T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

NON-OBSTRUKTİF AZOSPERMİLİ HASTALARDA TEK TARAFLI VE İKİ TARAFLI MİKRODİSEKSİYON TESTİKÜLER SPERM EKSTRAKSİYONU(MD-TESE)' NUN SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Adem UTLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fatih ÖZKAYA

ERZURUM-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
RESİMLER DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Erkek Üreme Sistemi 2
2.1.1. Penis 3
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
2.2. Erkek İnfertilitesi 5
2.2.1. Hikaye (Öykü) 6
2.2.2. Fizik Muayene 7
2.2.3. Laboratuvar Bulgular 8
2.2.3.2. Hormonal Değerlendirme 9
2.2.3.3. Genetik Testler 9
2.2.3.3.1. Klinefelter Sendromu(47 XXY) 9
2.2.3.3.2. Y Kromozom Mikrodelesyonları 10
2.2.3.3.3. CFTR (Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör) Geni 10
2.3. Testis Biyopsisinin Değerlendirilmesi 11
2.4. Azopsermili Hastaya Yaklaşım 11

2.5. Sperm Elde Etmek İçin Kullanılan Yöntemler 13
2.5.1. PESA (Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu) 13
2.5.2. TESA (Testiküler Sperm Aspirasyonu) 14
2.5.3. cTESE (Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu) 14
2.5.4. MESA (Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu) 14
2.5.5. MD-TESE (Mikrodiseksiyon Testiküler Sperm Ekstraksiyonu) 15
2.6. MD-TESE' de Sperm Elde Etmeyi Etkileyen Faktörler 17
2.6.1. Yaş, Kilo ve Çevresel faktörler 17
2.6.2. FSH 18
2.6.3. İnhibin B 18
2.6.4. LH-Prolaktin-Estrodiol-Testosteron 19
2.6.5. Testis Volümü 19
2.6.6. Genetik 19
2.6.7. Klinefelter Sendromu (KS) 20
2.6.8. Varikosel 20
2.6.9. Kriptorşidizm (İnmemiş Testis) 20
2.6.10. Histopatoloji 21
3. MATERYAL VE METHOD 22
4. CERRAHİ YÖNTEM 24
5. BULGULAR 27
6. TARTIŞMA 32
7. SONUÇ 39
8. KAYNAKLAR 40
EKLER 52
EK 1. Etik Kurul Onayı 52

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Erkek infertilitesinin etyolojisi ve dağılımı % 6
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü(WHO) 2010 kriterlerine göre semen analiz bulguları 8
Tablo 3. Sperm Elde Etmek İçin Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması 17
Tablo 4. Histolojiye göre NOA'de Sperm Elde Etme Yüzdeleri(%) 21
Tablo 5. Yaş, testis volüm ve operasyon süresi istatistik analizi 28
Tablo 6. Hormonal değerlerin istatistik analizi 29
Tablo 7. Grup 1 deki hastaların hormonal değerleri ile sperm varlığı/yokluğu arasındaki ilişki 29
Tablo 8. Grup 2 deki hastaların hormonal değerleri ile sperm varlığı/yokluğu arasındaki ilişki 30
Tablo 9. Sperm varlığı/yokluğunun istatistiksel analizi 30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Erkek Üreme Sistemi Anatomisi 2
Şekil 2. Sperm Elde Etme Yöntemleri 13
Şekil 3. Mikrodisseksiyon TESE Mikroskopik Görüntüleri 15

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Prader orşidometrisi.....23
Resim 2. MD-TESE İşleminin Aşamaları 25

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

OA : Obstruktif azospermi

NOA : Non obstruktif azospermi

MD-TESE : Mikrodiseksiyon Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

CTESE : Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

DNA : Deoksiribonükleik asit

IVF : İn Vitro Fertilizasyon

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

FSH : Folikül Stimüle edici Hormon

LH : Luteinizan Hormon

T : Testosteron

E2 : Estradiol

PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SCO : Sertoli Cell Only

EAU : Avrupa Üroloji Derneği

CFTR : Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör

KF : Kistik Fibrozis

KBVDY : Konjenital Bilateral Vas Deferens Yokluğu

PESA : Perkütan epididimal sperm aspirasyonu

TESA : Testiküler Sperm Aspirasyonu

MESA : Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut kitle indeksi

GnRH : Gonadotropin Relasing Hormon

KS : Klinefelter Sendromu

PRL : Prolaktin**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

OA : Obstruktif azospermi

NOA : Non obstruktif azospermi

MD-TESE: Mikrodiseksiyon Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

CTESE : Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

DNA : Deoksiribonükleik asit

IVF **:** İn Vitro Fertilizasyon

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü

FSH **:** Folikül Stimüle edici Hormon

LH **:** Luteinizan Hormon

T **:** Testosteron

E2 **:** Estradiol

PCR **:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SCO **:** Sertoli Cell Only

EAU **:** Avrupa Üroloji Derneği

CFTR **:** Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör

KF **:** Kistik Fibrozis

KBVDY **:** Konjenital Bilateral Vas Deferens Yokluğu

PESA **:** Perkütan epididimal sperm aspirasyonu

TESA **:** Testiküler Sperm Aspirasyonu

MESA **:** Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu

USG **:** Ultrasonografi

VKİ **:** Vücut kitle indeksi

GnRH **:** Gonadotropin Relasing Hormon

KS **:** Klinefelter Sendromu

PRL **:** Prolaktin

TEŞEKKÜR

Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi 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. Yılmaz AKSOY başta olmak üzere değerli hocalarım, Prof. Dr. Özkan POLAT, Prof. Dr. İsa ÖZBEY, Prof. Dr. Turgut YAPANOĞLU ve Prof. Dr. Şenol ADANUR' a;

Tezimin konusunun belirlenmesinden itibaren tez yazım süresince her aşamada desteğini, bilgisini, deneyimini benimle paylaşan, her türlü konuda yardımını yanımda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Fatih ÖZKAYA'ya;

Emekliliği nedeniyle asistanlık dönemimin ortasında aramızdan ayrılan kıymetli hocam Prof. Dr. Azam Demirel'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 aileme,

İyi günümde kötü günümde, gece gündüz her zaman desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim en büyük destekçim ve değerlim sevgili eşim Sibel ve hayatımıza anlam ve değer katan biricik oğlumuz İlteriş Kerem'e,

Sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Adem UTLU

ÖZET

Non-obstruktif Azospermili Hastalarda Tek Taraflı ve İki Taraflı Mikrodiseksiyon Testiküler Sperm Ekstraksiyonu(MD-TESE)'nun Sonuçlarının Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizdeki NOA'li olgularda mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (MD-TESE) endikasyonu konulan hastalarda tek taraflı ve çift taraflı MD-TESE'nin sonuçlarının karşılaştırılmasını amaçladık.

Materyol-method: Çalışmamıza 01.01.2019 ile 01.01.2020 Tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Arastırma Hastanesi Tüp Bebek Merkezine yardımcı üreme teknikleri için başvuru yapan NOA saptanan toplam 84 hasta dahil edildi. Hastalar tek taraflı ve çift taraflı MD-TESE yapılmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çift taraflı MD-TESE yapılanlar Grup 1 ve tek taraflı MD-TESE yapılanlar Grup 2 olarak belirlendi. Semen analizi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre değerlendirildi. Hastalar, semen analizi, serum hormonal değerler (serum T, FSH, LH, Estradiol, İnhibin B, Prolaktin), karyotip analizi ve Y kromozomu mikrodelesyonları, operasyonel veriler açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 84 hasta dahil edildi. Grup 1'de 41 (%48.8), Grup 2 (%52.2)'de 43 hasta mevcuttu. Grup 1'deki (n=41) hastalarımızın 18'inde (%43.9) sperm her iki testiste bulunamazken, 20'sinde (%48.8) ise her iki testiste de sperm bulunmuştur. Buna karşılık sadece 3'ünde (%7.3) bir testiste sperm bulunamazken karşı testiste sperm bulunmuştur. Grup 1 hastalarımızdan toplam 23 hastamızda (%56.1) sperm bulunmuştur. Grup 2'deki (n=43) hastalarımızdan ise 17'sinde (%39.5) sperm bulunamazken, 26'sında (%60.5) ise sperm bulunmuştur.

Grup 1 ve Grup 2'deki hastalarımızın serum FSH, LH, Testosteron, İnhibin B düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken Grup 1'deki hastalarımız arasından sperm bulunanlarda serum İnhibin B düzeyi anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Grup 1'deki hastalarımızın operasyon süreleri ortalama 40 dk. iken Grup2'de 56 dk. olarak tespit edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: MD-TESE operasyonu kimi kaynaklarda bilateral olarak yapılması önerilmiş olup buna göre, eğer bir testiste sperm bulunamaz ise karşı testise geçilerek o testise de aynı işlemin yapılması önerilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda ise bu işlemin tek taraflı yapılması önerilmektedir. TESE'nin invaziv bir işlem olması ve postop ağrı, hematom, enfeksiyon gelişebileceği ve işlem süresi uzadıkça bu komplikasyonların gelişme ihtimalinin artabileceği unutulmamalıdır. Literatürde bakıldığında bilateral MD-TESE başarı oranları %35-75 iken tek taraflı yapılan MD-TESE işleminde ise başarı oranı %60-70 arasında olup aralarında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Çalışmamızda tek taraflı yapılan MD-TESE başarı oranı %60.5 iken bilateral MD-TESE başarı oranı ise %56.1 olarak değerlendirildi. Yapılan toplam 41 bilateral MD-TESE işlemlerinden ise sadece 3'ünde(%7.3) bir testiste sperm bulunamayıp karşı testiste sperm bulunmuştur. Bu bulgular tek taraflı TESE işleminin yapılabilecek olan re-operasyonlar, ek tedaviler ve operasyonun doğuracağı ek riskler için daha avantajlı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: MD-TESE, Bilateral MD-TESE, Non-obstruktif azospermi, İnhibin B

ABSTRACT

Comparison of the Results of Unilateral and Bilateral Microdissection Testicular Sperm Extraction (MD-TESE) in Patients With Non-Obstructive Azoospermia

Purbose: In this study, we aimed to compare the results of unilateral and bilateral MD-TESE in patients with NOA in our clinic who were indicated for microdissection testicular sperm extraction (MD-TESE).

Material-method: A total of 84 patients with NOA who applied to Atatürk University Research Hospital IVF Center for assisted reproductive techniques between 01.01.2019 and 01.01.2020 were included in our study. The patients were divided into 2 groups as unilateral and bilateral MD-TESE. Those who underwent bilateral MD-TESE were determined as Group 1 and those who underwent unilateral MD-TESE were determined as Group 2. Semen analysis was evaluated according to the World Health Organization (WHO) criteria. The patients were evaluated for semen analysis, serum hormonal values (serum T, FSH, LH, Estradiol, Inhibin B, Prolactin), karyotype analysis and Y chromosome microdeletions, operational data.

Results: 84 patients were included in the study. There were 41 (48.8%) patients in Group 1 and 43 patients in Group 2 (52.2%). While 18 (43.9%) of our patients in Group 1 (n=41) could not find sperm in both testicles, sperm were found in both testicles in 20 (48.8%) patients. On the other hand, only 3 (7.3%) of them did not have sperm in one testis, while sperm were found in the opposite testis. Sperm were found in 23 (56.1%) of our group 1 patients. While no sperm could be found in 17 (39.5%) of our patients in Group 2 (n=43), sperm were found in 26 (60.5%).

While there was no statistically significant difference between serum FSH, LH, Testosterone, and Inhibin B levels of our patients in Group 1 and Group 2, serum Inhibin B levels were significantly higher in patients in Group 1 with sperm. The average operation time of our patients in Group 1 is 40 minutes. while in Group2 56 min. was detected.

Discussion and Result: In some sources, MD-TESE operation has been recommended to be performed bilaterally, and accordingly, if sperm cannot be found in a testis, it is recommended to pass to the opposite testis and perform the same procedure in that testis. However, in some studies, it is recommended that this procedure be performed unilaterally. It should be kept in mind that TESE is an invasive procedure and that postoperative pain, hematoma, and infection may develop, and the likelihood of these complications may increase as the duration of the procedure is prolonged. In the literature, the success rate of bilateral MD-TESE is 35-75%, while the success rate of unilateral MD-TESE is between 60-70% and there is no significant difference between them. In our study, the success rate of unilateral MD-TESE was 60.5%, while the success rate of bilateral MD-TESE was 56.1%. Of the 41 bilateral MD-TESE procedures performed, only 3 (7.3%) did not find sperm in one testis and sperm were found in the opposite testis. These findings suggest that unilateral TESE is more advantageous for re-operations, additional treatments and additional risks of the operation.

Keywords: MD-TESE, Non-obstruktif azospermi, Bilateral MD-TESE, İnhibin B

1. GİRİŞ VE AMAÇ

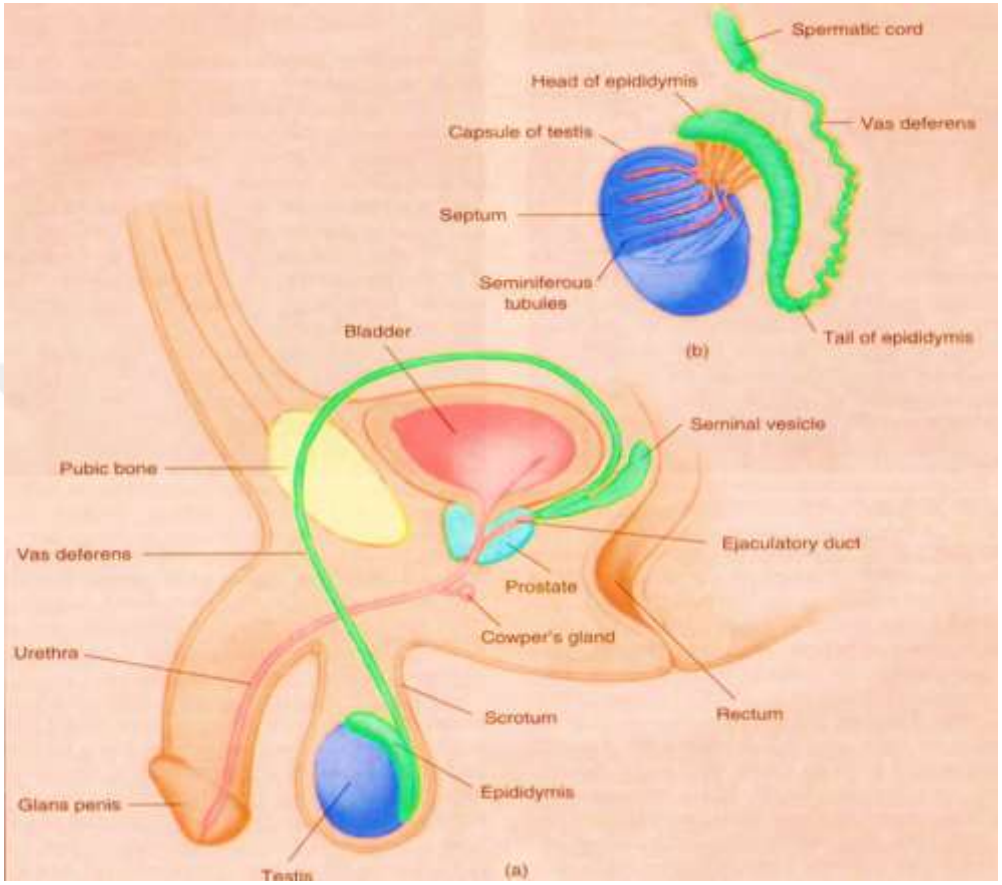
Erkek infertilitesi, fertil bir kadın partner varlığında, normal vajinal yoldan korunmasız cinsel ilişkiye (koitus) rağmen, 12 ay içerisinde gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır. En az iki semen analiz örneğinde mikroskopik olarak ejekülatta hiç spermatozoa görülmemesi durumuna ise azospermi denir. Azospermi erkek infertilitesinin etiyolojisinde %10-15 oranında rol oynamakla beraber normal popülasyonun ise %1 inde görülmektedir(1). Azospermi; obstrüktif azospremi (OA) ve obstrüktif olmayan azospermi (NOA) olarak iki alt grupta incelenir.

Azospermili hastalarda sperm bulmak için son 20 yılda birçok teknik geliştirilmiş olsa da günümüzde en çok tercih edilen teknik olarak mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (MD-TESE) yöntemi kullanılmaktadır. MD-TESE ilk defa 1999 yılında Shlegel ve Li tarafından uygulanmıştır(2). Konvansiyonel TESE (cTESE) ile sperm bulunma oranı %45'lerde iken MD-TESE ile bu oran %63'lere kadar çıkmıştır(2). Aynı şekilde peroperatif ve postoperatif komplikasyonların en az görüldüğü yöntem olarak da MD-TESE tekniği ön plana çıkmaktadır(3-5).

Çalışmamızda, kliniğimizdeki NOA olgularında mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (MD-TESE) endikasyonu konulan hastalarda tek taraflı ve çift taraflı MD-TESE' nin sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erkek Üreme Sistemi



Şekil 1. Erkek Üreme Sistemi Anatomisi

Erkek üreme sistemi iç ve dış genital organlar olmak üzere 2 alt grupta incelenmektedir.

Dış gentilal yapılar: penis ve skrotum

İç genital yapılar: Testis, Epididim, Funikulus spermatikus, Vaz deferens, Seminal bez, Glandula prostatika, Glandula bulboüretralis

2.1.1. Penis

Penis istirahat halinde normal uzunluğu 8-10 cm ve 3 cm çapında iken ereksiyon durumunda ortalama büyüklüğü 14-15 cm ve 4-5 cm çapa ulaşabilen erkek dış genital organıdır. Korpus penis ve radiks penis olmak üzere 2 bölüme ayrılır. Radix penis perinede bulunan sabit kısımdır ve bulbus ile crus penis olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Bulbus penis üretranın geçtiği korpus cavernosumun kalınlaşmış kısmıdır. Crus penis ise bir çift erektil yapıdan oluşur. Corpus spongiozum distalde genişleyerek glans penisi oluşturur. Penis derisi kıl ve glanduler yapılar içermeyip oldukça elastik ve oldukça az miktarda yağ içermektedir. İnterna iliak arterin dallarından olan internal pudental arterden beslenir. Ana penil arter kavernöz arter, bulboüretral arter, dorsal penil arter olmak üzere 3 dala ayrılır. Penil dorsal ven ise penisin tabanından çok sayıda venin bir araya gelmesiyle oluşur.

2.1.2. Skrotum

Torba şeklinde olup içinde testis, epididim, kıl folükülleri, sebase ve ter bezlerinden zengin yağdan fakir olan bir yapıdadır. Skrotumun tabakaları dıştan içe doğru olarak deri, tunika dartos, spermatica eksternal fasia (eksternal oblik fasia), cramasterik fasia (internal oblik fasia), spermatica internal fasia (transvers faisa) ve tunica vajinalis (testisin pariyetal yaprağı) olarak sıralanır.

2.1.3. Testis

Spermatik kort (funikulus spermatikus) ile skrotum içine asılı olup, ortalama 15-25 ml hacminde 4 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında bir çift organdır. Sol testis sağ testise oranla yaklaşık 1 cm daha aşağıda bulunur(6). Dıştan içe doğru tunica vajınalis, tunica albuginea ve tunica vaskuloza olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Tunica vajınalisin visseral ve pariyetal olmak üzere 2 yaprağı olup bunlar arasında potansiyel bir boşluk içinde az miktarda seröz bir sıvı bulunur. Tunica albuginea içinde ise düz kas hücreleri olup kontraksiyonlar ile kan akımını düzenleyip aynı zamanda testiküler sekresyonun testisin dışına doğru ilerlemesini sağlar. Elastik özelliği olan bu tabaka testis arka tarafında vertikal bir bölme oluşturarak mediastinum

testis adını alır. Mediastinum testisten uzantılar çıkar ve testisi koni şeklinde bölümlere böler (lubuli testis). Burada yer alan testis parankiminde seminifer tübül adı verilen kıvrımlı kanalcıklar bulunur. Bu kanallar ilerleyerek düzleşir ve diğer bölümlerden gelen kanallarla birleşerek rete testis adını alır ve birleşmeler devam ederek eferent kanal ile epididime açılır. Tunica vaskuloza ise testisin damar ağından oluşur. Testisin ana arteri, abdominal aortada renal arterin hemen altından çıkan testiküler arterdir. Yapılan çalışmalarda %56 tek, %31 iki ve %13 üç veya daha fazla arter olduğu belirlenmiştir. Testisin venöz drenajı ise spermatik ven olarak sağda vena kava inferiora, solda ise renal vene dökülür(6, 7). Testisin venleri ile arterleri yoğun bir venöz anastomoz oluşturarak plexus pampiniformisi oluştururlar. Bu sayede ısı alışverişi ile normal ısıdan 2-4 derece daha düşük olması sağlanır.(8). Testisin lenfatik akımı ise direkt paraaortik lenf nodlarına ulaşır.

2.1.4. Epididim

Testisin arka dış tarafında bulunan ve testisin üst ucundan alt ucuna doğru uzanım gösteren kıvrımlı bir yapıdır. Baş (kaput), gövde (korpus) ve kuyruk (kauda) olmak üzere 3 kısımda oluşur. Baş kısım testis üst arka tarafına sıkıca yapışır. Çapı gövde kısmına doğru giderek artar ve sonunda vaz deferense kadar uzanır. Testislerde gelişimini tamamlayan spermler epididime gelerek olgunlaşır. Yine spermlerin testislerde hareketsiz veya az hareketli olduğu bilinirken epididimde hareket yeteneğini kazanma, motilitede iyileşme ve fertilizasyon yeteneğinin kazanılması sağlanır.

2.1.5. Vaz Deferens

Epididimin kuyruk kısmından başlayıp testisin medialinde ve arka kısmında yukarı doğru uzanarak funikulus spermatikulus içinde inguinal kanala girer. Yaklaşık 30 cm uzunluğundadır. Epididimal kısım, skrotal kısım, inguinal kısım, retroperitoneal veya pelvik kısım ve ampulla olmak üzere 5 bölümden oluşur. Ampulla mesanenin posteriorunda genişleyerek ductus deferentis adını alır. Alt ucu daralarak glandula seminalisin kanalı olan ductus excretorius ile birleşir ve ductus ejeculatorius adını alarak prostatik üretraya açılır(6, 9).

2.1.6. Funikulus spermatikus (Spermatik kord)

İçerisinde testise gelen ve çıkan oluşumlar olan vaz deferens, testiculer arter, kramester arter, plexcus pampiniformis, genitofemoral sinirin genital dalı, lenf damarları olan ve inguinal kanalın iç hizasından başlayıp testis üst arkasında sonlanan bir çift yapıdır.

2.1.7. Glandula Seminalis

Mesanenin arka-alt tarafında bulunan 5-10 cm uzunluğunda bir çift bezdir. Ductus excretorius kanal aracılığı ile vaz defense bağlanarak ductus ejeculatorıusu oluşturur. Ortalama 2 ml olan sekresyonu spermatozoa için son drece önemli bileşenler içerir. Sperm depolamayıp ejekulat volumun %50 ile 80 ini oluşturur(6).

2.1.8. Glandula Prostatika(Prostat Bezi)

Mesanein alt tarafında rektumun önünde bulunur. Yaklaşık olarak 4*3*2 cm boyutlarında ve 20 gr ağırlığındadır. Yaklaşık %70 kadarı glanduler geriye kalan kısım ise prostatik bezleri içeren ve ejekulasyon sırasında sekresyonları üretraya atmak için kontrakte olabilen fibromuskuler dokudan meydana gelir. Asıl beslenmesi inferior vezikal arterden sağlanır. Venöz drenajı ise vena iliaca internaya boşalır.

2.1.9. Glandula Bulbuüretralis (Cowper Bezleri)

Derin perineal bölgede membranöz üretranın her iki yanında 1 cm çapında bir çift bezdir. Kadındaki Bartholin bezlerinin eşidir. Seksüel uyarı sırasında penis ucunda görülen berrak salgı bu bez tarafından oluşturulur. Bu salgı üretraya geçerek üretradaki kalmış idrarı nötralize etmeyi sağlar(9).

2.2. Erkek İnfertilitesi

İnfertilite, fertil bir kadın eş varlığında vajinal yolla korunmasız cinsel ilişkiye (koitus) rağmen 1 yıl içerisinde gebe kalınmaması durumuna denir. Dünyada çeşitli

bölgelerde değişmekle beraber çiftlerin %10-15'i kadarında infertilite görülmektedir. Bunların yaklaşık 1/3'ünde erkek faktör, 1/3'ünde kadın faktör suçlanırken 1/3'ü kadarında ise hem erkek hem de kadın faktör birlikte görülmektedir. Fertilite ilk aylarda %20, 6 aya kadar %75, 1 yılın sonunda ise %90 oranında oluşmaktadır. Korunmasız ilişkiye rağmen 1 yıl içinde gebe kalınmaması durumuna primer infertil denirken önceki veya şimdiki eşi daha önceden gebe kalıp son bir yıl içinde gebelik sağlanamamışsa sekonder infertil olarak tanımlanmaktadır. Erkek infertilitesine yol açan sebepleri başlıca sıralarsak geçirilmiş ürogenital enfeksiyonlar, konjenital veya kazanılmış ürogenital anomaliler, varikosel, inmemiş testis hikayesi, genetik ve endokrin bozukluklar suçlanırken yaklaşık %60-70 inde herhangi bir neden bulunamamaktadır. Sperm DNA hasarı ölçümü rutin infertilite değerlendirilmesinde bulunmamakla beraber nedeni bilinmeyen infertilite, aşırı sigara kullanımı ve başarısız IVF siklusları varlığında bakılmaktadır(10).

Tablo 1. Erkek infertilitesinin etyolojisi ve dağılımı %

Cinsel Faktörler	1.7
Ürogenital Enfeksiyonlar	6.6
Konjenital anomaliler	2.1
Kazanılmış Faktörler	2.6
Varikosel	12.3
Endokrin Bozukluklar	0.6
İmmunolojik Faktörler	3.1
Diğer Hastalıklar	3.0
İdiopatik Semen Bozuklukları veya Gösterilebilir bir Neden Yokluğu	75.1

İnfertil bir erkek değerlendirilirken hikaye, fizik muayene, laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilir (9, 11, 12).

2.2.1. Hikaye (Öykü)

Diğer hastalıklarda olduğu gibi infertilite tanı ve tedavisinde de detaylı anamnez almak büyük önem taşımaktadır. Dikkatli alınan bir hikayede (anamnezde)

cinsel öykü, geçmişte geçirilmiş ameliyatlar ve pediatrik hastalıklar, aile hikayesi, kullanılan ilaçlar, ilişki sıklığı ve zamanlaması, infertilite süresi, cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi, gonadotoksinlere maruziyet, alkol-sigara kullanımı, kronik hastalık varlığı gibi durumlar detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Çocukluk çağı kanserlerinden dolayı tedavi alan ve gonadotoksik etkenlere maruz kalan hastaların testis volümlerinde azalma görülmüştür(13).

2.2.2. Fizik Muayene

Fizik muayene genital bölgenin inspeksiyon ve palpasyonunu içermekle beraber hastanın genel görünümü ile başlanır. Genel görünümde vücut kıllarının azalması, jinekomasti, frontal kelliğin olması androjen eksikliğini düşündürmektedir. Peniste izlenen hipospadias, epispadias, kordi, kurvatür gibi durumlar spermin ilerlemesine engel olabilir. Testisin volümü, kıvamı, varikosel varlığı, vaz deferensin tek veya çift taraflı palpe edilememesi (kistik fibrozis varlığında) gibi durumlarda fizik muayenede önem arz etmektedir. Sekonder infertilitenin en önemli sebeplerinden biri varikosel varlığıdır. Varikosel sekonder infertilde %80 oranında görülürken primer infertilde ise %20-40 arasında görülmektedir. Ayrıca normalde palpe edilemeyen seminal veziküllerin palpe edilmesi de ejakulator kanallarda tıkanıklığı düşündürmektedir(14-16)

Yapılan fizik muayene hastanın dış görünümüne bakılarak, testisin lokalizasyonuna ve kıvamına bakılıp, boyutu palpe edilerek, epididimler ve vaz deferensler palpe edilip muayene edilerek azospermi tanısı koymamıza yardımcı olabilmektedir.

2.2.3. Laboratuvar Bulgular

2.2.3.1. Spermiyogram

Erkek infertilitesinde anamnez ve fizik muayeneden sonra bakılabilen ilk testtir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine uygun olarak yapılan bir semen analizi 48-72 saat perhiz (cinsel ilişki veya mastürbasyon olmaması) sonrası oda ısısında korunarak incelenir. Tek bir spermyogram ile hastanın sperm kalitesini değerlendirmek doğru değildir. En az 2 veya 3 semen analizinin incelenmesi daha doğru olacaktır.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü(WHO) 2010 kriterlerine göre semen analiz bulguları

Sperm Parametreleri	**Normal Değerler**
Ejekulat Volümü	>1.5 ml
Sperm Konsantrasyonu	>15 milyon/ml
Toplam Sperm Sayısı	>22.5 milyon
Motilite	>%40
İleri Hareket Skoru	>2
Normal Morfoloji WHO	>%50
Normal Morfoloji Kruger	>%4
Sperm Aglutinasyonu	<2
Yuvarlak Hücreler	<1 milyon/ml
Viskozite	<3

Sperm konsantrasyonu; 1 cc/ml de ki sperm sayısını, toplam sperm sayısı ise ejekulattaki toplam sperm sayısını ifade etmektedir. Semen örneğinde 15 milyon sperm/ml den az sperm konsantrasyonu olması durumunda “oligospermi“ diye tanımlanırken hiç sperm olmaması durumunda ise “azospermi” olarak tanımlanmaktadır. Ağır oligospermi ve azospermi durumunda karyotip analiz, Y kromozon mikrodelesyonları ve hormonal değerlendirme önem kazanmaktadır.

2.2.3.2. Hormonal Değerlendirme

Sperm konsantrasyonun 5-10 milyon/ml altında olması durumunda hormonal ve genetik testler değerlendirilmektedir. Başlangıç olarak FSH ve Testosteron düzeylerine bakılmaktadır. FSH değerinde yükseklik olması primer testiküler yetmezliği akla getirir. Testosteron hormon değerinin düşük olduğu durumlarda ise LH ve Prolaktin değerleri anlam kazanabilmektedir(10). Nonobstruktif azospermili (NOA) hastalarda FSH değerleri genelde yüksektir. Testosteron seviyesinin düşüklüğü durumunda LH ve Prolaktin değerlerine bakılmalıdır. Ayrıca eksojen estrojen alımı, karaciğer hastalıkları, jinekomasti, obezitesi olan infertil hastalara estradiol (E2) bakılmadır. Bu hormonun yüksekliği gonadotropini baskılayarak spermatogenezi olumsuz etkileyebilmektedir.

2.2.3.3. Genetik Testler

İnfertilite araştırılması açısından yapılan genetik testler arasında kromozon analizleri ve Y kromozon mikrodelesyonları söylenebilir. Bu tetkikler sayesinde gebelik ve çocuk sağlanması durumunda hastada bulunan mevcut genetik hastalığın çocukları üzerinde gelişebilecek etkileri hakkında hastalara genetik bilgi ve danışmanlık sağlanmasına da olanak sağlamaktadır. Non-obstruktif azospermili hastaların yaklaşık %15'i kadarında genetik bozukluk saptanmaktadır(10). Erkeklerde infertiliteyle ilişkili 3 genetik faktör bilinmektedir.

2.2.3.3.1. Klinefelter Sendromu(47 XXY)

NOA'nın en sık görülen genetik nedenidir (%10). Genellikte tanı adölesan dönemden sonra konulur. Testis volümlerinde azalma, düşük testosteron seviyesi, uzun boy, libido azlığı tipik özelliklerindendir. Genellikle fertilite değerlendirilmesi sırasında tespit edilirler. Spermyogramda genellikle azospermi tespit edilir. Spontan gebelik çok düşük ihtimal olmakla beraber TESE ile sperm elde edilmesi (%69) sonrası gebelik oranı yüksektir(9, 17, 18).

2.2.3.3.2. Y Kromozom Mikrodelesyonları

Y kromozomunun uzun koluna yapılan PCR ile tanı konur. AZFa, AZFb, AZFc olarak 3 farklı bölge bulunmaktadır. AZFd ise AZFc içinde tanımlanmış olup klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. NOA'li hastaların yaklaşık %10'u kadarında AZF gen delesyonları tanımlanmıştır. Bu oran infertil hastalarda ise yaklaşık %1 kadar ölçülmüştür. Yaklaşık %70 oran ile en sık AZFc delesyonu tanımlanmış olup sırasıyla AZFb, AZFb+c, AZFa+b+c ve en az oranda ise %5 AZFa delesyonları izlenmektedir. AZFa delesyonları içeren hastalarda TESE ile sperm bulunma oranı çok düşüktür. Ayrıca AZFb hastalarına da TESE ile sperm bulunma ihtimali çok düşük olduğundan TESE önerilmemektedir. AZFc delesyonu olan hastalarda TESE'de sperm bulunma oranı %58-75 oranında izlenmiştir. AZFa delesyonu Sertoli cell only sendromu ile birlikte görülürken AZFb delesyonu maturasyon arresti ile beraber görülmektedir. AZFc delesyonu ise azospermiden oligospermiye kadar olan sperm parametrelerinde görülebilir. AZF mikrodelesyonu oligospermide(<5 milyon/ml) %3-7 arasında görülürken sperm konsantrasyonu>5 milyon/ml olan hastalarda %0,7 olarak değerlendirilmiştir. AZF mikrodelesyonu olan ve TESE ile sperm bulunup gebe kalanların erkek çocuklarında Y kromozomunun geçişi olacağından çiftlere mutlaka genetik danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Bu genetik geçiş sırasında erkek çocuk bazen baba ile aynı mikrodelesyonu içerirken bazen de daha ağır mikrodelesyon ile karşımıza çıkabilmektedir(9, 19-21). Avrupa Androloji Akademisi sperm konsantrasyonu< 5 milyon/ml olan hastalara Y mikrodelesyon araştırılması önerirken EAU 2020 kılavuzu sperm konsantrasyonu<1 milyon/ml yeni bir değerden bahsetmektedir. Giacco ve arkadaşları ise >2 milyon/ml üzerindeki hastalarda Y mikrodelesyonu hiç saptamamıştır.

2.2.3.3.3. CFTR (Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör) Geni

CFTR genindeki mutasyon sonucu otozomal resesif olarak geçen Kistik Fibrozis (KF) hastalığı oluşmaktadır. Bu mutasyonun en hafif formu ile konjenital bilateral vas deferens yokluğu (KBVDY) oluşurken en ağır hali ise KF hastalığıdır. KBVDY'nin en sık nedeni Kistik Fibrozis iken bu hastaların sadece %30'unda KF kliniği bulunmaktadır. CFTR geni seminal veziküller, vas deferens, epididimin distal

2/3'ünü etkilerken spermatogenez normal olarak izlenir. Seminal vezikül yokluğunda ejekulat miktarı düşük olup pH'sı asidiktir. Yine bu grup hastalarda gebelik istenmesi durumunda eşleri ile beraber CFTR geni açısından değerlendirilmeli ve bu gen delesyonuna bağlı oluşacak hastalıkların çocuklarında görülebileceği hakkında genetik danışmanlık verilmelidir(9, 19, 22)

2.3. Testis Biyopsisinin Değerlendirilmesi

Testis biyopsisi alınırken biyopsisinin miktarı en az 3 mm olmalı ve tanı koymada başarılı olunması için bouin solüsyonuna alınmalıdır.

Testis biyopsilerinde görülen histopatoljik tanılar:

1. Normal spermatogenez
2. Germ hücre aplazisi
3. Sertoli Cell Only (SCO) Sendromu: Bu hastalarda genelde FSH değeri yüksek olup, testis volümü küçüktür. Bu hastalarda düşük düzeyde spermatogenezin bulunması MD-TESE açısından sevindiricidir.
4. Maturasyon Arresti: Sperm maturasyonun, spermatogenezin herhangi bir yerinde durmasıdır. Tam maturasyon arrestinde azospermi olurken, parsiyel maturasyon arrestinde ağır oligospermi görülür. Hormon değerleri ve testis volümü genellikle normal olup infertilite ile başvururlar.
5. Hipospermatogenez: Spermatogenez normal olup germ hücre sayısı azdır.
6. Yaygın tübüler hyalinizasyon
7. Germ hücre deskuamasyonu

Azospermili hastalardan alınan biyopsilerde en sık hipospermatogenez tanısı konulmaktadır.

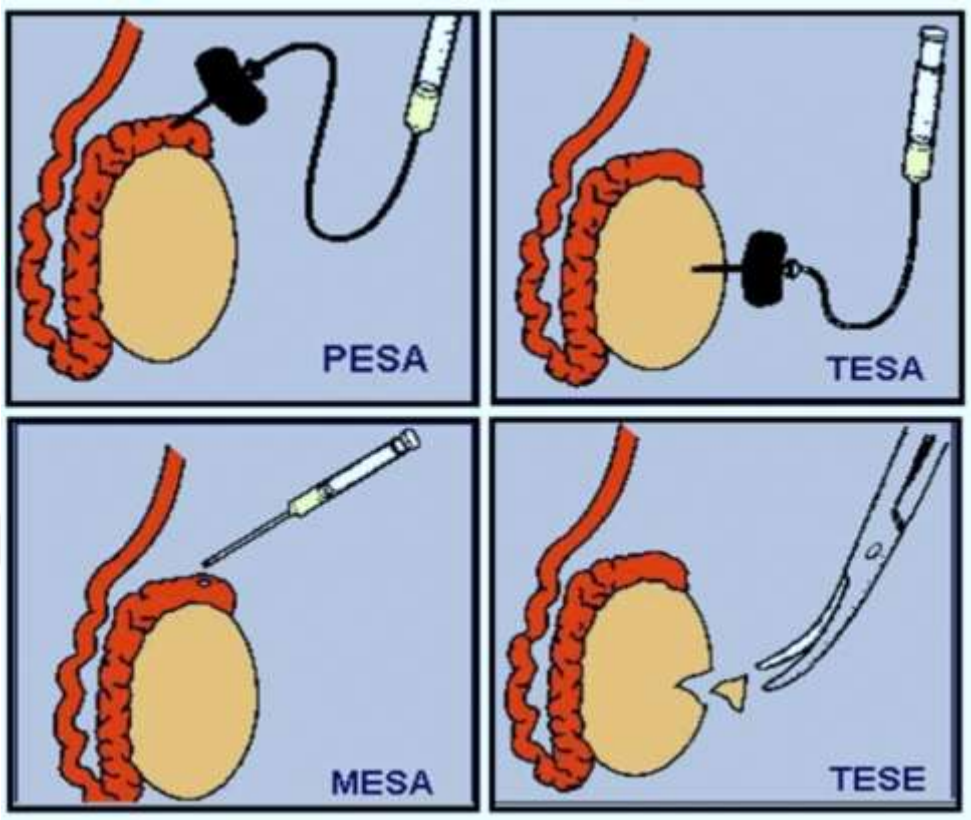
2.4. Azopsermili Hastaya Yaklaşım

Azospermi ejekulatta spermin olmamasıdır. İnsidansı toplumda %1, infertillerde ise %10-15 dir(1, 23). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 verilerine göre

bir hastaya azospermi tanısı koyabilmek için en az iki semen örneği gerekmektedir. Azospermi; obstrüktif azospermi (OA) ve nonobstrüktif azospermi (NOA) olmak üzere iki grupta incelenir. OA'li hastalarda spermatogenez normal iken epididim veya ejekulat kanallarında mekanik bir tıkanıklık bulunmaktadır. İnfertilite nedeniyle değerlendirilen erkeklerin %10'unda azospermi, azospermili hastaların ise %60'ında NOA bulunmaktadır(24). NOA'li hastaların sebepleri arasında genetik bozukluklar, Y kromozom mikrodelesyonları, testis torsiyonu, kriptorşitizm, toksinler, radyasyon, varikosel ve idiyopatik şeklinde sıralanmaktadır(25, 26). OA'li hastaların ise hormon değerleri ve testis hacimleri normal olup fizik muayene ile dilate epididim ve palpe edilemeyen vaz deferens tespit edilir. Sağlıklı bir epididim içerisine giren sperm hücreleri baş ve gövde boyunca ilerlerken spermin kalitesi ve motilitesini artarken kuyruk kesmine gelindiğinde ise maturasyonunu tamamlar. Obstruktif bir epididimde ise kaudale gittikçe spermin kalitesi bozulma eğilimde olup baş ve kuyruk kısmında daha kaliteli spermler bulunmaktadır. OA'li hastaların spermyogramında PH<7.0, volüm <1.5 ml ve azalmış fruktoz düzeyi saptanmıştır(4, 11, 27, 28). NOA'li hastalar ise FSH değeri artmış, testis volümü azalmış olup belirgin bir fizik muayene bulgusu bulunmamaktadır(9).

OA'li hastalarda altta yatan patoloji genellikle düzeltilirken NOA'li hastalarda gebelik isteniyorsa yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması gerekmektedir(9, 27). Ayrıca NOA'li hastalarda açık cerrahi ile sperm elde edilmesi önerilirken, OA'li hastalarda ise perkütan veya açık cerrahi tercih edilebilmektedir.

2.5. Sperm Elde Etmek İçin Kullanılan Yöntemler



Şekil 2. Sperm Elde Etme Yöntemleri

Sperm elde etmek için kullanılan yöntemler sayesinde non-obstruktif azospermili hastaların yaklaşık %47-65'inde testiste sperm tespit edilebilmektedir(10). Bunun için kullan yöntemleri; perkutan, konvensiyonel ve mikrocerrahi olmak üzere 3 ana başlık altında sıralayabilmekteyiz. Perkütan olarak; PESA (perkutan epididimal sperm aspirasyonu) ve TESA (Testiküler sperm aspirasyonu), konvansiyonel olarak; Ctese (konvansiyonel testiküler sperm ekstraksiyonu), mikrocerrahi olarak ise MESA (mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu) ve MD-TESE (mikrodisseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu) kullanılmaktadır(27, 29-31).

2.5.1. PESA (Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu)

İlk kez 1994 yılında Craft ve ark. tarafından tanımlanmıştır(32). Lokal anestezi ile epididim elle sabitlenerek 23g ve 10 cc'lik iğne ile epididimden aspirasyon ile

alınır. Hızlı olması, minimal invaziv ve ucuz olması nedeniyle başlarda avantajlı gibi görünse de yeterli sperm elde edilememesi ve hematom gelişme olasılığı yüksek olması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir(33).

2.5.2. TESA (Testiküler Sperm Aspirasyonu)

İlk kez Belker ve ark. tarafından tanımlanmıştır(34). Lokal anestezi ile testis kanlanmasının en az olduğu testis üst polünün anteriorundan 20g iğne ile skrotum cildinden testise girilip aspirasyon yapılarak sperm elde etmeye çalışılır. OA'li hastalarda sperm elde etme oranı %100 iken NOA'li hastalarda bu oran %27 dir. Günümüzde hematom riski yüksek olması ve yeterli sperm elde edilememesinde dolayı tercih edilememektedir(9).

2.5.3. cTESE (Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu)

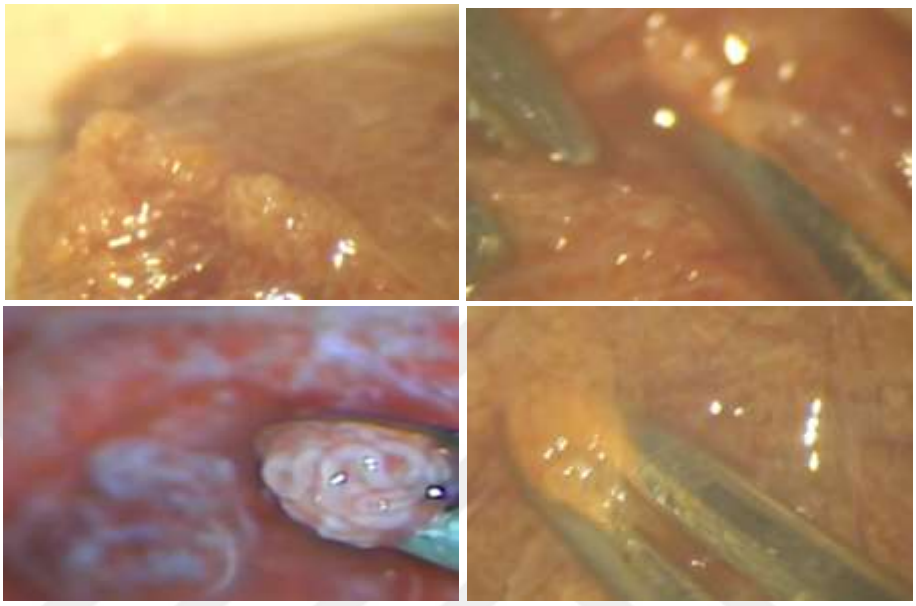
İlk kez 1995 yılında Devroey ve ark. tarafından tanımlanmıştır(30). Lokal veya epidural anestezi altında daha iyi olan testis ön taraftan skrotal cilt, dartos, tunica vajinalise yaklaşık 2 cm'lik transvers kesi açılır. Daha sonra tunica albugineaya yaklaşık 1cm'lik kesi açılarak testis parankiminden yaklaşık 5*5 mm'lik parça alınır. Sperm elde edilmesi TESA'ya oranla iki kat daha başarılıyken MD-TESE ye oranla %17 daha az başarılıdır(35). Ostad ve ark. çalışmasına göre cTESE başarısının %23 olduğu ve bu oranın çoklu alınan biyopsiler ile arttığı görülmüştür(36). USG ile ilk 3 ayda 51.7 intratestiküler hematom, 6. ayda ise %30 testiküler fibrozis görülme sıklığı bildirilmiştir

2.5.4. MESA (Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu)

İlk kez 1985 Temple- Smith tarafından tanımlanmıştır(37). Skrotum 2-3 cm'lik transvers kesi ile açılarak testis dışarı çıkarılır. Epididimal tunika insize edilerek geniş tübül diseke edilerek açılır. Açılan tübülden çıkan sıvı silikon bir tüp yardımıyla aspire edilir. Yeterli sayıda motil sperm elde edilene kadar operasyon esnasında işlem tekrar edilebilir. Bu işlem sırasında yaklaşık 50 mg testis dokusu çıkarılır(38). Sperm elde

etme oranı MESA'da %90 dır(9). Eğer bu işlem sırasında motil sperm bulunamazsa aynı operasyonla TESA veya MD-TESE'ye devam edilebilir(37, 39).

2.5.5. MD-TESE (Mikrodiseksiyon Testiküler Sperm Ekstraksiyonu)



Şekil 3. Mikrodisseksiyon TESE Mikroskopik Görüntüleri

İlk kez 1999 yılında Shlegel ve Li tarafından tanımlanmıştır(2). Öncelikle damarsız bölgeyi belirlemek açısından mikroskopta 10x büyütmede bakılır. Tunica albuginea transvers kesilerek, antimezenterik bir kesiyle testiküler devaskülarizasyona neden olma riski olmamakla beraber seminifer tübüllere ulaşmak kolaylaşır(4). Sonrasında seminifer tübülleri görüntüleyebilmek için 16-25x büyütmeye geçilir. İzlenebilen en geniş tübüller seçilir. Bu işlem esnasında yaklaşık 1-5 mg testis dokusu çıkarılır(38). MD-TESE tekli veya çoklu biyopsilere göre daha başarılı bir yöntemdir(2). NOA'li hastalarda MD-TESE yöntemi ile sperm bulunma oranı %35-75 arasında değişmektedir(2, 40). Schlegel'in çalışmasına göre konvansiyonel TESE'de sperm bulunma oranı %45 iken MD-TESE ile bu oran %63'lere kadar çıkmıştır(2). Ayrıca cTESE de sperm bulunamayıp MD-TESE de sperm bulunma başarısı %44 olarak gösterilmiştir(41). Başka bir çalışmada ise başarısız sperm bulma girişimi olan hastaların %27'sinde MD-TESE ile sperm bulunma başarısı gösterilmiştir(42). İlk yapılan MD-TESE de sperm bulunursa sonraki yapılanlarda da sperm bulunma oranı yüksekken, ilk yapılan MD-TESE sperm bulunamazsa sonraki

işlemlerde sperm bulma oranı çok düşüktür (%6-10)(10). Ancak ilk yapılan MD-TESE ile gereklilik halinde sonraki yapılacak MD-TESE'lerde testis volüm kaybı olacağından ve buna bağlı sperm elde etme oranları azalacağından dolayı sonraki yapılacak MD-TESE'nin deneyimli cerrahlar tarafından yapılması öngörülmektedir(43). 2 TESE arasında sperm bulunma oranını artırmak için ortalama 6 ay beklemek gerekmektedir(44). Bu 6 aylık süre zarfında çoğu kaynak replase hormon ve klomifen sitrat tedavisi önerirken yüksek doz klomifen sitrat tedavisinin testiste spermatojenik arreste neden olduğunu gösteren çalışmalar da vardır(45). Günümüzde MD-TESE en yüksek sperm elde etme oranı açısından altın standart olarak tercih edilmektedir(10). Bununla beraber özel bir uzmanlık ve tecrübe gerektirmektedir(46). Çünkü sperm elde etmek için yapılacak olan ilk girişim o hastanın sahip olduğu en iyi şanstır. Bu bakımdan olabilecek en az morbidite ve yüksek başarı sağlayabilmek için kullanılabilecek en iyi yöntemi kullanmak ve bu yöntemleri kullanan kişinin bu konuda tecrübeli olması gerekmektedir(46).

Sperm elde etme yöntemleri arasında komplikasyon oranı %0 ile %70 arasında iken en sık görülen komplikasyonlar; şişlik, enfeksiyon, hematom, ağrı ve hidroseldir(3). Komplikasyonun en az görüldüğü teknik ise MD-TESE'dir(3-5). Ayrıca MD-TESE de çıkarılan ortalama doku ağırlığı 9.4 mg iken bu miktar cTESE de 720 mg olup aradaki farka rağmen MD-TESE de daha çok sayıda sperm hücresi bulunmuştur(47). Hem MD-TESE de hem de cTESE serum T seviyeleri postoperatif 3 ve 6. aylarda %20 oranında düşerken 12. ayda preoperatif değerin %85'ine, 18. ayda ise %95'ine çıkmaktadır(48).

Son yapılan bir çalışmada 3 boyutlu yapılan MD-TESE ile normal yapılan MD-TESE karşılaştırılmış olup çıkarılan seminifer tübül miktarları arasında fark olmayıp önceki MD-TESE ile sperm bulunamayan hastaların yaklaşık %29'unda sperm elde edilmiştir(49). Ayrıca robotik cerrahinin ürolojik açıdan kullanımının artması sonucu robotik yardımlı yapılan MD-TESE'lerde bu alanda güvenilir ve uygulanabilir görünmektedir. Cilt kesisinin küçük olması, titremenin olmaması, fazla alet kolları ve birden fazla görüntü büyütme seçenekleri olması avantajları gibi görünse de standart MD-TESE'ye göre avantajlarını belirlemek için ileriye yönelik daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır(50).

Tablo 3. Sperm Elde Etmek İçin Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması

YÖNTEMLER	Avantaj	Dezavantaj
PESA	Lokal uygulanabilir Mikrocerrahi gerektirmez	Hematom-Ağrı Vasküler yaralanma riski Yeterli sperm elde edilemeyebilir
MESA	Az komplikasyon Dondurma için yeterli sperm elde edilmesi	Mikrocerrahi beceri istemesi Genel-spinal anestezi
TESA	Mikrocerrahi gerektirmez Lokal anestezi	Hematom-Ağrı Az sayıda sperm
cTESE	Yeterli sayıda sperm NOA ve OA'de uygulanabilir	İnvaziv Testis fonksiyonları etkilenebilir Genel-spinal anestezi
MD-TESE	NOA'da en iyi sonuç Düşük komplikasyon	Mikrocerrahi beceri gerektiri İnvaziv Genel-spinal anestezi

2.6. MD-TESE' de Sperm Elde Etmeyi Etkileyen Faktörler

2.6.1. Yaş, Kilo ve Çevresel faktörler

Erkeklerde yaş ilerledikçe sekonder infertilite genellikle edinsel olarak izlenmektedir. 40 yaş ve üzerinde muhtemel spermatogenezin azalmasına bağlı olarak(51) spermyogramdaki bozukluktan kaynaklanan düşük gebelikler görülmektedir(52). Yine başka bir çalışmada 46 yaş ve altındaki baba adaylarında MD-TESE sonrası bulunan sperm oranları ile bunların başarılı bir şekilde döllenip gebelik oluşturma oranları arasında bir fark bulunmamışken 46 yaş üzerindeki hastalarda bu oranların azaldığı görülmüştür(53). Ayrıca çevresel faktörler olarak özellikle alkol ve sigara kullanan azospermili hastalarda MD-TESE ile sperm bulunma olasılığı azalmaktadır. Yapılan çalışmada sigara içen azospermili hastaların tamamında MD-TESE ile sperm bulunma durumu hiç olmamıştır(54). Fazla kilolu ve obez olan hastalarda oligospermi ve azospermi görülme olasılığı normal popülasyona oranla artmış olmakla beraber(55), azospermili hastalara yapılan MD-TESE işleminde sperm bulunma olasılığı azalmış ve bulunanlarda ise başarılı bir gebelik sağlanamamıştır(55-

57). Yapılan çalışmada VKİ (vücut kitle indeksi)'nin yüksek olması doğrudan MD-TESE sperm bulunma olasılığını değiştirmezken; VKİ'i yüksek olan hastalarda Testosteron seviyeleri düşük izlenmiştir(58).

2.6.2. FSH

Hipotalamustan GnRH'ın uyarısıyla, hipofizin ön lobundan salgılanan bir hormondur. Sertoli hücreleri üzerinde reseptörlere bağlanarak inhibin ve aktivin gibi hormonların salınımını uyarır(59). Yapılan çalışmalarda FSH değeri yüksek olan azospermili hastalarda sperm elde etme oranının düşük olduğunu göstermiştir(60, 61). Shlegel ve ark. ise tam tersi olarak FSH değeri yüksek olan hastalarda sperm bulunma oranı eşit veya daha yüksek olarak değerlendirmişlerdir(61). FSH değerlerindeki bu zıtlıklar FSH değerinin testiküler fonksiyonun bir göstergesi olmasıyla açıklanabilmektedir(61). Yapılan çalışmalarda FSH değerinin sperm elde etme yöntemi üzerindeki başarısında prediktif değeri düşük veya bir değeri bulunmayan bir marker olduğunu göstermiştir(61).

2.6.3. İnhibin B

Sertoli hücrelerinden sentezlenen bir hormondur. Spermatogenezin düşük seviyede olduğu hastalarda inhibin seviyesi de doğru orantılı olarak düşüktür(24). Bellesca ve ark. inhibin B değerinin NOA'lı hastalarda yapılan TESE başarısını göstermede %90 sensitivite ve %100 spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte yapılan çalışmaların birçoğunda inhibin B değerinin tek başına bir prediktif değer olabileceğini çürütmektedir(62-64). Vernae ve ark. da TESE'lerde inhibin B değerinin prediktif değer olmadığını göstermişlerdir(63). NOA hastalarında inhibin B'nin belli bir seviyenin altında (40 pg/ml altı) olmasının MD-TESE'de sperm bulma şansını azalttığı gösterilmiştir(65, 66). Yapılan bazı çalışmalarda ise inhibin B'nin TESE'de sperm bulma ihtimalini göstermede FSH'dan daha duyarlı olabileceği ileri sürülmektedir(63).

2.6.4. LH-Prolaktin-Estrodiol-Testosteron

Testosteron azospermide en değerli parametre gibi görünsede serum testosteron değerinin NOA'li hastalara yapılan MD-TESE sonuçlarına bakıldığında anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır(67). Son yapılan çalışmalarda östrojen / testosteron oranındaki artışın sperm üretiminde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu bakımdan aromataz inhibitörleri testosteronun östrojene dönüşümüne engel olarak testosteron seviyesini yükseltir(10). Yapılan çalışmalarda önceden TESE yapılan ve başarısız olan hastaların aromataz inhibitör kullanımı sonucu sperm bulma oranlarında anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir(10). Yapılan başka bir çalışmada ise NOA'li hastalarda MD-TESE yöntemi ile sperm bulunma oranları testosteronu normal olanlarda düşük olanlara göre daha yüksek iken LH ve prolaktin değerlerindeki farklılıklar çok anlamlı bulunmamıştır(68).

2.6.5. Testis Volümü

Testis volümün büyüklüğü MD-TESE başarısında doğru orantı olduğunu göstermiştir(69, 70). Ancak prediktif değer açısından anlamlı bir parametre değildir(71). Bununla beraber testis volümünün küçük olması, genç yaş ve Klinefelter Sendromu (KS) varlığında sperm bulunma oranını artırmıştır(51). Yine aynı şekilde testis volümünün azlığında ve FSH değerinin yüksekliğinde de sperm bulunma oranının arttığı görülmüştür(72).

2.6.6. Genetik

İnfertil erkeklerin yaklaşık %8-10 arasında Y kromozomu mikrodelesyonu izlenirken bunların içinde en sık görülen ise %70 oranında AZFc'dir(23). AZFa ve AZFb'nin pozitif olduğu hiçbir hastada sperm elde edilememiştir. AZFc pozitifliğinde ise %71 oranında sperm bulunmuştur(73).

2.6.7. Klinefelter Sendromu (KS)

İnfertil erkeklerde en sık olarak görülen genetik anormalliktir. Genel olarak T seviyesi düşük FSH ve LH ise yüksek bulunsa da; FSH, LH, testis volümü KS'lu hastalarda anlamlı bir prediktif değer olarak bulunmamış olup, normal Testosteron seviyesi olan KS'li hastalarda sperm bulunma oranı %85'lere kadar yükselmektedir(24). Shlegel ve ark. çalışmalarına göre 40 yaş ve testis volümü 2 ml olan KS'li hastalarda sperm bulunma oranı %70 ile %80 arasında iken KS'li olmayan hastalarda bu oran %50'nin altında düşmektedir(74). Ayrıca 32 yaş altında olan KS'lu hastalarda sperm bulunma oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(75).

2.6.8. Varikosel

Sperm kalitesini ve miktarını azaltarak azospermiye neden olabilmektedir. Varikoseli olan hastalarda varikoselektomi sonrası ejekulattaki sperm miktarını artırırken(76, 77) yapılan TESE'lerde başarı oranını da %10 artırdığı görülmüştür. Bu veriler umut verici olsa da varikoselektominin bozulmuş bir testiste spermatogenezi iyileştirip iyileştirmediği bilgisi çelişmektedir(77).

2.6.9. Kriptorşidizm (İnmemiş Testis)

Kriptorşidizmli hastaların orşiopeksi yaşı ve testis hacimleri sperm elde etmedeki başarı ile doğru orantılı olarak izlenmiştir(24, 78). Ayrıca NOA'lı diğer hastalara oranla bu hastalarda sperm bulunma oranı daha yüksek bulunmuştur(%74). Yine tek taraflı kriptorşidizmli NOA'li hastalar ile bilateral kriptorşidizmli NOA'li hastalar arasında MD-TESE ile sperm bulunma oranları benzer olarak değerlendirildi(79). Buna karşın tek taraflı inmemiş testisli olgularda başarı %67,8, bilateral inmemiş testisi olanlarda %35,2 ayrıca tek taraflı orşiopeksi sonrası %73,3, çift taraflı sonrası %38,5 olarak bulunmuştur(80). Yapılan başka bir çalışmada ise inmemiş testis hikayesi olup ameliyat geçirenler ile inmemiş testisi olup ameliyat olmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak tek taraflı inememiş testisi olanlarda çift taraflı inmemiş testisi olanlardan daha fazla sperm elde edilmesi görülmüştür(80). Azospermi tanısı ile gelip yetişkin dönemde inmemiş testis tanısı

konulan hastalardan inguinal kanalda bulunanlara yapılan MD-TESE ile sperm bulunma oranı %33 iken batın içinde olan testislerde MD-TESE ile sperm bulunma oranı hemen hemen yok gibiydi(81).

2.6.10. Histopatoloji

TESE başarısını göstermede en güçlü değerdir(82-84). Matürasyon arresti ve hipospermatogenezi olan hastaların sperm bulunma oranları SCO sendromu olan hastalara göre daha yüksektir(23, 85, 86). Alınan biyopsi örneklerinde veya tekrarlayan sperm elde etme yöntemlerinde başarı oranını tahmin etmek açısından önceki patoloji sonucu bize belli bir öngörü sağlamaktadır(23, 87).

Tüm bu bilgilere rağmen testis boyutu, önceden semen örneğinde sperm varlığı, hormon seviyeleri ve testis biyopsi histolojileri kesin prediktif değere sahip değildir(88-90). Fakat testis biyopsi histolojisinin prediktif değere sahip olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (tablo 4)(91, 92).

Sperm elde etme oranları(%)

Tablo 4. Histolojiye göre NOA'de Sperm Elde Etme Yüzdeleri(%)

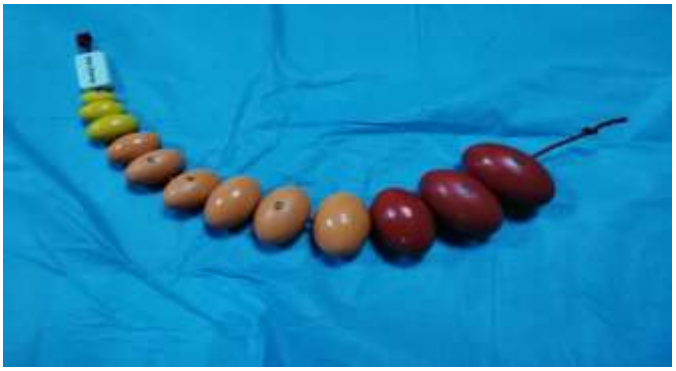
	TESE	PESA
SCO	24	2
Maturasyon Arresti	47	29
Hipospermatogenez	79	69

Son yapılan çalışmalarda ise MD-TESE'nin başarısını ve başarısızlığını gösteren non-invaziv yöntem olarak manyetik rezonans testis spektroskopisi geliştirilmiş olup spektroskopide kolin ve kreatin piki olan kişilerde MD-TESE başarı oranı %87 bulunmuştur(93). İlave olarak MD-TESE sonrası alınıp canlı sperm oranlarını iyileştirmek ve hareketsiz sperm hücrelerini ayıklamak için mikroakışkan teknikleri de kullanılmaktadır(94).

3. MATERYAL VE METHOD

Yaptığımız çalışma prospektif bir çalışma olup, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. 01.01.2019 ile 01.01.2020 Tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Arastırma Hastanesi Tüp Bebek Merkezine yardımcı üreme teknikleri için başvuru yapan erkek partnerlerde NOA saptanan toplam 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar en az 1 yıldır evli olup kadın partnerlerinde infertilite öyküsü olmayan NOA'lı azospermik primer infertil erkekler olarak kayda geçildi.

Hastalardan detaylı anamnez alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaşı, kilosu, ek hastalık varlığı, varikosel ve hidrosel varlığı ile bu hastalıklardan operasyon geçirme hikaye varlığı, daha önceden skrotal operasyon veya TESE geçirme hikayesi ve infertilite süresi sorgulandı. Testis hacimleri Prader orşidometrisi (Resim 1) ile ölçülerek kaydedildi. Hastalardan en az 2 kez 15 gün ara ile en az 3 gün ve en fazla 5 günlük perhizli olacak şekilde semen örnekleri alındı. Alınan örnekler Makler® sperm sayma kamerası ile incelendi. Spermyogram değerleri kliniğimiz Androloji laboratuvarında aynı biyolog tarafından incelendi. Hastalardan uygun şartlarda mastürbasyon ile kayganlaştırıcı kullanılmadan alınan semen örnekleri steril kaplarda toplandı. Semenin likefaksiyonu için 30 dk beklendikten sonra Nüver® marka NF800 santrifüj cihazında 15 dakika süre ile 600 devirde santrifüj edildi. WHO kriterlerine uygun sperm miktarı ve motil sperm oranları belirlendi. Semen örnekler 37°C'de bekletildi ve hareketliliğinin değerlendirilmesi ejekülasyondan 30 dakika sonra oda ısısında yapıldı. Daha sonra örneklerden pipet ile alınan 1 damla, lam ve lamel arasına konularak 40x büyütmede Olympus® marka mikroskopta incelendi. Bundan sonra semen örneğinden alınan 1 cc, 20 cc izotonik ile seyreltilerek Thoma® lamına yayılıp mikroskop altında 20x büyütme ile en az 8 alan taranarak sperm sayısı hesaplandı. Eğer inceleme sonrasında sperm saptanamadıysa azospermi tanısı koyabilmek için elimizde bulunan bütün semen örneğini 10cc izotonik ile karıştırarak 15 dakika boyunca 1500-2000 devir ile Nüver® marka NF 800 santrifüj cihazında santrifüj edilerek çöken materyal alınıp, daha sonra tekrar 0.5 cc izotonik ile seyreltilerek homojenize edilerek lam alanında en az 8 alan taranarak 20x büyütmede tekrar incelendi.

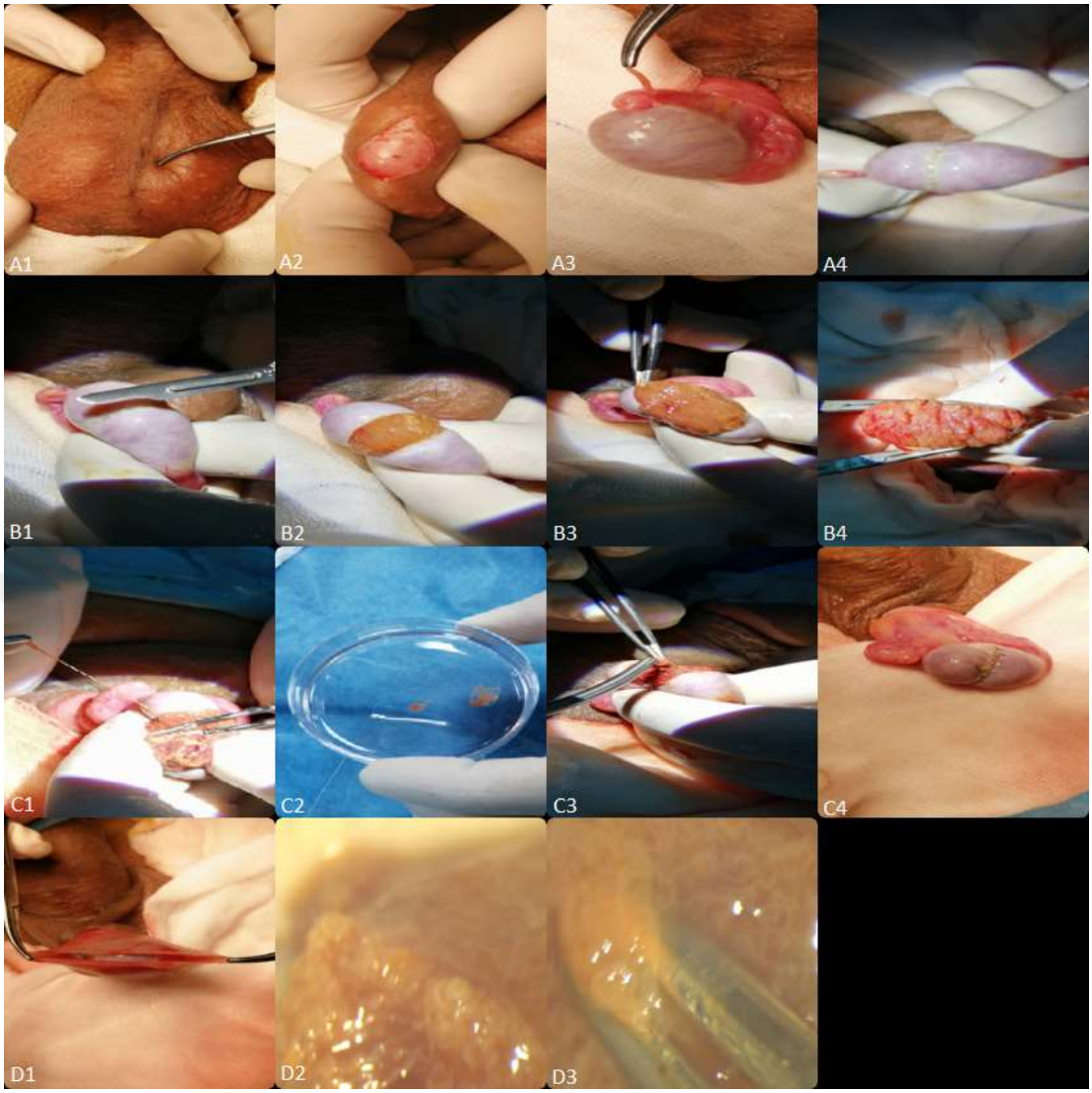


Resim 1. Prader orşidometrisi

Çalışmamamızda incelenen NOA tanısı konulan hastaların FSH, LH, İnhibin B, Testosteron, Prolaktin, Estradiol plazma düzeylerinin ölçülmesi için sabah 08:00-10:00 arasında açlık kan numuneleri alınıp biyokimya tüplerine konularak biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter marka DXI 800 otoanalizöründe fotometrik olarak ölçülerek çalışıldı. FSH: 1.3-19 mIU/ml, LH: 1.3-8 mIU/ml, İnhibin B: 25-225 pg/ml, Testosteron: 2-7 ng/ml, Prolaktin: 2.6-13 pq/L Estradiol: 20-45 pg/ml aralığı normal aralık olarak değerlendirildi. Tüm hastalarımızın Tıbbi Genetik kliniğince karyotip analizi yapılarak, Y kromozom mikrodelesyonları açısından araştırıldı.

4. CERRAHİ YÖNTEM

NOA'lı azospermik infertil hastalarımızın randomize olarak bir kısmına tek taraflı bir kısmına ise bilateral MD-TESE operasyonu yapıldı. Tüm operasyonlar tek cerrah tarafından gerçekleştirildi. Genel anestezi altında skrotum cildi batikon ile dezenfekte edildikten sonra raphe üzerinden yaklaşık 5 cm insizyon ile tabakalar geçilerek tüm olgular tunika albugineanın transvers insizyonuyla açılıp testis dokusu dışarı alındı. Testis orta bölüme yakın damarsız alandan mikroskop altında 10x optik büyütmede kesi yapıldı. Daha sonra mikroskop altında 20-25x optik büyütmeye geçilerek yaklaşık 10 adet geniş, beyaz ve parlak tübüller seçilerek mikropenset ile toplandı. Toplanan dokular oda içerisinde bulunan IVF (İn Vitro Fertilizasyon) ekibine 1cc medyum içerisine alınarak teslim edildi. Bütün hastalardan alınan dokular aynı embriyolog tarafından incelendi. Aynı işlem sırasında histopatoloji tanı açısından bir adet biyopsi alınıp Bouin solüsyonuna koyularak patolojiye gönderildi. Tespit edilen kanamalar bipolar koter kullanılarak yakıldı. Daha sonra tunica albuginea 4/0 prolen ile süture edildi. Skrotum cildi ve cilt altı dokusu 3/0 vicryl ile kapatılarak işlem sonlandırıldı (Resim 2). IVF merkezine gönderilen örneklerde sperm aranması cerrahi prosedür tamamlandıktan 4-6 saat sonrasına kadar sürdü. Sperm bulunduğunda ya hemen ICSI döngülerinde kullanıldı ya da ileride kullanılmak üzere dondurularak saklandı. Tek taraflı MD-TESE yapılan hastalarda MD-TESE volümü ve kıvamı daha iyi olan testise yapıldı. Bilateral MD-TESE yapılan hastalara aynı işlem diğer testis için de yapıldı. Daha sonra tek taraflı yapılan hastalar ile bilateral yapılan hastalarda sperm tespit edilme oranları ile bu hastaların testis volümleri, hasta yaşları, kiloları, geçmişte varikosel ve kriptorşidizm varlığı, serum T, LH, FSH, PRL, İnhibin B düzeyleri, karyotip analizleri, AZF mikrodelesyonları, testiküler histopatolojileri açısından değerlendirildi.



Resim 2. MD-TESE İşleminin Aşamaları
A1: Açılacak skrotum cildinin yerinin belirlenmesi
A2: Skrotum cildinin rapheden açılması
A3: Testisin doğrultulması ve apendiks testis
A4: Testis dokusunun koter ile damarsızlaştırılması
B1: Testisin belirlenen damarsız alandan açılması
B2: seminifer tübüllerin testisten doğurtulması
B3: Belirgin dilate seminifer tübül aranma işlemi
B4: Belirgin dilate seminifir tübül aranma işlemi
C1: İzlenen dilate seminifer tübüllerin alınması
C2: Alınan örneklerin boun solüsyonuna konulması
C3: Testisten tanı amaçlı biyopsi alınması
C4: Testis dokusunun 4/0 prolen ile kapatılması
D1: Testisin tunica vajinalisin içine atılarak kapatılması
D2-D3:Seminifer tübüllerin mikroskobik görünümü

İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS 20 İstatistik analiz programı ile yapıldı.

Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk-W testi ve Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı.

İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandırı durumda İndependent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki 2*2'lik kıyaslamalarla beklenen değer (>5) ise Pearson- Ki kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki kare yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact kullanılarak yapıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki 2*2' den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı.

İstatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

5. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 84 hastanın 41'ine bilateral MD-TESE (Grup 1) ameliyatı yapılırken 43'üne ise tek taraflı MD-TESE (Grup2) işlemi yapılmıştır. MD-TESE yapılan toplam 84 hastanın 49'unda (%58.3) sperm bulunurken 35 hastada (%31.7) sperm bulunamadı. Grup 2'deki (n=43) hastaların 17'sinde (%39.5) sperm bulunmazken 26'sında (%60.5) ise sperm bulunmuştur. Grup 1'de ki hastaların (n=41) ise 18'inde (%43.9) sperm her iki testiste de bulunamazken, 20'sinde (%48.8) her iki testiste bulunmuştur. Buna karşılık 3 hastada (%7.3) bir testiste sperm bulunup diğer testiste bulunamazken toplamda Grup 1'deki hastaların ise 23 (%56.1)'ünde sperm bulunmuştur.

Grup 1'de hastaların yaş ortalamaları 37.4 (22-49) olup sperm bulunmayanlarda ortalama 37.2 iken sperm bulunanlarda 37.6 olarak belirlenmiştir(p=0.792). Grup 2'de ise yaş ortalamaları 32.2 (31-47) olup sperm bulunan hastaların yaş ortalaması 31.7 iken sperm bulunmayanların yaş ortalaması 32.9 olarak bulunmuştur(p=0.526).

Grup 1'deki hastalarda AZF gen delesyonu saptanmamışken, Grup 2'de ise 1 (%2.4) hastada AZFb(+), 1 (%2.4) hastada AZFa (+), 3 (%7.3) hastada AZFc(+) olmak üzere toplam 5 (%12.1) hastada AZF gen mikrodelesyonu saptanmıştır. AZFb(+) ve AZFa(+) olanlarda sperm bulunmazken AZFc(+) olan 3 hastanın 2'sinde sperm bulunup 1'inde ise sperm bulunmamıştır.

Grup 1 hastalarının karyotip analiz incelemesinde 33'ü 46,XY iken, 8'i ise 47,XXY olarak belirlenmiştir. Grup 2'de ki hastaların ise 34'ü 46,XY iken 9'u 47,XXY olarak değerlendirilmiştir. Toplam 17 tane Klinifelter Sendromu(47,XXY) olan hastalarımızdan 10'unda (6'sı bilateral 4'ü ise unilateral) sperm bulunurken 7'sinde (4'ü bilateral 3'ü ise unilateral) sperm bulunamamıştır.

Grup 1'deki hastalarımızın 30'unda (%73.2) daha önceden TESE hikayesi yokken, 11'inde (%26.8) daha önceden TESE geçirme hikayesi bulunmaktadır.11 hastanın 6'sında sperm bulunurken 5'inde sperm bulunamamıştır. Grup 2'de ise

36'sında (%83.7) daha önceden TESE hikayesi yokken 7'sinde (%16.3) ise TESE hikayesi bulunmaktadır. Bu 7 hastadan ise 4'ünde sperm bulunurken 3'ünde sperm bulunamamıştır.

Grup 1'deki hastaların ortalama testis volümleri sağ testis 11.54±4.21 ml, sol testis 11.54±4.15 ml olarak tespit edilmiş olup sperm bulunanlarda ortalama sağ testis volümü 13±4 ml olup sperm bulunmayanların sağ testis volümleri ise 9±4 ml olduğu tespit edilmiştir**(p=0,004)**. Sperm bulunan hastaların sol testis volümleri ortalama 13±4 ml olup sperm bulunmayanların sol testis volüm ortalamaları 10±4 ml olarak bulunmuştur**(p=0,014)**. Grup 2'deki hastalarda ortalama volümler sağ testiste 12.93±5.2 ml, sol testiste 12.53±5.36 ml olarak tespit edilmiştir. Testis volümleri ve grupların operasyon süreleri ile ilgili özet **Tablo 5**'te gösterilmiştir. Sperm bulunan ortalama testis volümleri sağda 13±5 ml, sperm bulunamayan hastalarda ise sağda 12±5 ml olarak tespit edilmiştir(p=0,418). Sperm bulunan hastalarda ortalama testis volümleri solda 13±6 ml ve sperm bulunamayan hastalarda ise solda 12±5 ml olarak tespit edilmiştir(p=0,860).

Tablo 5. Yaş, testis volüm ve operasyon süresi istatistik analizi

	GRUP 1(n=41)	GRUP 2(n=43)	P Değeri
Ortalama Yaş	37.4(22-49)	32.2(20-47)	**0.000**
Ortalama Sağ Testis Volüm(ml)	11.5(4-20)	12.9(0-22)	0.162
Ortalama Sol Testis Volüm(ml)	11.6(4-20)	12.5(0-22)	0.344
Ortalama Operasyon süresi(dk)	40.1	56.3	**0.04**

Grup 1'deki hastaların ortalama FSH-LH değerleri sırasıyla 23.96 (0.31-73) mIU/ml, 10.11 (0.2-27) mIU/ml tespit edilmiş olup sperm bulunanlarda 23.18 mIU/ml ve 9.40 mIU/ml olarak ve sperm bulunmayanlarda sırasıyla 24.95 mIU/ml ve 11.01 mIU/ml olup FSH(p=0.462) ve LH(p=0.520) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grup 2'deki hastalarda ise FSH ve LH sırasıyla 21.74 (0-63) mIU/ml ve 9.15 (0-28) mIU/ml olup sperm bulunanlarda 17.72 mIU/ml ve 8.12 mIU/ml sperm bulunmayanlarda ise sırasıyla 2.88 mIU/ml ve 10.72 mIU/ml olup FSH(p=0.015)

değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken LH(p=0.184) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (**Tablo 6**).

Grup 1'de sperm bulunan hastalarda serum T ve İnhibin B değerleri sırasıyla 3.45 ng/ml ve 86 pg/ml olup sperm bulunmayanlarda ise sırasıyla 2.8 ng/ml ve 48.05 pg/ml olarak ölçülmüştür. Serum T düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmamışken(p=0,222), serum İnhibin B düzeylerinde anlamlı fark bulunmuştur**(p=0,000)(Tablo 7).** Grup 2'de sperm bulunan hastalarda serum T ve İnhibin B değerleri ise sırasıyla 3.15 ng/ml ve 86.19 pg/ml olup sperm bulunmayan hastalarda ise sırasıyla 3.3 ng/ml ve 64 pg/ml olarak değerlendirilmiştir. Grup 2'de hem serum T(p=0,567) hem de İnhibin B(p=0,233) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (**Tablo 8**).

Tablo 6. Hormonal değerlerin istatistik analizi

	GRUP 1(n=41)	GRUP 2(n=43)	P Değeri
FSH(mIU/ml)	23.9(0.31-73)	21.7(0-63)	0.671
LH(mIU/ml)	10.1(0.2-27)	9.1(0-28)	0.642
TESTOSTERON(ng/ml)	3.1(0.7-75)	3.2(1-6.4)	0.724
İNHİBİN B(pg/ml)	69.5(11-165)	77.3(1-205)	0.393
ESRTADİOL(mIU/ml)	38(7-144)	22.5(1-54)	**0.009**

Tablo 7. Grup 1 deki hastaların hormonal değerleri ile sperm varlığı/yokluğu arasındaki ilişki

GRUP 1	SPERM VARLIĞI(n=23)	SPERM YOKLUĞU(n=18)	P Değeri
FSH(mIU/ml)	23.1(0.4-73)	24.9(0.3-61)	0.462
LH(mIU/ml)	14(0.2-26)	11(0.3-27)	0.184
TESTOSTERON(ng/ml)	3.4(1.5-7.5)	2.8(0.7-5.9)	0.222
İNHİBİN B(pg/ml)	86(50-165)	48(11-110)	**0.000**

Tablo 8. Grup 2 deki hastaların hormonal değerleri ile sperm varlığı/yokluğu arasındaki ilişki

GRUP 2	SPERM VARLIĞI(n=26)	SPERM YOKLUĞU(n=17)	P Değeri
FSH(mIU/ml)	17.2(0.08-63)	27.8(0-50)	**0.015**
LH(mIU/ml)	8.1(0.1-20)	10.7(0-28)	0.184
TESTOSTERON(ng/ml)	3.1(1-6.4)	3.3(1.4-5.3)	0.567
İNHİBİN B(pg/ml)	86(16-205)	64(1-138)	0.233

Tablo 9. Sperm varlığı/yokluğunun istatistiksel analizi

	SPERM VARLIĞI(n=49)	SPERM YOKLUĞU(n=35)	P Değeri
GRUP 1(n=41)	23	18	0.495
GRUP 2(n=43)	26	17	0.310

Grup 1'deki hastalardan tek tarafta sperm bulunan 3 hastanın bakılan histopatolojilerinden ise 1'inde her iki testiste de sertoli hücreleri tespit edilmiş olup, 1'inde sperm bulunan testiste spermatogenez yaygın olup karşı testiste sertoli hücreleri daha yaygın olarak izlenmiştir. 1 hastada da her iki testiste de büyük oranda sertoli hücreleri izlenirken birkaç adet tübülde hipospermatogenez ve aktif spermatogenez izlenmiştir.

Grup 1'deki hastalardan 9'unda öncesinde TESE hikayesi olup sperm bulunmayan bu hastalara aromataz inhibitörü tedavisi sonrası yapılan bilateral MD-TESE işleminde 5'inde yine sperm elde edilememişken 3'ünde bilateral sperm bulunmuştur. 1 hastada ise sağ testiste bulunamayıp sol testiste sperm bulunmuştur (Bu hastamızın önceki TESE hikayesi sağ tarafa yapılmış olup güncel testis volümleri ise sağ testis volümü=14 ml ve sol testis volümü=14 ml olarak değerlendirilmiştir).

Grup 2'deki hastaların ise 7'sinde öncesinde TESE hikayesi olup bu 7 hastaya aromataz inhibitörü tedavisi sonrası MD-TESE işlemi yapılmıştır. Bu hastaların 3'ünde sperm bulunamazken 4'ünde sperm bulunmuştur. Sperm bulunan 4 hastamızın 2'sinin bilateral TESE hikayesi olup sağ ve sol testis hacimleri arasında fark yokken 1'inin önceden sağ TESE hikayesi olup sağ testis volümü=8 ml ve sol testis

volümü=10 olarak olup biz sol tarafa MD-TESE işlemi gerçekleştirdik. Diğer hastamızın ise yine sağ TESE hikayesi olup sağ testis volümü= 8 ml ve sol testis volümü=6 ml olarak izlenmesi üzerine sağ tarafa MD-TESE işlemi gerçekleştirilmiştir.

Daha önceden sol orşiopeksi hikayesi olan 2 hastaya sağ tarafa MD-TESE işlemi yapılırken 1'inde sperm bulunup diğerinde sperm bulunamamıştır. Bilateral orşiopeksi hikayesi olan 4 hastamızdan 2'sinde bilateral MD-TESE işlemi yapılıp 1'inde her iki testiste de sperm bulunmuş olup 1'inde ise her iki testiste de sperm bulunmamıştır. Diğer 2 hastamıza ise tek taraflı MD-TESE yapılmış olup her iki hastada da sperm bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızdan 8'inde sol varikosel tespit edilmiş olup 5'inde tek taraflı 3'üne ise bilateral MD-TESE işlemi yapıldı. Tek taraflı yapılanların 3'ünde sperm bulunamazken (2'sine sağ MD-TESE 1'ine ise sol MD-TESE yapıldı) 2'sinde ise sperm bulunmuştur (her ikisine de sol tarafa MD-TESE işlemi yapılmıştır). Bilateral MD-TESE yapılan 3 hastada ise 1'inde sperm bulunamazken 1'inde varikosel olan tarafta 1'inde ise karşı testiste sperm bulunmuştur.

Kliniğimizce yapılan Grup 2'deki hastaların işlem süresi yaklaşık olarak 40 dk sürmüşken Grup 1'deki hastaların işlem süresi ise 56 dk olarak belirlenmiştir**(p=0.04).**

6. TARTIŞMA

İnfertilite nedeniyle günümüzde hasta başvuruları giderek artış göstermekte olup infertilite tespit edilen hastalarda azospermi saptanması durumunda azosperminin obstruktif azospermi mi yoksa non-obstruktif azospermi mi olduğu tespit edilmelidir. Obstruktif azospermide tedavi etyolojiye yönelik yapılırken non-obstruktif azospermide tedavi yardımcı üreme teknikleri kullanılarak yapılabilmektedir. NOA'li hastalarda en çok yardımcı üreme tekniği olarak komplikasyonu en az ve başarı şansı en yüksek olan MD-TESE tekniği kullanılmaktadır(3,5,10). Bu teknik ile sperm bulunma oranı hekimin deneyimine bağlı olarak %35-75 arasında değişmektedir(2,40).

Yapılan çalışmalarda MD-TESE başarısını belirlemek için hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, testis hacmi, serum FSH, LH, Prolaktin, Estradiol, Testosteron, İnhibin B düzeyleri, Klinefelter Sendromu, AZF gen delesyon varlığı, daha önceden skrotal cerrahi ve/veya TESE hikayesi, yapılan MD-TESE işleminin tek taraflı veya çift taraflı yapılması gibi birçok etken araştırılmış olup, TESE başarısında tek başına belirgin bir etken saptanamamıştır(85).

MD-TESE için unilateral veya bilateral yapılması ile ilgili tartışmalar olmakla beraber Amer ve ark. yayınladığı bir çalışmada sağ testis ile sol testisin histopatolojileri arasındaki farkın %21.7-23 oranında olduğu ve yine aynı testisin üst lobu ile alt lobunun arasındaki histopatolojik farkların %6.6 olduğunu ortaya belirtmişlerdir.(95). Bizim çalışmamızda ise Grup 1'deki hastalarımızın sağ testis ile sol testisin histopatolojileri arasındaki fark %13 olarak ölçüldü. Plas ve ark.'nın çalışmasında ise tek taraflı yapılan testis biyopsileri ile çift taraflı yapılan testis biyopsilerinde çift taraflı testis biyopsilerinin daha üstün olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada azospermili hastalara iki taraflı testis biyopsisi yapılmış olup ve iki testis arasında histopatolojik olarak %28'lik farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$)(96). Ramasy ve ark. ise bilateral MD-TESE yapılan 506 hastadan sadece 40'ında (%7.9) tek taraflı sperm bulunamayıp karşı tarafta sperm bulunduğunu bildirmişlerdir(97). Yapılan başka bir çalışmada ise tek taraflı sperm bulamayıp karşı tarafta sperm bulma oranının %13.3 olduğu bildirilmiştir(98). Bizim çalışmamızda Grup 1 hastalarında bir testiste

sperm bulunamayıp diğer testiste sperm bulunma oranı %7.3 (3/41) olarak belirlendi ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterildi.

Çalışmamızı destekleyen başka bir çalışmada ise aşamalı olarak aynı anda yapılan cTESE ile unilateral MD-TESE ve bilateral MD-TESE arasında sperm bulma oranlarında hiçbir fark bulunmamıştır(99).

Tekrar eden testis ameliyatları sonrasında sperm bulunma oranları giderek düşmektedir(100). Bunun için yapılacak her türlü invaziv işlemde çok dikkatli olunmalı ve yapılması muhtemel bir sonraki MD-TESE işlemi göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda Grup 1'de sperm bulunma oranı %56.1 iken, Grup 2'de ise %60.5 olarak ölçüldü. Gruplar arasında sperm bulunma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ancak yine de Grup 2'de sperm bulunma oranı Grup 1'den daha yüksektir.

TESE sonrası nadir olarak görülsede ağrı, hematom, enfeksiyon gibi komplikasyonlar bilateral yapılan TESE'lerde, tek taraflı yapılan işlemlere nazaran riskin artabileceği unutulmamalıdır(48). Bu nedenle sperm bulunmama durumunda testis dokusunu azaltmamak, muhtemel gelişebilecek komplikasyonu en aza indirgemek için bir sonraki MD-TESE işlemi de göz önüne alınarak işlemin başka seanslara bırakılmasında fayda görülmektedir. Bizim çalışmamızda Grup1'deki hastalarımızdan 3'ünde (%7.3) postop yara yeri enfeksiyonu ve ateş gelişirken Grup 2'deki hastalarımızın hiçbirinde postop komplikasyon gelişmemiştir. Grup 1'de görülen komplikasyonların gruplar arasındaki işlem süresinin farkına ve daha fazla dokuya işlem yapılmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Testis patolojilerinin değerlendirilmesinde günümüzde en sık kullanılan skorlama yöntemlerinden biri de Johnsen skorlamasıdır. Bu skorlama biyopsi örneğinde, her seminifer tübülün olgunluğuna göre 10'dan 1'e kadar değer verilir. Yapılan bir çalışmada tek taraflı alınan testis biyopsi örneği ile çift taraflı alınan testis biyopsi örneklerinin histopatolojileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken, başka bir çalışmada ise Johnsen skorlamasının tutarlılığı tamamen rastgele etkilerden kaynaklandığı ve bir testis için oluşan skorun diğer testisi temsil

etmediği belirtilmiştir. Bu açıdan NOA'li hastalarına biyopsi veya sperm alımı yapıldığında bilateral yapılması önerilmektedir(101). Tek tip veya karışık histopatolojisi olan hastalarda bilateral testis biyopsisi veya yapılacaksa MD-TESE işlemi yapmak daha avantajlıdır(102).

Plaset ve ark. tarafından yapılan çalışmada, azospermi olan erkeklerin değerlendirilmesinde bilateral testis biyopsilerinin tek taraflı biyopsilere göre sperm bulunma oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İki taraflı yapılan biyopsilerin %28'inde histopatolojik olarak farklılık görülürken %72'sinde benzer histopatolojik bulgular görülmüştür. Prader orşidometrisi ile ölçüldüğünde testislerde %54.8'inde simetrik ve % 45.2'sinde asimetri belirlenmiş olup sadece tek taraflı testis biyopsisi yapıldığında hastaların %20'sinde karşı testisteki fokal spermatogenez atlanmış olabileceği belirtilmektedir. Simetrik testisli hastaların %21.7'sinde, asimetrik testisli hastaların %26.3'ünde yapılan bilateral testis biyopsilerinde farklı histopatolojik bulgular saptanmıştır. Bu çalışmada tek taraflı biyopsi yapılsaydı simetrik testisli hastaların %8.6'sında, asimetrik testisli hastaların ise %21.1'inde kontralateral fokal spermatogenez atlanmış olacaktı(96). Bizim çalışmamızda Grup 1'deki hastalarımızın testis volümlerinin %21'inin (n=9/41) asimetrik olduğu belirlenmişken, Grup 2'de ise %32 (n=14/43) olarak belirlenmiştir. Grup 1'deki simetrik testisli hastaların 17'sinde her iki testiste de sperm bulunabilmişken, 14'ünde ise her iki testiste de sperm bulunamamıştır. Buna karşılık sadece 1'inde bir tarafta sperm bulunamayıp karşı testiste sperm bulunmuştur(%2.4). Asimetrik testisli hastalardan ise 4'ünde sperm her iki testiste de bulunamazken 3'ünde ise her iki testiste de bulunmuştur. 2'sinde ise bir testiste bulunamayıp diğer testiste bulunmuştur(%22). Sigman ve Howards'a göre ise simetrik testisli hastalarda tek taraflı biyopsi yeterli olup, bilateral biyopsiler sadece asimetrik testislerde yapılmalıdır(96). Bizim verilerimiz de asimetrik testislerde bilateral biyopsi alınmasını destekleyen istatistiksel veriler mevcut olmayıp bu konu hakkında daha büyük seriler ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Schulze ve ark. 1999'da TESE ile iki testis arasında sperm elde etme oranında % 32.7'lik bir fark olduğunu belirterek TESE işleminin bilateral yapılmasında fayda olabileceği görüşünü belirtmişlerdir(103).

Ramasamy ve ark, bilateral MD-TESE yapılan 506 erkekten sadece 40'ında (% 8), ilk tarafta hiç sperm tespit edilmediğinde karşı tarafta sperm bulunduğunu gösterdi. Aynı çalışmada Klinefelter sendromlu ve küçük hacimli testislerde negatif tek taraflı MD-TESE sonrası kontralateral tarafta sperm bulma şansı daha yüksek olduğu belirtilmiştir(97). Bizim çalışmamızda ise bir tarafta sperm bulunamayıp diğer tarafta sperm bulunan 3 hastamızda 2'si 46,XY, 1'i ise 47,XXY karyotipine sahipken bunların 1'inin testisleri simetrik iken diğer 2'sinin ise testisleri asimetrik olup volümü daha iyi olan testiste sperm bulunmuştur. Grup 1'deki Klinefelter sendromlu hastalarımızdan 4'ünde sperm bulunamazken 3'ünde her iki testiste de 1'inde ise volümü daha iyi olan testiste sperm bulunmuştur. Literatürde Klinefelter Sendromlu hastalarda yapılan TESE işlemlerinden sonra sperm bulunma oranları ile ilgili çalışmalar mevcut olup, bizim çalışmamızdaki sendromlu hastaların sayısının bu konuda çalışma yapabilmek için yetersiz olması nedeniyle Klinefelter sendromlu hastalarda gruplar arasında sperm elde etme oranları açısından fark olup olmadığı değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda 43 hastaya yapılan tek taraflı MD-TESE işleminde 26 (%60.5) hastamızda sperm bulunabilmişken, 17 (%39.5)'sinde ise sperm bulunamamıştır. Bilateral MD-TESE operasyonu yapılan 41 hastamızdan ise 20 (%48.8) hastamızda her iki testiste sperm bulunurken, 18 (%43.9) hastamızda ise her iki testiste de sperm bulunamamıştır. MD-TESE yapılan toplam 84 hastadan 49'unda sperm bulunabilmişken 35'inde ise sperm bulunamamıştır (toplam sperm bulma oranı %58). Bu verilere bakılarak yaptığımız çalışmada MD-TESE işleminin bilateral yapılmasının sperm bulma oranında belirgin bir artışa sebep olmadığı görülmüştür. Literatüre baktığımızda tek tarafta sperm bulamayıp karşı testiste sperm bulma oranı %7-30 arasında değişirken çalışmamızda bu oran %7.3 olarak belirlenmiştir.

Grup 2'de operasyon süresi ortalama olarak 40.1 dk. , Grup 1'de ise 56.3 dk olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte işlemin invaziv bir işlem olması, anestezi altında yapılması, enfeksiyon, ateş, yara yeri açılması, kanama, hematom, anesteziye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar da göz önüne alındığında işlem süresinin kısa olmasının bir avantaj olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda tek taraflı yapılan TESE işlemlerinde hiç komplikasyon izlememişken

çift taraflı yaptığımız işlemlerde toplam 3 hastada yara yeri enfeksiyonu ya da ateş görülmüştür.

MD-TESE başarısını etkileyebilecek yaş, testis volümleri, hormonal değerler, genetik faktörler, geçirilmiş skrotal cerrahi hikaye ve histopatoloji gibi birçok etken araştırılmış olup bizim çalışmamızda bunlar içinde sadece Grup 1'deki hastalar için hormonal değerlerden inhibin B' nin ve her iki gruptada histopatolojilerinin sperm bulma açısından anlamlı olduğu görüldü. Grup 1'deki hastalarımızdan sperm bulunanların histopatolojik ayrımına baktığımızda her iki testisinde de sperm bulunan hastaların (n=20) 10'u hipospermatogenez (%50), 4'ü aktif spermatogenez (%20), 2'si maturasyon arresti (%10) ve 4'ü ise sertoli hücresi (%20) olarak değerlendirilmişken, her iki testisinde sperm bulunmayanlarda (n=18) ise 9'unun maturasyon arresti (%50) ve diğer 9'unun ise sertoli hücresi (%50) olduğu gözlemlendi. Bir testisinde sperm bulunup diğer testisinde sperm bulunmayan 3 hastamızın ise 2'sinin her iki testis histopatolojisi de hipospermatogenez gelirken diğerinin ise sperm bulunan taraf hipospermatogenez diğer taraf ise sertoli hücresi olarak değerlendirildi. Grup 1'deki (n=41) hastalarımızın sağ testis ve sol testis histopatolojik olarak ayrımına bakarsak 36'sının (%87) her iki testis histopatolojisi aynıyken 5'inin (%13) ise farklı olarak değerlendirildiği görüldü. Grup 2'deki hastalarımızdan ise sperm bulunanların histopatolojik değerlendirmesinde 2 maturasyon arresti (%7.7), 10 sertoli hücreleri (%38.4), 4 aktif spermatogenez (%15.3) ve 10 hipospermatogenez (%38.4) tespit edildi. Sperm bulunmayanların ise 8'i maturasyon arresti (%47) ve 9'u ise sertoli hücresi (%53) olarak değerlendirildi. Histopatolojisi aktif spermatogenez ve hipospermatogenez olarak değerlendirilen hiçbir hastamızda sperm yokluğuna rastlanılmadı.

Testis hacim küçüklüğü de MD-TESE işleminde sperm bulunmayacağı anlamı taşımamaktadır(104). Çalışmamızda prader orşidometrisi ile ölçülen <10 ml testislerde toplam 30 hastamızdan 14'ünde (%46) sperm bulunurken 16'sında (%54) ise sperm bulunmamıştır. Bu sonuçlar literatürdeki bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Yapılan bütün MD-TESE operasyonlarında cerrahi teknik olarak insizyonumuz testise transvers olarak yapıldı. Ancak yapılan bir çalışmada tunica

albugineaya yapılan longitudinal kesi sonrası testisküler parankimde transvers dilimlemenin yüzey alanını artırarak MD-TESE'de sperm bulunma ihtimalini iyileştirdiği görülmüştür(105). Bu konu hakkında daha ileri ve çoklu çalışmaların yapılmasının faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

MD-TESE başarısını etkileyen birçok etken mevcuttur. Literatürde bunlar arasında kanıtlanmış tek faktör testis histopatolojisidir. Yapılacak ilk işlemde testis patolojisi bilinmediğinden bir etkisi olmasa da gerekebilecek sonraki MD-TESE'lerde işlemin gerekliliği ve sonucu hakkında fikir yürütmemize yardımcı olabilmektedir(106). Tüm bunlarla beraber MD-TESE işlemi bir ekip işidir. Cerrahi ve laboratuar ekibinin birlikte uyumu, işlemler için ayrılan yeterli zaman, cerrahın ve embriyoloğun deneyimi, cerrahi teknik olarak çizilen insizyonun şekli, kullanılan mekanik ve enzimatik (DNAaz ve kollegenaz tip 4) ayrıştırma teknikleri, pentoksifilin ile iyileştirme gibi etkenler MD-TESE başarısını etkileyebilmektedir(107). Çalışmamızdaki tüm işlemlerin tek cerrah tarafından yapılmış olması, intraoperatif TESE başarısını etkileyen cerrahlara bağlı faktörlerin ortadan kalkmasını ve verilerin daha sağlıklı olmasını sağlamıştır.

Çalışmamıza başlarken tek taraflı MD-TESE yaptıktan sonra sperm elde edilemeyen ve gerekli görülen hastalarda ek tedaviler planlanmış olup COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaların tekrar başvurmaması ve tedavi hizmetlerinde yaşanan kısıtlamalar nedeniyle bu tedaviler yapılamamıştır. Pandeminin sona ermesi ile bu çalışmanın devamı niteliğinde ikinci bir çalışma yapılması planlanmaktadır.

MD-TESE işlemi sonrası hipogonadizm bir risk olarak görülmektedir. Çoklu testis biyopsisi ve işlemleri (bilateral MD-TESE ve tekrarlayan MD-TESE'ler gibi) Leyding hücre fonksiyonunu ve buna bağlı olarak Testosteron seviyelerinde düşmelere sebep olarak androjen eksikliği oluşturabilmektedir(108). MD-TESE işleminden sonra testosteron seviyelerinde düşme ameliyat öncesi değerlere %80-93 oranında geri döndüğü fakat bu geri dönüşün 12 aya kadar sürebildiği unutulmamalıdır(109). Çalışmamızda bu faktörü de araştırmayı amaçlasak da çalışma sürecine denk gelen COVİD-19 pandemisi nedeni ile hastalarımızın kliniğimize kontrol amacı ile geri dönüşünün yeterli sayıda olmaması bu açıdan inceleme yapamamıza neden olmuştur.

Yukarıda belirttiğimiz gibi pandemi sonrası çalışmamızın devamı niteliğinde olan bu çalışmanın da yapılması planlanmaktadır.

7. SONUÇ

MD-TESE operasyonu kimi kaynaklarda bilateral olarak yapılması önerilmiştir. Buna göre, eğer bir testiste sperm bulunamaz ise karşı testise geçilerek o testise de aynı işlemin yapılması önerilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda ise bu işlemin tek taraflı yapılması önerilmektedir.

MD-TESE işlemi diğer TESE çeşitlerine oranla daha az invaziv ve sperm bulunma oranı daha yüksek olmasıyla beraber sonuçta invaziv bir işlem olması ve postop ağrı, hematom, enfeksiyon gelişebileceği ve işlem süresi uzadıkça bu komplikasyonların gelişme ihtimalinin artabileceği unutulmamalıdır.

Ayrıca ilk yapılan MD-TESE sonrası sperm bulunamamışsa bundan sonraki işlemlerde testis volüm kaybı olabileceğinden sperm bulunma oranı giderek azalmaktadır. Sperm elde etmek için yapılacak ilk girişim o hastanın elde edebileceği en yüksek şansa sahiptir. Bu nedenle tek taraflı yapılan işlemlerden sonra sperm bulunamama durumunda ek tedavilerle (hormonal tedavi, varikoseli varsa varikoselektomi) ikinci bir TESE başarısının arttırılması adına, gelişebilecek komplikasyonlar ve uzamış anestezi süresi de düşünüldüğünde öncelikle tek taraflı TESE işleminin yapılmasını önermekteyiz.

8. 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. Doğan HS, Kaygısız O, Pişkin MM, Çanaklı F. Güncelleme Serileri.
8. Karagüzel G, Güngör F, Karagüzel G, Yıldız A, Melikoğlu M. Unilateral spermatic cord torsion without ipsilateral spermatogenetic material: effects on testicular blood flow and fertility potential. Urological research. 2004;32(1):51-4.
9. Çayan S, Aşcı R, Erdemir F, Yaman Ö, Usta MF, Orhan İ. Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi.
10. Çayan S. Erkek Infertilitesi Değerlendirme, Medikal Ve Cerrahi Tedaviler.
11. 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.
12. Matzuk MM, Lamb DJ. Genetic dissection of mammalian fertility pathways. Nature Medicine. 2002;8(10s):S33-S40.

13. 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.
14. Ertaş K, Eroğlu Ö, Yüksel S. Azospermik ve oligospermik hastaların spermiyogram parametrelerine göre sınıflandırılması. Journal of Health Sciences and Medicine.1(4):85-93.
15. 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.
16. Kolettis PN, Sabanegh ES. Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. The Journal of urology. 2001;166(1):178-80.
17. 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.
18. 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.
19. Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. Urologic Clinics. 2014;41(1):195-204.
20. 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.
21. 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.
22. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. Fertility and sterility. 2002;77(5):873-82.
23. Abdel Raheem A, Garaffa G, Rushwan N, De Luca F, Zacharakis E, Abdel Raheem T, et al. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm

retrieval in men with non-obstructive azoospermia. BJU international. 2013;111(3):492-9.

24. Bernie AM, Ramasamy R, Schlegel PN. Predictive factors of successful microdissection testicular sperm extraction. Basic and clinical andrology. 2013;23(1):1-7.
25. 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.
26. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. The Journal of urology. 1989;142(1):62-5.
27. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. Clinics. 2011;66(4):691-700.
28. Schlegel P. Causes of azoospermia and their management. Reproduction, Fertility and Development. 2004;16(5):561-72.
29. Schlegel PN, Li PS. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoopsermia. VIDEO. Human Reproduction Update. 1998;4(4):439-.
30. 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.
31. Craft I, Bennett V, Nicholson N. Fertilising ability of testicular spermatozoa. The Lancet. 1993;342(8875):864.
32. Tsirigotis M, Bennett V, Nicholson N, Khalifa Y, Hogewind G, Yazdani N, et al. Experience with subzonal insemination (SUZI) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) on unfertilized aged human oocytes. Journal of assisted reproduction and genetics. 1994;11(8):389-94.
33. Shrivastav P, Nadkarni P, Wensvoort S, Craft I. Andrology: percutaneous epididymal sperm aspiration for obstructive azoospermia. Human reproduction. 1994;9(11):2058-61.
34. BELKER AM, SHERINS RJ, DENNISON-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.

35. 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.
36. 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.
37. Temple-Smith P, Southwick G, Yates C, Trounson A, De Kretser D. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. 1985;2(3):119-22.
38. 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.
39. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. International braz j urol. 2011;37(5):570-83.
40. Schlegel PN, editor Nonobstructive azoospermia: a revolutionary surgical approach and results. Seminars in reproductive medicine; 2009: © Thieme Medical Publishers.
41. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T, Takada S, Koga M, Takeyama M, et al. Salvage microdissection testicular sperm extraction after failed conventional testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. The Journal of urology. 2006;175(4):1446-9.
42. Schlegel PN. Perspectives on repeat sperm retrieval in nonobstructive azoospermia. Fertility and Sterility. 2013;100(1):60.
43. 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.

44. 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.
45. 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.
46. Shah R, Gupta C. Advances in sperm retrieval techniques in azoospermic men: A systematic review. Arab journal of urology. 2018;16(1):125-31.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Bryson CF, Ramasamy R, Sheehan M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction. The Journal of urology. 2014;191(1):175-8.
52. Ramasamy R, Trivedi NN, Reifsnyder JE, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Age does not adversely affect sperm retrieval in men undergoing microdissection testicular sperm extraction. Fertility and sterility. 2014;101(3):653-5.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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).
58. 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.
59. George JW, Dille EA, Heckert LL. Current concepts of follicle-stimulating hormone receptor gene regulation. Biology of reproduction. 2011;84(1):7-17.
60. Zitzmann M, Nordhoff V, von Schönfeld V, Nordsiek-Mengede A, Kliesch S, Schüring AN, et al. Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. Fertility and sterility. 2006;86(2):339-47.
61. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. Fertility and sterility. 2009;92(2):590-3.
62. 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.

63. 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.
64. Meachem S, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. European journal of endocrinology. 2001;145(5):561-71.
65. Ballescá JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fábregues F, de Osaba MJM, et al. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. Human Reproduction. 2000;15(8):1734-8.
66. 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.
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. Zhang H, Xi Q, Zhang X, Zhang H, Jiang Y, Liu R, et al. Prediction of microdissection testicular sperm extraction outcome in men with idiopathic nonobstruction azoospermia. Medicine. 2020;99(18):e19934.
73. Stahl PJ, Masson P, Mielnik A, Marean MB, Schlegel PN, Paduch DA. A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. Fertility and sterility. 2010;94(5):1753-6.
74. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. The Journal of urology. 2009;182(3):1108-13.
75. Ferhi K, Avakian R, Griveau JF, Guille F. Age as only predictive factor for successful sperm recovery in patients with Klinefelter’s syndrome. Andrologia. 2009;41(2):84-7.
76. Inci K, Gunay LM. The role of varicocele treatment in the management of non-obstructive azoospermia. Clinics. 2013;68:89-98.
77. Mehta A, Goldstein M. Varicocele repair for nonobstructive azoospermia. Current opinion in urology. 2012;22(6):507-12.
78. 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.
79. Barbotin A-L, Dauvergne A, Dumont A, Ramdane N, Mitchell V, Rigot J-M, et al. Bilateral versus unilateral cryptorchidism in nonobstructive azoospermia: testicular sperm extraction outcomes. Asian journal of andrology. 2019;21(5):445.
80. Ortac M, Cilesiz NC, Demirelli E, Aydın R, Savun M, Ermec B, et al. Undescended testis does not affect the outcome of microdissection testicular sperm extraction: Undescended testis does not affect the outcome of TESE. Urology. 2020.
81. Sangster P, Alnajjar H, Ahmed K, Christodoulidou M, Williamson E, Kelly J, et al. Microdissection TESE (mTESE) following adult orchidopexy for

undescended intra-abdominal and inguinal testicles–surgical techniques and outcomes from a single-centre cohort. Andrology. 2020;8(1):166-70.

82. Jezek D, Knuth U, Schulze W. Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum follicle stimulating hormone and azoospermia: correlation between testicular morphology, TESE results, semen analysis and serum hormone values in 103 infertile men. Human reproduction (Oxford, England). 1998;13(5):1230-4.
83. Sousa M, Cremades N, Silva J, Oliveira C, Ferraz L, da Silva JT, et al. Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcome after microinjection of fresh and frozen–thawed sperm and spermatids. Human Reproduction. 2002;17(7):1800-10.
84. SU L-M, Palermo GD, Goldstein M, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia: testicular histology can predict success of sperm retrieval. The Journal of urology. 1999;161(1):112-6.
85. Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. International journal of andrology. 2001;24(5):306-10.
86. Toksöz S, Kizilkan Y. Comparison of the Histopathological Findings of Testis Tissues of Non-Obstructive Azoospermia with the Findings after Microscopic Testicular Sperm Extraction. Urology journal. 2019;16(2):212-5.
87. Kalsi JS, Shah P, Thum Y, Muneer A, Ralph DJ, Minhas S. Salvage micro-dissection testicular sperm extraction; outcome in men with non-obstructive azoospermia with previous failed sperm retrievals. BJU international. 2015;116(3):460-5.
88. 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.
89. Witt MA, Elsner C, Kort HI, Massey JB, Mitchell-Leef D, Toledo AA, et al. A live birth from intracytoplasmic injection of a spermatozoon retrieved from testicular parenchyma. The Journal of urology. 1995;154(3):1136-7.

90. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, et al. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? Human reproduction (Oxford, England). 1997;12(1):80-6.
91. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(11):6263-7.
92. Khadra AA, Abdulhadi I, Ghunain S, Kilani Z. Efficiency of percutaneous testicular sperm aspiration as a mode of sperm collection for intracytoplasmic sperm injection in nonobstructive azoospermia. The Journal of urology. 2003;169(2):603-5.
93. Çelik Ö, Hatırnaz Ş, Erşahin A, Başbuğ A, Yıldırım GY, Özener V, et al. Testis spectroscopy may predict sperm retrieval rate in men with non-obstructive azoospermia undergoing micro-TESE: A pilot study. Journal of the Turkish German Gynecological Association. 2020;21(2):70.
94. Mangum CL, Patel DP, Jafek AR, Samuel R, Jenkins TG, Aston KI, et al. Towards a better testicular sperm extraction: novel sperm sorting technologies for non-motile sperm extracted by microdissection TESE. Translational Andrology and Urology. 2020;9(Suppl 2):S206.
95. 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.
96. Plas E, Riedl CR, Engelhardt PF, Mühlbauer H, Pflüger H. Unilateral or bilateral testicular biopsy in the era of intracytoplasmic sperm injection. The Journal of urology. 1999;162(6):2010-3.
97. Ramasamy R, Reifsnyder JE, Husseini J, Eid P-A, Bryson C, Schlegel PN. Localization of sperm during microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. The Journal of urology. 2013;189(2):643-6.

98. Moein MR, Moein MR, Ghasemzadeh J, Pourmasoumi S. Evaluation of sperm retrieval rate with bilateral testicular sperm extraction in infertile patients with azoospermia. Iranian journal of reproductive medicine. 2015;13(11):711.
99. Franco G, Zavaglia D, Cavaliere A, Leonardo C, Petrucci F, De Cillis A, et al., editors. A New Stepwise Microtese Approach In Nonobstructive Azoospermia. European Urology Supplements; 2009: Elsevier Science BV Po Box 211, 1000 AE Amsterdam, Netherlands.
100. 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.
101. Tang W-H, Zhou S-J, Song S-D, He H-Y, Wu H, Zhang Z, et al. A clinical trial on the consistency of bilateral testicular tissue histopathology and Johnsen score: single side or bilateral side biopsy? Oncotarget. 2018;9(35):23848.
102. Dadkhah F, Hosseini SJ, Gilani MAS, Farrahi F, Amini E, Kazeminejad B. Optimal number of biopsies and impact of testicular histology on the outcome of testicular sperm extraction. Urology journal. 2013;10(1):795-801.
103. Schulze W, Thoms F, Knuth U. Testicular sperm extraction: comprehensive analysis with simultaneously performed histology in 1418 biopsies from 766 subfertile men. Human Reproduction. 1999;14(suppl_1):82-96.
104. Colpi GM, Colpi EM, Piediferro G, Giacchetta D, Gazzano G, Castiglioni FM, et al. Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia: a randomized controlled study. Reproductive biomedicine online. 2009;18(3):315-9.
105. 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;8(5):1214-21.
106. 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.
107. Canepa P, De Leo C, Casciano I, Rizzo C, Sozzi F, Ambrosini F, et al. Failure modes and effects analysis for testicular sperm extraction management process. Andrologia. 2020;52(3):e13506.

108. Comhaire F. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. European urology. 2000;38(6):655-62.
109. Kapadia AA, Walsh TJ. Testicular Mapping: A Roadmap to Sperm Retrieval in Nonobstructive Azoospermia? Urologic Clinics. 2020;47(2):157-64.