çalışma grubu ayrıca testis dokusunun daha derin bölgelerine yönelik araştırmaları ve dokunun yeterince keşfedilmediği durumlarda sperm elde etme etkinliğini olumsuz etkileyebileceğini belirtmiştir. Ramasamy ve arkadaşlarının 900 vakayı içeren bir çalışmasında ise MD-TESE ile başarılı sperm eldesi sağlanan hastaların % 65'inde başlangıçtaki geniş kesit çevresinde spermatozoa tespit edildiği, % 35'inde ise daha derin ve sistematik diseksiyon gerektiği bildirilmiştir (77-79).

MD-TESE cerrahi tekniği, orijinal tanımdan bu yana önemli değişikliklere maruz kalmamıştır. Tunika albugineada geniş bir açıklığın oluşturulması, testisin tamamen aranması için gereklidir. Testis parankimini tam olarak ortaya çıkarmak için en iyi yöntem hakkında net bir rapor bulunmamaktadır. Farklı tekniklerin kullanımı, farklı sonuçlara yol açabilir. Hekim deneyimi, hastanın özellikleri ve tercihler gibi faktörler, yöntem seçiminde dikkate alınmalıdır. Daha fazla araştırma ve çalışma gerekmektedir. Ayrıca, daha derin ve sistemli keşif için kullanılan insizyon yaklaşımı ve türleri hala tartışmalıdır. Kentaro Ichioka ve arkadaşları, MD-TESE cerrahi tekniğiyle ilgili konuları daha iyi anlamak için matematiksel 3D simülasyon modellerini kullanarak çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, testis parankimine yapılan kesilerin farklı düzlemlerini hesaplayarak kesik yüzey alanlarının toplamını değerlendirmişlerdir. Araştırmacıların mantığı, MD-TESE işlemi sırasında uygun tübüllerin bulunma olasılığının, kesik yüzey alanlarının toplamına bağlı olduğu

ve kesik yüzey alanının maksimize edilmesinin en yüksek sperm elde etme oranına yol açacağı yönündedir.

MD-TESE'nin matematiksel 3D simülasyon modelleri, yapılan güncellemelerin tunika albuginea üzerinde uzunlamasına bir kesi yapmanın ve ardından testis parankimi üzerinde enine dilimleme kesilerinin maksimum yüzey alanını sağladığını göstermektedir. Bu çalışmamızda bu güncellenmiş yöntemi yeni hastalara uygulayarak, sperm elde etme oranını iyileştirdiğimizi ve güvenli olduğunu doğruladık. Dünyada ilk olarak Japonya da ve Türkiye'de ise ilk defa kliniğimizde uygulanan bu yöntemin, MD-TESE'de uygun tübül bulma olasılığının parankimin kesik yüzey alanlarının toplamına bağlı olduğu fikrini desteklediğini göstermiş bulunmaktayız. Yeni 3D longitudinal MD-TESE yöntemi ile, tüm testisin neredeyse tüm seminifer tübüllerini sistemli bir şekilde değerlendirip, bu sayede, olgun spermatozoa içeren tübülleri bulamadığımız vakalar da dahil olmak üzere MD-TESE'nin sonuçlarını daha kesin bir şekilde değerlendirebiliyoruz. Bu yeni yöntem, MD-TESE'nin başarı oranını artırmaya yönelik umut verici bir adımdır.

MD-TESE için ilk insizyonun türü konusunda tartışmalar devam etmektedir, özellikle testis parankimine kan temini açısından longitudinal veya transvers insizyonların hangisinin daha uygun olduğu konusunda, Gümüş ve arkadaşları, bir hayvan modelinde yaptıkları çalışmada, TESE sırasında yapılan tunika insizyonlarının histolojik etkilerini incelediler ve longitudinal ve transvers insizyonlar arasında histopatolojik veya skorlama açısından anlamlı bir fark olmadığını buldular (80). Jarow'un daha önce yaptığı anatomik çalışmalar ise intratestiküler arterlerin genellikle orta kutupta epididimin altından testise girerek aşağı doğru alt kutba doğru ilerlediğini ve ardından testisin üst-ön kısmına doğru ekvatoryal bir şekilde ilerlediğini göstermiştir (81). Bu bilgiler doğrultusunda, yöntemimizde parankimin enine diseksiyonları künt diseksiyon şeklinde olmakta ve intratestiküler arterlerin seyrine paralel olarak yapılmakta ve kan akışını etkilememektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, testis parankimine kan temini sağlamak için kullanılan yöntemler arasında insizyon türünün önemli bir farklılık yaratmadığını göstermektedir.

MD-TESE'nin ameliyat sonrası komplikasyonlarına ilişkin geçmiş çalışmalar incelenmiştir (82-84). Birkaç karşılaştırmalı çalışma, cTESE ve MD-TESE arasında yapılmıştır ve MD-TESE'nin ameliyat sonrası serum testosteron düzeylerinde önemli bir azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir (85-87). Ancak geleneksel TESE sonrasında geçici testosteron düşüşü bildirilmiştir, MD-TESE ise daha az şiddetli bir düşüşe neden olmuştur (88,89). Yeni 3D longitudinal MD-TESE yöntemi, testis parankiminde daha fazla kesi gerektirse de, önceki MD-TESE yöntemiyle karşılaştırıldığında çıkarılan seminifer tübüllerin miktarı benzerdir. Sonuç olarak, çalışmamızda hiçbir hastada ameliyat sonrası androjen eksikliği semptomları gözlenmemiştir. Çalışmamız kısa vadeli etkileri göstermesine rağmen, yeni yöntemde testosteron üretimi üzerinde sınırlı etkilerin olacağını ve testis hasarı veya kaybının önemli bir risk oluşturmayacağı kanaatine varmaktayız.

Yapılan çalışmalar, tekrarlayan TESE ameliyatları sonrasında sperm bulma oranlarının genellikle azaldığını göstermektedir (90). Bu durum, testis dokusunda yapılan cerrahi işlemlerin, testis fonksiyonunu ve sperm üretimini olumsuz etkileyebileceği anlamına gelir. Her tekrarlayan ameliyat, testis dokusunda daha fazla hasara yol açabilir ve sperm üretimi üzerindeki etkisi azalabilir. Testis dokusunun tekrarlayan cerrahi müdahalelere yanıt verme kapasitesi sınırlıdır ve her ameliyat sonrasında geri dönüşümsüz hasar meydana gelebilir. Bu nedenle, MD-TESE gibi en etkili sperm elde etme yöntemlerinden birini kullanmak, tek bir cerrahi işlemde en yüksek sperm bulma şansını elde etmek için önemlidir. Tekrarlayan ameliyatlar yerine, uygun yöntemle yapılan tek bir ameliyatla en iyi sonucu elde etmek genellikle tercih edilen yaklaşımdır. Bununla birlikte, her vakada durum farklı olabilir ve tekrarlayan ameliyatlar bazen sperm elde etmek için gereklidir. Tedavi planlamasında, hastanın durumu, önceki cerrahi müdahalelerin sayısı ve başarısı, testis dokusunun durumu gibi faktörler dikkate alınmalıdır. 3D longitudinal MD-TESE yöntemi, tüm testisin neredeyse tüm seminifer tübüllerini sistemli bir şekilde aramayı mümkün kılarak MD-TESE sonuçlarının daha kesin bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Bu yöntemde, testis parankimine yapılan kesilerin farklı düzlemleri hesaplanarak kesi yüzey alanlarının toplamı maksimize edilir ve böylece uygun tübüllerin bulunma olasılığı artar. Bu yaklaşım, olgun spermatozoa içeren tübüllerin bulunamadığı vakalar

da dahil olmak üzere MD-TESE'nin sonuçlarını daha kesin bir şekilde değerlendirmeyi sağlar. Yüksek başarı oranıyla daha fazla seminifer tübüle erişilebilir ve sperm elde etme şansı artar. Bu durum, ikinci TESE ihtiyacını azaltabilir.

Çalışmaya 100 hasta katılmış olup, bu hastaların yarısına (50 kişi) klasik MD-TESE yöntemi , diğer yarısına da (50 kişi) 3D longitudinal MD-TESE yöntemi uygulanmıştır. klasik MD-TESE yöntemi yapılan hastaların 21'inde (%42) sperm bulunmuşken, 29'unda sperm bulunmamıştır. 3D longitudinal MD-TESE yöntemiyapılan hastaların %62'sinde (31 hasta) sperm bulunurken, 19 hasta (%38) ise sperm bulunmamıştır. Bu sonuçlara göre, 3D longitudinal mTESE yöntemi Grup 1'e kıyasla daha yüksek bir sperm bulma oranına sahip olduğu gözlenmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu fark, p değeri 0.045 olarak hesaplanmıştır.

MD-TESE yönteminin başarısını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır ve bu faktörler literatürde belirtilmiştir. Bunlardan biri testis histopatolojisi olarak belirtilebilir. İlk işlem sırasında testis histopatolojisi bilinmese bile, sonraki MD-TESE işlemlerinde, işlemin gerekliliği ve sonucu hakkında fikir yürütmek için testis histopatolojisinin önemi büyük olabilir (91).

Ayrıca, MD-TESE bir ekip çalışması gerektirir. MD-TESE başarısını etkileyebilecek diğer faktörler arasında cerrahi ve laboratuvar ekiplerinin uyumu, yeterli zamanın ayrılması, cerrahın ve embriyoloğun deneyimi, cerrahi teknik olarak çizilen insizyonun şekli, kullanılan mekanik ve enzimatik ayrıştırma teknikleri (örn. DNAaz ve kollagenaz tip 4 gibi), pentoksifilin gibi faktörler de bulunmaktadır. Çalışmamızda tüm işlemlerin aynı cerrahi ekip tarafından gerçekleştirilmesi, cerrahın bağımlı faktörlerin ortadan kalkmasını ve verilerin daha güvenilir olmasını sağlamıştır. Bu şekilde, cerrahi deneyiminin ve teknik becerilerin birleşimi, işlem sonuçlarını etkileyebilir ve başarıyı artırabilir. Ancak, yine de daha fazla araştırma ve çalışma gerekmektedir. MD-TESE başarısını etkileyen faktörleri daha iyi anlamak ve sonuçları daha sağlam bir şekilde değerlendirmek için daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmalar, cerrahi ekip, laboratuvar teknikleri, kullanılan ayrıştırma yöntemleri ve diğer faktörler arasındaki ilişkileri daha detaylı bir

şekilde inceleyerek, MD-TESE'nin başarı oranını artırmak için optimize edilmiş protokollerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Grup 1 ve Grup 2 arasında yaş, infertilite süresi, BMI, operasyon süresi, genetik anomali, postoperatif ağrı ve postoperatif komplikasyonlar gibi faktörler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması, her iki grubun benzer özelliklere sahip olduğunu gösterir. Bu durum, bu faktörlerin sperm bulma oranları üzerinde önemli bir etkisi olmadığını düşündürebilir.

Grup 1 ve Grup 2 arasında hastaların özgeçmişlerine göre değerlendirildiğinde, bazı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Grup 1'de sol testisin orşiopeksili, orşiektomili veya inmemiş olduğu hastalarda sperm bulunurken, bilateral orşiopeksili ve sağ testisin orşiopeksili hastalarda sperm bulunmamıştır. Grup 2'de ise sol varıkoselektomi hikayesi olan bir hastada sperm bulunmamıştır. Bu sonuçlar, bazı hastaların özgeçmişlerindeki durumların sperm bulma oranları üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Örneğin, orşiopeksi veya orşiektomi gibi testis üzerinde yapılan cerrahi müdahaleler, sperm üretimini etkileyebilir.

MD-TESE işlemi sonrasında hipogonadizm riski vardır. Çoklu testis biyopsileri ve işlemleri, Leyding hücre fonksiyonunu etkileyebilir ve buna bağlı olarak testosteron seviyelerinde düşmelere neden olabilir, bu da androjen eksikliği riskini artırabilir (92). MD-TESE işleminden sonra testosteron seviyelerinin ameliyat öncesi değerlere geri dönme oranı genellikle yüksektir (%80-93). Ancak, bu geri dönüş süreci 12 aya kadar sürebilir. Yani, testosteron seviyelerinin normale dönmesi zaman alabilir. Çalışmamızda her iki grup arasında testosteron seviyelerinde bir fark bulunmaması önemlidir. Bu da, yeni MD-TESE yönteminizin testosteron düzeylerini etkilemediğini düşündürebilir. Ancak, bu sonuçların daha uzun süreli takiplerle doğrulanması önemlidir. Sonuç olarak, MD-TESE işlemi sonrası her iki yöntemde de testosteron seviyelerinde düşme riski vardır, ancak bu durum genellikle geçicidir ve testosteron seviyeleri zamanla normale dönebilir. Yine de, her hasta için bireysel olarak değerlendirme yapılması ve düzenli takip edilmesi önemlidir.

MD-TESE işlemimizde her iki grup hastalarımızda önemli bir yara komplikasyonu gözlenmedi. Ameliyat sonrası komplikasyonları önlemek için, dikkatlice hemostaz sağlandı ve yara özenle kapatıldı.

Her iki gruptaki hastalarda postoperatif komplikasyonlar ve ağrı izlenmemesi önemli bir bulgudur. Bu sonuçlar, hem klasik mTESE hem de 3D longitudinal mTESE yöntemlerinin hasta açısından güvenli olduğunu ve komplikasyon riskinin düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum, cerrahi müdahalelerin başarılı bir şekilde uygulandığını ve hastaların postoperatif dönemlerini iyi geçirdiğini gösterir. Komplikasyonların olmaması ve ağrının minimal olması, cerrahi ekiplerin tecrübesi, işlem sırasındaki dikkatli yaklaşım ve hasta bakımının etkinliğiyle ilişkilendirilebilir. Bu sonuçlar, hastaların ameliyat sonrası dönemde daha az rahatsızlık yaşadığını ve iyileşme sürecinin daha kolay olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, her cerrahi işlemin risklerinin olduğunu unutmamak önemlidir. Her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve cerrahi seçenekler hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirilmelidir.

Sonuç olarak, hem klasik mTESE hem de 3D longitudinal mTESE yöntemleri, komplikasyon riskinin düşük olduğu ve hasta güvenliğinin sağlandığı güvenli cerrahi seçenekler olarak görülmekte olup 3D longitudinal mTESE yöntemi postop komplikasyon olarak klasik mTESE ye denk olması ama sperm bulma oranı yüksek olması sebebiyle daha üstün bir yöntem olduğu ve ilk TESE de bu yöntemin tercih edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

NOA tanısı konulan erkeklerde en uygun sperm elde etme yöntemi TESE'dir. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda hangi TESE yöntemi ile en iyi sonuçların elde edilebileceğine dair tartışmalar devam etmektedir. Başlangıçta TESE mikroskop kullanılmadan yapılmış ve düşük oranlarda sperm elde edilmiştir. 1999 yılında ilk kez mikroskop kullanılarak TESE yapılmış, sperm elde etme oranları iki katına çıkmış ve komplikasyon oranları azalmıştır. Daha sonraları MD-TESE standart hale gelmiş, ancak daha çok seminifer tübüle ulaşmak için tunika albugineaya yapılacak insizyon şekli tartışılmıştır. Bu amaçla en sık transvers insizyon olmak üzere, ekvatoryal insizyon, çoklu mini insizyonlar ve longitudinal insizyon kullanılmaya başlanmıştır.

2020 yılında Ichioka K ve ark. NOA'lı hastalarda longitutinal insizyon kullanılarak yapılan MD- TESE'de diğer insizyonlardan daha çok seminifer tübüle ulaşılabileceğini ve daha çok sperm elde edilebileceğini üç boyutlu simülasyon yöntemi ile gösterdiler.

Bu çalışmamızda, tartışma konusu olan insizyon şeklinin en etkili olanını tespit etmek için transvers insizyon ile longitudinal insizyonu her açıdan karşılaştırdık ve sonuçları aşağıda belirtilen şekilde elde ettik;

1. Longitudinal insizyon yöntemiyle yapılan MD-TESE, özellikle büyük testislerde testisin alt ve üst pollerine daha rahat bir şekilde ulaşmayı mümkün kılmaktadır ve bu açıdan transvers insizyondan üstündür.
2. Sperm elde etme oranları longitunial insizyonda transvers insizyona göre daha yüksektir (Çalışmamızda sperm elde etme oranı 3D longitudinal mTESE de % 62 olup, klasik mTESE de % 42 olarak bulunmuş olup bu istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur).
3. Komplikasyon oranları açısından iki yöntem arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
4. Operasyon süresi açısından, her iki yöntem arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak, bu bulgular ilk yapılacak MD-TESE işleminde rutin olarak longitudinal insizyon kullanılmasını önerme temelini oluşturmaktadır. 3D Longitudinal MD-TESE yöntemi, testisin her noktasına rahat bir şekilde ulaşabilmeyi sağladığından sperm elde etme olasılığını artırmaktadır. Ayrıca, komplikasyon oranları açısından da benzer sonuçlar elde edilmesi, bu yöntemin güvenli bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Göktolga Ü, Izetbegovic S, Rama A, Spahovic H, Göktaş C. The First Report from Bosnia and Herzegovina on Micro-tese Results in Azoospermic Patients. Medical Archives. 2015;69(3):196.
2. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Human reproduction. 1999;14(1):131-5.
3. Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, Bal N, Kuzgunbay B, Peskircioglu L, et al. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. Fertility and sterility. 2010;94(6):2157-60.
4. Ishikawa T. Surgical recovery of sperm in non-obstructive azoospermia. Asian journal of andrology. 2012;14(1):109.
5. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Tohda A, Miura H, Nishimura K, et al. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study. Human Reproduction. 2002;17(11):2924-9.
6. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel üroloji: Güneş Kitabevi; 1998.
7. Çayan S, Aşcı R, Erdemir F, Yaman Ö, Usta MF, Orhan İ. Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi.
8. Gardner LP, James LH. Color textbook of Histology, 2. edition. Editors: Gardner LP, James LH. Philadelphia, W.B Saunders Company, 2001;487-508.
9. Junqueira CL, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology, Text & Atlas, 11. edition . Editors: Luiz Carlos Junqueira, Jose Carneiro. Çeviri editörleri: Seyhun Solakoğlu, Yener Aytekin. Nobel Tıp Kitabevi, 2009;418-33.
10. Ovalle WK, Nahirney P. Netter's Essential Histology. 1st Edition. Editor: Ovalle WK. Çeviri editörleri: Muftuoglu S, Kaymaz F, Atilla P. Saunders Elsevier, 2009;377-98.
11. Kierszenbaum AL. Histology and Cell Biology. 1st Edition. Editor: Kierszenbaum AL. Missouri, Mosby, Inc., Çeviri editörü: Demir R. 2002;531-64.
12. Hardelin JP, Julliard AK, Moniot B, SoussiYanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, Ayer-Le Lievre C, Petit C.Anosmin-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis: implications for the developmental anomalies of X chromosome-linked Kallmann syndrome. Dev Dyn. 1999;215:26-44.
13. Fernald RD, White RB. Gonadotropin-releasing hormone genes: phylogeny, structure and functions. Front Neuroendocrinol. 1999;20:224-40.
14. Kaiser UB. Molecular mechanisms of the regulation of gonadotropin gene expression by gonadotropin-releasing hormone. Mol Cells. 1998;8:647-56

15. Vassalli A, Matzuk MM, Gardner HA, Lee KF, Jaenisch R. Activin/inhibin beta B subunit gene disruption leads to defects in eyelid development and female reproduction. Genes Dev. 1994;8:414-27

16. Ying SY. Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. Endocr Rev 1988;9:267-93.

17. Çayan S. Erkek İnfertilitesi Değerlendirme, Medikal ve Cerrahi Tedaviler.

18. Çayan S, Aşcı R, Erdemir F, Yaman Ö, Usta MF, Orhan İ. Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi.

19. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. European urology. 2012;62(2):324-32.

20. Matzuk MM, Lamb DJ. Genetic dissection of mammalian fertility pathways. Nature Medicine. 2002;8(10s):S33-S40.

21. Duca Y, Di Cataldo A, Russo G, Cannata E, Burgio G, Compagnone M, et al. Testicular Function of Childhood Cancer Survivors: Who Is Worse? Journal of Clinical Medicine. 2019;8(12):2204.

22. Ertaş K, Eroğlu Ö, Yüksel S. Azospermik ve oligospermik hastaların spermiyogram parametrelerine göre sınıflandırılması. Journal of Health Sciences and Medicine.1(4):85-93.

23. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology. 2007;70(3):532-8.

24. Kolettis PN, Sabanegh ES. Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. The Journal of urology. 2001;166(1):178-80.

25. Bojesen A, Juul S, Birkebæk NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(4):1254-60.

26. Bastida MG, Rey RA, Bergadá I, Bedecarrás P, Andreone L, Del Rey G, et al. Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. Clinical endocrinology. 2007;67(6):863-70.

27. Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. Urologic Clinics. 2014;41(1):195-204.

28. Zhang F, Lu C, Li Z, Xie P, Xia Y, Zhu X, et al. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. Journal of medical genetics. 2007;44(7):437-44.

29. Simoni M, Tüttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Münster experience. Reproductive biomedicine online. 2008;16(2):289-303.

30. Brandt, J.S., et al. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. Prenat Diagn, 2019. 39: 81.

31. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.

32. Raman JD, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. The Journal of urology. 2003;170(4):1287-90.

33. WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth edition. 2021. 1523. WHO, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th edn. 2010.

34. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. Clinics. 2011;66(4):691-700.

35. Esteves, S.C., *et al.* Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. Nat Rev Urol, 2018. 15: 535.

36. Willott GM. Frequency of azoospermia. Forensic Sci Int. 1982;20:9–10.

37. Schlegel PN, Li PS. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoopsermia. VIDEO. Human Reproduction Update. 1998;4(4):439-.

38. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. Human Reproduction. 1995;10(6):1457-60.

39. Tsirigotis M, Bennett V, Nicholson N, et al. Experience with subzonal insemination (SUZI) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) on unfertilized aged human oocytes. J Assist Reprod Genet. 1994;11:389–94.

40. Shrivastav P, Nadkarni P, Wensvoort S, Craft I. Andrology: percutaneous epididymal sperm aspiration for obstructive azoospermia. Human reproduction. 1994;9(11):2058-61.

41. Belker AM, Sherıns RJ, Dennıson-Lagos L, Thorsell LP, Schulman JD. Percutaneous testicular sperm aspiration: a convenient and effective office procedure to retrieve sperm for in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. The Journal of urology. 1998;160(6):2058-62.

42. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Fertility and sterility. 2015;104(5):1099-103. e3.

43. Ostad M, Liotta D, Ye Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia: results of a multibiopsy approach with optimized tissue dispersion. Urology. 1998;52(4):692-6.

44. Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, et al. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. J In Vitro Fert Embryo Transf. 1985;2:119-22.

45. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. International braz j urol. 2011;37(5):570-83.

46. Kadıoğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, et al. Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi. Kendirci M, Miroğlu C Varikosel patofizyolojisi İstanbul: Türk Androloji Derneği Yayınları. 2004:427-46.

47. Schlegel PN, editor Nonobstructive azoospermia: a revolutionary surgical approach and results. Seminars in reproductive medicine; 2009: © Thieme Medical Publishers.

48. Tezer M, Küçükdurmaz F, Kadıoğlu A. Mikro-TESE. Türkiye Klinikleri. J Urolojispecial topics. 2008;1:91-7.

49. Kızılay F, Semerci B, Şimşir A, Kalemci S, Altay B. Analysis of factors affecting repeat microdissection testicular sperm extraction outcomes in infertile men. Turkish Journal of Urology. 2019;45(Suppl 1):S1.

50. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Outcome of first and repeated testicular sperm extraction and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia. Human Reproduction. 2002;17(9):2356-61.

51. Fietz D, Pilatz A, Diemer T, Wagenlehner F, Bergmann M, Schuppe H-C. Excessive unilateral proliferation of spermatogonia in a patient with non-obstructive azoospermia–adverse effect of clomiphene citrate pre-treatment? Basic and Clinical Andrology. 2020;30(1):1-11.

52. Kadıoğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, et al. Erkek reprodüktif sistem hastalıkları ve tedavisi. 2004; 184-191. Türk Androloji Derneği.

53. Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. Urology. 2005;65(6):1190-4.

54. Ichioka K, Matsui Y, Terada N, Negoro H, Goto T, Ogawa O. Three-dimensional simulation analysis of microdissection testicular sperm extraction for patients with non-obstructive azoospermia. Andrology. 2020.

55. Etafy M, Gudeloglu A, Brahmbhatt JV, Parekattil SJ. Review of the role of robotic surgery in male infertility. Arab journal of urology. 2018;16(1):148-56.

56. Park Y, Lee S, Lim C, Choi H, An J, Park C, et al. Paternal age as an independent factor does not affect embryo quality and pregnancy outcomes of testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection in azoospermia. Andrologia. 2018;50(2):e12864.

57. Pavan-Jukic D, Stubljar D, Jukic T, Starc A. Predictive factors for sperm retrieval from males with azoospermia who are eligible for testicular sperm extraction (TESE). Systems Biology in Reproductive Medicine. 2020;66(1):70-5.

58. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb A, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. Human reproduction update. 2013;19(3):221-31.

59. Ramasamy R, Bryson C, Reifsnyder JE, Neri Q, Palermo GD, Schlegel PN. Overweight men with nonobstructive azoospermia have worse pregnancy outcomes after microdissection testicular sperm extraction. Fertility and sterility. 2013;99(2):372-6.

60. Shrem G, Brudner Y, Atzmon Y, Michaeli M, Ellenbogen A, Shalom-Paz E. The influence of obesity, smoking, and serum follicular stimulating hormone in azoospermic patients on testicular sperm extraction-intra cytoplasmic sperm injection outcomes: A retrospective cohort study. Medicine. 2019;98(4).

61. Pavan-Jukic D, Starc A, Stubljar D, Jukic T. Obesity with High Body Mass Index Does Not Influence Sperm Retrieval in Males with Azoospermia. Medical Science Monitor. 2020;26.

62. Brugo-Olmedo S, De Vincentiis S, Calamera JC, Urrutia F, Nodar F, Acosta AbA. Serum inhibin B may be a reliable marker of the presence of testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia. Fertility and sterility. 2001;76(6):1124-9.

63. Bernie AM, Ramasamy R, Schlegel PN. Predictive factors of successful microdissection testicular sperm extraction. Basic and clinical andrology. 2013;23(1):1-7.

64. Huang X, Quan B, Yan L-y, Zhang Q-f, Li G, Jie Q. Combination of serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels can not improve the diagnostic accuracy on testicular sperm extraction outcomes in Chinese non-obstructive azoospermic men. Chinese Medical Journal. 2012;125(16):2885-9.

65. Vernaeve V, Tournaye H, Schiettecatte J, Verheyen G, Steirteghem AV, Devroey P. Serum inhibin B cannot predict testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia. Human Reproduction. 2002;17(4):971-6.

66. Meachem S, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. European journal of endocrinology. 2001;145(5):561-71.

67. Althakafi SA, Mustafa OM, Seyam RM, Al-Hathal N, Kattan S. Serum testosterone levels and other determinants of sperm retrieval in microdissection testicular sperm extraction. Translational andrology and urology. 2017;6(2):282.

68. Mehmood S, Aldaweesh S, Junejo NN, Altaweel WM, Kattan SA, Alhathal N. Microdissection testicular sperm extraction: Overall results and impact of preoperative testosterone level on sperm retrieval rate in patients with nonobstructive azoospermia. Urology Annals. 2019;11(3):287.

69. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takao T, Fujita K, Koga M, et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. The Journal of urology. 2004;172(5):1944-7.

70. Mitchell V, Robin G, Boitrelle F, Massart P, Marchetti C, Marcelli F, et al. Correlation between testicular sperm extraction outcomes and clinical, endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum FSH levels. International journal of andrology. 2011;34(4pt1):299-305.

71. Ramasamy R, Padilla WO, Osterberg EC, Srivastava A, Reifsnyder JE, Niederberger C, et al. A comparison of models for predicting sperm retrieval before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. The Journal of urology. 2013;189(2):638-42.

72. Inci K, Gunay LM. The role of varicocele treatment in the management of non-obstructive azoospermia. Clinics. 2013;68:89-98.

73. Mehta A, Goldstein M. Varicocele repair for nonobstructive azoospermia. Current opinion in urology. 2012;22(6):507-12.

74. Haimov-Kochman R, Prus D, Farchat M, Bdolah Y, Hurwitz A. Reproductive outcome of men with azoospermia due to cryptorchidism using assisted techniques. International journal of andrology. 2010;33(1):e139-e43

75. Levin HS. Testicular biopsy in the study of male infertility: its current usefulness, histologic techniques, and prospects for the future. Human Pathology. 1979;10(5):569-84.

76. Amer M, Haggar SE, Moustafa T, El-Naser TA, Zohdy W. Testicular sperm extraction: impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition. Human Reproduction. 1999;14(12):3030-4.

77. Shlegel PN. Testiküler sperm ekstraksiyonu: mikrodiseksiyon, minimum doku eksizyonu ile sperm verimini artırır . Uğultu _ 1999; 14 :131-135.

78. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J ve ark. IVF'nin kırk yılı . *Fertil Steril* . 2018; 110 (185–324):e185.

79. Ramasamy R, Reifsnyder JE, Husseini J, Eid PA, Bryson C, Schlegel PN. Nonobstrüktif azospermili erkeklerde mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu sırasında spermin lokalizasyonu . *J Urol* . 2013; 189 :643-646.

80. Gümüş BH, Ateşçi YZ, Üçer O, et al. Testiküler sperm elde etme yöntemi: kesi yerinin histolojik etkileri . *Arch Androl* . 2007; 53 :33-35.

81. Jarow JP. İntratestiküler arter anatomisi . *Androl* . 1990; 11 :255-259.

82. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Non-obstrüktif azospermide mikrocerrahi ve geleneksel testiküler sperm ekstraksiyonu arasındaki prospektif karşılaştırmalı çalışma: seri ultrason muayeneleriyle takip . *Uğultu* _ 2000; 15 :653-656.

83. Bobjer J, Naumovska M, Giwercman YL, Giwercman A. Non-obstrüktif azoospermisi olan infertil erkeklerde yüksek androjen eksikliği prevalansı ve anormal lipid profili . *İç J Androl* . 2012; 35 :688-694.

84. Everaert K, De Croo I, Kerckhaert W, et al. Obstrüktif olmayan azospermili hastalarda mikro-cerrahi testiküler sperm ekstraksiyonunun androjen durumu üzerindeki uzun vadeli etkileri . *BMC Urol* . 2006; 6 :9.

85. Komori K, Tsujimura A, Miura H ve ark. Konvansiyonel veya mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonundan sonra obstrüktif olmayan azospermili hastalarda serum testosteron ve antisperm antikorlarının seri takip çalışması . *İç J Androl* . 2004; 27 :32-36.

86. Okada H, Shirakawa T, Ishikawa T, Goda K, Fujisawa M, Kamidono S. Mozaik olmayan Klinefelter sendromlu hastalarda intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu için testiküler sperm ekstraksiyonundan sonra serum testosteron seviyeleri . *Fertil Steril* . 2004; 82 :237-238.

87. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, et al. Konvansiyonel çoklu veya mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu: karşılaştırmalı bir çalışma . *Uğultu* _ 2002; 17 :2924-2929.

88. Takada S, Tsujimura A, Ueda T ve ark. Mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonundan sonra obstrüktif olmayan azoospemili hastalarda androjen düşüşü . *üroloji* _ 2008; 72 :114-118.

89. Ishikawa T, Yamaguchi K, Chiba K, Takenaka A, Fujisawa M. Mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonundan sonra nonobstrüktif azospermili hastalarda serum hormonları . *J Urol* . 2009; 182 :1495-1499.

90. Hussein A. Evaluation of diagnostic testis biopsy and the repetition of testicular sperm extraction surgeries in infertility patients. Fertility and sterility. 2013;100(1):88-93.

91. Tournaye H, Liu J, Nagy P, Camus M, Goossens A, Silber S, et al. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. Human Reproduction. 1996;11(1):127-32.

92. Comhaire F. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. European urology. 2000;38(6):655-62.