

# Non-obstrüktif azospermiye güncel yaklaşım

## Current approach to non-obstructive azospermia

Yusuf Arıkan<sup>1</sup>, Mehmet Zeynel Keskin<sup>2</sup>, Burak Karabacakoglu<sup>3</sup>

### ÖZ

İnfertilite her altı çiftten 1'ini etkilemektedir ve erkek faktörlü infertilite vakaların %50'sinde neden olarak gösterilmektedir. Azospermi, ejakülat- ta spermatozoa bulunmaması olarak tanımlanır ve erkek faktörlü infertilitenin en uç şekli olarak kabul edilir. Geçmişte bu erkekler kısır olarak kabul edilirdi, ancak testiküler sperm ekstraksiyonu ve yardımcı üreme teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla azospermisi olan erkekler biyolojik olarak kendi çocuklarına baba olabilmektedir. Non-obstrüktif azospermi (NOA), spermatogenezde bir bozukluk olduğunda ortaya çıkar. Bu derlemede NOA'nın çağdaş yönetimi anlatılmakta ve NOA'lı erkeklerin tanı ve tedavisinde hormon stimülasyon tedavisinin, cerrahi ve embriyolojik faktörlerin ve proteomik, genomik ve yapay zekâ sistemleri gibi yeni teknolojilerin rolü tartışılmaktadır. Ayrıca, NOA'lı erkeklerin kanser ve kardiyovasküler komorbiditeler geliştirme riski yüksek olan hassas bir popülasyonu temsil ettiğini vurguluyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** azospermi, non-obstrüktif azospermi, infertilite, hipogonadizm

### ABSTRACT

Infertility affects 1 in 6 couples and male factor infertility is the cause in 50% of cases. Azoospermia is defined as the absence of spermatozoa in the ejaculate and is considered the most extreme form of male factor infertility. In the past, these men were considered infertile, but with the advent of testicular sperm extraction and assisted reproductive technologies, men with azoospermia can biologically father their own children. Non-obstructive azoospermia (NOA) occurs when there is a defect in spermatogenesis. This review describes the contemporary management of NOA and discusses the role of hormone stimulation therapy, surgical and embryological factors, and new technologies such as proteomics, genomics and artificial intelligence systems in the diagnosis and treatment of men with NOA. We also emphasize that men with NOA represent a vulnerable population at high risk of developing cancer and cardiovascular comorbidities.

**Keywords:** azoospermia, non-obstructive azoospermia, infertility, hypogonadism

## GİRİŞ

İnfertilite her altı çiftten birinde görülen bir antite olup erkek faktörü bu vakaların yaklaşık %50'sinde etkendir.<sup>[1]</sup> Azospermi ejakulatta spermatozoanın görülmemesi olarak tanımlanır. Obstrüktif azospermi testiküler ya da genital duktal sistemdeki tıkanıklık olmasıdır. Non-obstrüktif azospermi ise (NOA) normal ejakülat volümüne rağmen en az iki sperm analizinde sperm görülmemesidir.<sup>[2]</sup> Bu da temelde spermatogenezin bozulmasından kaynaklıdır. NOA erkek kaynaklı infertilitenin ise yaklaşık %10-15'inden sorumlu olup erkek infertilitesinin en ciddi formudur.<sup>[3]</sup>

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, İzmir, Türkiye

#### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Uzm. Dr. Yusuf Arıkan  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İzmir - Türkiye  
Tel: +90 542 204 93 28  
E-mail: dryusufarikan@gmail.com

**Geliş/ Received:** 08.12.2023

**Kabul/ Accepted:** 26.12.2023

## NON-OBSTRÜKTİF AZOSPERMİYE YAKLAŞIM

NOA etiyojisi temel olarak pre-testiküler (sekonder hipogonadizm) ve testiküler (primer hipogonadizm) olarak iki gruba ayrılır.<sup>[3]</sup> Pre-testiküler NOA yapısal olarak normal testise rağmen hipotalamik-pitüiter sistem hastalıklarına bağlı hormon bozukları ve sperm yolağının bozulması ile karakterizedir. Testiküler NOA'da ise testisin kendisine bağlı bozukluklar nedeniyle spermatogenezis olmaz.<sup>[4]</sup> NOA histopatolojik olarak ise hipospermatogenezis, matürasyon arresti ve Sertoli-cell only (SCO) olarak gruplandırılabilir. Hipospermatogeneziste spermatogenezisin tüm evreleri tamamlanmış iken sayıda azalma mevcuttur. Matürasyon arresti spermatogenezisin tamamlanamadığını ve primer, sekonder spermatosit veya spermatid evresinde durduğunu işaret eder. Bu nedenle olgun spermatozoa bulunmaz. SCO sendromunda ise germinal epitelyum tamamen yoktur. Bunun yanı sıra NOA hastalarında mikst tip histopatolojilerde görülebilir.<sup>[5]</sup> En az iki sperm testinde sperm görülmediği zaman mutlaka santrifüj ile doğrulanıp doğrulanmadığı kontrol edilmelidir. Çünkü semen analize dayalı NOA tanısı alan hastaların %35'inde santrifüj



sonrası sperm bulunabilir ki bu da kriptozoospermi olarak adlandırılır. Azospermi tanısından sonra ise obstrüktif etiyojiler ekarte edilmeli ve semen hacmi incelenmelidir.<sup>[6]</sup>

NOA tanısı konulduktan sonra ise hastaya detaylı değerlendirme yapmak hem infertilite hem de sistemik sebepler dolayısı ile elzemdir. Dikkatli anamnez altın kural olup yaş, vücut kitle endeksi (VKI), geçirilmiş enfeksiyonlar, kriptorşidizm öyküsü, infertilite süresi, ilaç kullanım öyküsü (steroid), kemoterapi ya da radyoterapi öyküsü sorgulanmalıdır.<sup>[7]</sup> Fizik muayenede tiroid, kalp, akciğer ve batin muayenesi yapılmalı, jinekomasti gibi bulgular atlanmalıdır. Testis muayenesinde normal testis volümüne göre (18–20 ml) küçülme veya atrofi izlenebilir. Bu da spermatogenezisin etkilendiğinin doğrudan göstergesidir.<sup>[8]</sup>

Hormonal değerlendirme primer ve sekonder ayrımını yapmayı kolaylaştırır ve hastanın tedavisinin doğru şekillenmesine yardımcı olur. Bu evrede folikül uyarıcı hormon (FSH), testosteron, inhibin B gibi parametreler hem endokrin patolojilerini anlamada hem de histopatolojik etiyojiye yardımcı olur.<sup>[3,9]</sup>

Hastanın yaşı yine önemli bir parametre olup Amer ve ark.<sup>[10]</sup> “zor” kabul edilen (uzun süren, çoklu biyopsi gerektiren veya düşük sperm ekstrasyon oranı olduğu tahmin edilen) vakaları tahmin etmeye yönelik sunduğu çalışmada ilerlemiş yaşın önemli bir prediktör faktör olduğu ve ortalama yaşı 39,4±7,9 olan hastaların ortalama yaş 32,7±6,7 olanlara göre daha zorlu operasyon geçirdiği saptanmıştır.

Genetik değerlendirme bu hastalarda mutlaka yapılmalıdır. Karyotip ve azospermi faktör (AZF) analizi en sık kullanılan genetik testlerdir.<sup>[11]</sup> Azospermik erkeklerin %15’inde, oligospermik erkeklerin ise %5’inde genetik anormallikler görülmüş olup Klinefelter ve Kallman sendromu gibi olgular atlanmamalıdır.<sup>[11]</sup> Klinefelter sendromu en yaygın görülen genetik anormallikler olmakla birlikte 47-XXY, ufak testis, az kılınma ve jinekomasti ile karakterizedir.<sup>[12]</sup> KAL1 ya da FGFR1 gen defektleri de anozminin eşlik ettiği hipogonadotropik hipogonadizm tablosu olan Kallman sendromunu işaret eder.<sup>[13,14]</sup>

AZF geni Y kromozomunun (Yq) uzun kolunda yerleşmiş olup üç alt tip barındırır ve AZFa, AZFb ve AZFc olarak adlandırılır. NOA vakalarının %3–10’unda AZF mutasyonu izlenmektedir. Bu alt tiplerdeki mikrodelesyonların belirlenmesi yapılacak cerrahi işlemin başarısını öngörmektedir. Yq mikrodelesyonları babadan oğula genetik miras olarak geçtiği için bu hastalara doğacak erkek çocuklarında aynı ya da benzer infertilite veya genetik anomalilerin görülebileceği bilgisi verilmelidir.<sup>[15]</sup>

## NON-OBSTRÜKTİF AZOSPERMİ TEDAVİSİ

NOA hastalarının tedavisine fertilitate ve non-fertilitate olarak iki ayrı pencereden bakmak uygun olacaktır. Erkek infertilitesinin infertilite dışında hayat beklentisini düşürdüğü, malignite riskini artırdığı ve kardiyovasküler komorditeleri artırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur.<sup>[16]</sup> Eisenberg ve ark.<sup>[17]</sup> 30 yaş altı hem NOA hem OA azospermik hastaların non-azospermiklere göre 2,2 kat daha fazla kanser riski taşıdığını ve yine Anderson ve ark.<sup>[18]</sup> 25000’den fazla hastayı gözlediği çalışmasında azospermik erkeklerin 1. ve 2. derece akrabalarında non-azospermiklere göre ciddi oranda tiroid kanser riskinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca başka çalışmalarda da hipogonadizmle birlikte izlenen NOA hastalarında artmış osteoporozis, tip 2 diyabet, obezite ve depresyon riski gözlenmiştir.<sup>[19]</sup> Bu nedenle bu hasta popülasyonu kanser, kardiyovasküler ve sistemik hastalıklar açısından hassas grup kabul edilip sadece infertilite açısından değil non-infertil problemler açısından da geniş değerlendirilmeye alınıp erken tanı veya tedaviye yönlendirilmelidir.

İnfertilite tedavisinde güncel olarak hormonal/medikal tedavi ve sperm elde etme kullanılmaktadır. Hormonal tedavi her hasta için uygun olmamaklar birlikte özel seçilmiş hasta grubunda kullanılabilir fakat fayda vermesi açısından üroloji dünyasında bir birliktelik halen yoktur. Potansiyel olarak üç etiyojinin bu tedaviden yarar görmesi daha olasıdır. Hipogonadotropik hipogonadizm (HH), fazla steroid ya da androjen alımı ve hipergonadotropik hipogonadizm olarak bu gruplar sınıflandırılabilir.<sup>[20]</sup>

HH pitüiter glanddaki düşük lüteinleştirici hormon (LH) salınımına bağlı düşük testiküler üretimiyle karakterizedir. Bu hastalar kongjenital sendromlarla (Kallman, Prader-Willi sendromu) veya hipofiz bezi hasarıyla ilişkili olabilir. HH’de medikal tedavi başarı yüksek olmasına karşın sadece çocuk sahibi olmak isteyen erkeklere uygulanmalıdır. Ekzojen testosteron tedavisi kan testosteron seviyesini normal haline getirebilir fakat negatif feedback sebebiyle intratestiküler testosteron seviyesini azaltacağı ve spermatogenezisi bozacağı için çocuk sahibi olmak isteyen erkeklerde kullanılmamalıdır. Spermatogenezisi ve intratestiküler testosteron seviyesini stabilize etmek için bu hastalarda başvurulması gereken ilk tedavi hCG’dir. 1500–5000 IU dozunda intramusküler ya da subkütan olarak haftada iki, FSH tedavisinin ise 150 IU dozunda intramusküler ya da subkütan olarak haftada üç reçete edilmesini önermiştir.<sup>[20,21]</sup> Ekzojen steroid alımına bağlı gelişen hormonal bozukluklarda düşük LH ve FSH seviyesi izlenirken testosteron seviyesi dışardan alıma bağlı normal ya da fazla olabilir. Bu durumlarda sadece ekzojen kaynağı kesmekle bir yıl içinde serum hormon seviyeleri normale gelecektir.<sup>[20]</sup>

Primer hipogonadizmde ise yüksek LH ve FSH seviyeleri görülürken negatif feedback yolağına bağılı olarak kan testosteron seviyesi düşük beklenir. Fizik muayenede küçük ve yumuşak testisler bozulmuş spermatogenesisi işaretler.<sup>[22]</sup> Ayrıca çalışmalar göstermiştir ki düşük testosteron/östrojen oranı da izlenebilir.<sup>[23]</sup> Bu nedenle intrinsik testosteronu artırmak amacıyla aromatoz inhibitörleri kullanılabilir ve böylece perifer dokularındaki testosterondan östrojene dönüşüm azaltılabilir. Her ne kadar hormon seviyesini düzeltse de bu hastalarda ejakülatta sperm üretimi muhtemelen başarılı olmayacaktır fakat bu tedavi sonrası mikro-TESE başarı şansları yüksek olacaktır. Buna ilaveten klomifen sitrat veya tamoksifen gibi selektif östrojen reseptör blokörlerinin de tedavide yeri vardır. Bu ilaçlar hipofizdeki östrojen reseptörlerini inhibe ederek LH ve FSH sekresyonunu artırıp testis fonksiyonunu artırabilir. Amerika Üroloji Birliği rehberi normal testosteron seviyesine sahip idiopatik infertilitede de bu ilaçların fayda verebileceğini belirtmiştir. Klomifen dozu testosteron seviyesine göre ayarlanmalıdır ve ilk iki hafta iki günde bir 50 mg doz olacak şekilde tedavi başlanmalıdır.<sup>[20]</sup>

Hormonal tedaviler her ne kadar altta yatan sebebi ortadan kaldırmaya da veya tamamen patolojiyi yok etmeye de sonraki adımda yapılacak olan cerrahi işlemin başarı şansını artırdığı gösterilmiştir. Bu alanda kısıtlı çalışma olmasına karşın Hussein ve ark.<sup>[24]</sup> klomifen sitrat ± hCG veya hCG/hMG kombinasyonlarının FSH seviyesini 1,5 kat artırmasını, bazal testosteron seviyesini 600–800 ng/dl'ye çekmeyi amaçlamışlardır. Eğer bu seviyelere ulaşılabilirse mikro-TESE'de serum bulma ihtimalinin arttığını göstermişlerdir. Yine başka bir çalışmada Hussein ve ark. sperm elde etme öncesi klomifen verdikleri hasta grubunun %10,9'unun sadece klomifenle ve cerrahi müdahaleye gerek kalmadan ejakülatlarında sperm gözlemlemişlerdir. Bunlara karşın literatürdeki çalışmaların kısıtlı, sayıca az ya da çalışmalardaki heterojeniteden dolayı Avrupa Üroloji Rehberi primer hipogonadizmlili NOA hastalarına hormon tedavisini rutin olarak önermemektedir.

NOA'nın günümüzde halen ana tedavisi testiküler sperm ekstraksiyonudur. Eskiden beri kullanılan temel yöntemler testiküler sperm aspirasyonu (TESA) ve ekstraksiyonu (cTESE) ile birlikte alınan random biyopsilerdir.<sup>[25]</sup> Mevcut günümüzde ise optik büyütme sayesinde spermatozoa taşıdığı tahmin edilen belirli seminifer tübüller direkt hedef alınabiliyor ve ayrıca damarlanmalar da daha net görülebildiğinden vasküler hasara bağılı (hematom, fibrosis, atrofi) potansiyel hipogonadizm ihtimali de azalmaktadır. Bu sebeple güncel optimal teknik mikrodisseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (mTESE) olarak yerini almıştır. Schlegel<sup>[26]</sup> mTESE ile cTESE'yi karşılaştırdığı çalışmada mTESE'de çok daha az

dokunun çıkarıldığı (cTESE'nin %1,3'ü kadar) ve başarılı sperm elde etme oranının daha yüksek olduğunu (%50–60 mTESE vs %20–25 cTESE) göstermiştir. Bernie ve ark.<sup>[27]</sup> ise mTESE, cTESE ve TESA'yı karşılaştırdığı çalışmada sperm bulma başarısı açısından cTESE'nin TESA'dan iki kat, mTESE'nin ise cTESE'ye oranla 1,5 kat daha başarılı olduğunu göstermiştir. Daha önce başarısız TESE girişimlerinin ise sonraki yapılacak işlem başarısını, fertilizasyon veya klinik gebe ihtimalini düşürme etkisi gösterilmemiştir. Friedler ve ark.<sup>[28]</sup> raporuna göre tekrarlayan cTESE işlemlerinde sperm ekstrasyon oranları %85'leri bulmuş ve hatta 5. denemede bile sperm bulunabilmiştir. Daha önce başarısız cTESE veya TESA uygulanan hastaların %40'ında başarılı mTESE operasyonu uygulanmıştır.

Başarılı sperm bulma ihtimalinin ayrıca testiküler histolojiye bağılı olduğu bilinmektedir. Hipospermatogenezis en yüksek başarı oranına sahipken (%73–100), geç matürasyon arresti (%27–86) ile erken matürasyon arresti (%27–40) onu takip etmekte, en düşük oran ise %22–41 ile SCO'dedir.<sup>[29,30]</sup> Tek başına tanısal biyopsi bu hastalarda önerilmemektedir fakat sperm elde etme sırasında bu işlem uygulanabilir.

İnce iğne aspirasyon haritalama tekniği (FNA mapping) ise TESE ve ICSI yerine İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) adayı olan NOA tanılı hastaların doğru ve bilinçli seçimi için uygulanabilir. Lokal anestezide gerçekleştirilen bu prosedürle testisin çeşitli bölümlerinden aspirasyon örnekleri alınıp sitolojik ve histolojik değerlendirmeden geçtikten sonra olgun sperm olup olmadığı veya histopatolojik tanıya dair ipuçları belirlenebilmektedir. Sitolojik veriler, ısı haritası yardımı ile konumsal olarak testisin hangi bölümünden ekstraksiyon işleminin yapılması gerektiğini işaret eder. Beliveau ve Turek<sup>[31]</sup> FNA mapping tekniğinin başarısı araştırdıkları çalışmalarında 18 bölgeden alınan aspirasyon örneklerinin en az 2 tanesinde spermatogenezis bulgusu görülmesinin TESE işlemi ile sperm yakalama başarısını %90'lara kadar çıkardığını göstermişlerdir. Testiküler haritalama işlemi her ne kadar ipucu vermesi açısından başarılı ve mantıklı olsa da hastalar ekstraksiyon işlemi için ikinci bir işleme maruz kalmaktadır. Çünkü FNA mapping sırasında canlı sperm elde etme şansı yoktur. Bu da komplikasyon risklerini artırıp takibinde yardımcı üreme teknikleri ile yapılacak olan işlemleri geciktirebilir. İnce iğne aspirasyon haritalama metodu bu sebeplerle ürologlar arasında halen tartışma konusudur. Maliyet ve zaman yönetimi açısından tam kabul görmediği ve mTESE ile benzer amaçlar ancak çift aşamada elde edilebildiğinden dolayı rutin olarak önerilmemektedir.<sup>[25]</sup>

AZF mutasyonlarında subtip başarı oranını önemli ölçüde etkilemektedir. En sık görülen alt tip AZFc (%80)

vakalarında sperm ekstraksiyon başarı oranı %33–87 arasında olup diğer alt tiplere göre başarı yüksektir.<sup>[15]</sup> AZFa (%0,5–54) ve AZFb (%1–5) mikrodilesyonlarında ise sperm bulma olasılığı neredeyse sıfır olduğu için bu vakalarda TESE prosedürleri kontraendikedir.<sup>[32]</sup> AZFa mutasyonları SCO ile ilişkili olabilir. Kleinfelter ve inmemiş testis öykülü hastalarda cerrahi işleme sperm bulma şansı diğer NOA etiyojilerinin aksine daha yüksektir. Raman ve ark.<sup>[33]</sup> yaptığı çalışmaya göre orşiopeksi öykülü NOA vakalarında mTESE ile %74 oranında sperm bulunmuştur. Kleinfelter tanılı NOA hastalarında yapılan çalışmalara göre ise bu oranın %72'lere kadar çıktığı izlenmiştir.<sup>[34]</sup>

Varikoselin birlikte görüldüğü NOA vakalarında tedavi hâlâ tartışmalıdır. Bu alanda birbiriyle çelişen veya desteklemeyen birçok çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalara göre NOA'lı hastalar varikosektomi operasyonundan fayda görürken, bazı çalışmalar subklinik varikoselede operasyonun etkili olmadığına vurgu yapmaktadır. Ayrıca spermatogenezde bir takım hareketlenmeler olsa da postoperatif sperm konsantrasyonunun artmadığı ve yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç duyulduğu dikkat çekilmektedir. Schlegel ve ark.<sup>[35]</sup> yaptığı analize göre ise varikosektomi sonrası semende sperm bulunsa bile bu hastaların %10'unun daha azından ICSI işlemi esnasında canlı sperm bulunabilmektedir. Yine aynı çalışmaya göre sperm ekstraksiyon başarı oranı varikosektomi yapıp yapılmadığından etkilenmemektedir. Başka çalışmalar ise tam tersine varikoselektominin bu hastalarda sperm ekstraksiyon başarısını, spontan ve klinik doğum oranını artırdığını göstermişlerdir.<sup>[36,37]</sup> Bu sebeple NOA hastalarında varikosektomi konusunda bir konsensüs oluşmamış ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## YENİ VE POTANSİYEL YAKLAŞIMLAR

Son yıllarda medikal ve cerrahi olarak sperm elde etme teknikleri ve tahmin modelleri geliştirilmiş olsa da halen çoğu NOA hastası için net bir çözüm oluşturulamamakta ve sperm yakalama oranları %40–60 arasındadır. Cerrahi sperm elde etme olasılığını artırmak için hem spermatazoanın yoğun bulunduğu fokal bölgeleri tahmin etmeye yönelik hem de ekstraksiyon başarısını artırmaya yönelik yeni ve faydalı teknikler kullanılmaya başlanmıştır. Bunlarda bir tanesi multifoton mikroskop (MPM) sayesinde 400 µm'ye kadar derin dokularda spermatogenezin olup olmadığı tahmin edilebilmektedir. Her ne kadar seminifer tübüllerde saptanacak olan verilerle başarı şansı artsa da her bir atımla yalnızca tek seminifer tübül incelenebilmekte ve tüm testisi değerlendirmek cerrah açısından ciddi bir zamana mal olabilir.<sup>[25,38]</sup> Full Field Optical Coherence Tomography (FFOCT)

ise beyaz ışık yardımı ile daha yüzeysel alanları değerlendiren başka bir teknolojidir. Bu sayede daha büyük alanlar daha kısa sürede incelenebilirken doku hasarı da minimum tutulmaktadır.<sup>[39]</sup>

NOA'nın esas patogenezi ve hastalık seyri tam olarak anlaşılmasa genetik çalışmaların belki de gelecekte bu alanda en yararlı ve umut verici sonuçları vermesi beklenmektedir. Spermatogenezis hem genetik hem çevre şartlarında etkilenen bir süreç olup genetik yapısını anlamak bu sebeple önemlidir. Şimdiye kadar erkek infertilitesiyle ilişkili 473'ten fazla gen saptanmıştır.<sup>[39]</sup> Karyotik analizi ve AZF için yapılan PCR analizleri en meşhur yöntemler olsa bile JMJD1A, RNF8, SPEM1 ve VASA gibi sperm ekstraksiyon sonuçları pozitif olan birçok gen mevcuttur.<sup>[40–43]</sup> Bunu yanında proteomik çalışmalar da sperm başarı oranını tahmin etmede kullanılmaya başlanan yöntemler arasındadır. Seminal plazmada saptanacak olan Clusterin, HE1 ve TEX101 gibi markerlar hem non invaziv olarak kolay elde edilebilir hem de sperm yakalama başarı şansı hakkında bilgi verirler.<sup>[44–46]</sup> Yine de sperm ekstraksiyon oranlarının yüksek veya düşük olduğunu tahmin etmek tek başına yeterli değildir. Dorosh ve ark.<sup>[47]</sup> yaptığı çalışmada spermatogenezisin son evresinde ACR ve GAPDHS marker ekspresyonları saptanmış fakat bu markera sahip NOA'lı hastaların yüksek fertilizasyon oranlarına rağmen (%71–%66) klinik gebe kalma oranları (%6–%8) çok düşük görülmüştür.

Whole-some sequencing yöntemi ile detaylı gen taraması çalışmaları yapılmakta ve hangi gen gruplarında hasar olduğu ve sperm ekstraksiyon başarısına etkisi araştırılmaktadır. Kherraf ve ark.<sup>[48]</sup> çalışmasına göre NOA'lı vakalarda DNA tamir veya piwi genlerinde, mayotik ve post-mayotik matürasyon genlerinde hasar saptanmıştır. Mayotik matürasyon genlerinde hasar bulunan hastalardan ise TESE yardımı ile sıfır ya da sıfıra yakın ihtimalle sperm elde edilebileceği ve gereksiz cerrahiden kaçınılabileceği vurgulanmıştır.

Spermatogonial stem cell (SCC) transplantasyonu sayesinde in vitro sertoli hücreleri tarafından spermatozoa aktivasyonuna olanak sağlanabilir. Potansiyel yan etki olarak kanser gelişimini tetiklemesi görülse de SCC sayesinde gelecekte infertilite probleminde kökten çözüm sağlanabilir.<sup>[49,50]</sup>

Son yılların en merakla takip edilen yapay zekâ (AI) teknolojisi de yine infertilite alanında kullanılmaya başlanmıştır. Yapay zekâ çoklu ve farklı alandaki sayısız veriyi kombine ederek NOA'lı hastalarda uygulanan sperm elde etme operasyonlarının başarı oranını tahmin edebilir. Dahası basit yaşam tarzı bilgilerini sentezleyerek çevresel faktörlerin sperm kalitesine etkisini sunabilir. Ayrıca hangi cerrahi prosedürün

hangi hasta için en uygun olduğuna karar verebilir.<sup>[25]</sup> Ma ve ark.<sup>[51]</sup> yaptığı AI çalışmasında 12 değişken (testis hacmi, semen hacmi, semen PH, seminal alfa glukosidaz ve fruktoz, serum FSH, LH, total testosteron, prolaktin, östrodiol, serum ve seminal leptin düzeyleri) incelenmiş ve üç farklı yapay nöral ağ yöntemleri değerlendirme amacıyla kullanılmıştır. Bu AI metotlarının tek başına FSH ya da leptinden daha başarılı sperm bulma tahmininde bulunduğu tespit edilmiştir. Zhang ve ark.<sup>[52]</sup>, 2436 NOA hastasının değerlendirildiği ve mTESE yardımıyla totalde %43,72 sperm yakalama başarı oranı bulunan çalışmada sekiz adet kendi kendine öğrenebilen AI formasyonundan faydalanmış ve üç tanesinin diğerlerine göre daha üstün olduğunu ve %90'ları aşan AUC skorlarına sahip olduklarını göstermişlerdir. Çalışmalarında dokuz farklı değişkenden (yaş, BMI, testis hacmi, FSH, LH, testosteron, östrodiol, etiyoloji ve histopatolojik özellik) faydalanılmıştır. Yapay zekâ sentezinden sonra ise hipospermatogenezis ile SCO patolojilerinin ve ayrıca NOA etiyolojisinin sperm elde etme oranını tahmin etmede en önemli parametreler olduğu işaret edilmiştir.

## SONUÇ

NOA adına patogenezi, genetik, çevresel ve diğer faktörleri ve kesin tedavisi halen net olarak bulunamamış olsa da hormonal tedavi ve sperm elde etme yöntemleri ile NOA tanılı hastaların biyolojik baba olma şansı bulunmaktadır. Ayrıca bu hastalarda bulunan risk faktörleri, karşılaşılabilecekleri diğer medikal problemler daha iyi bilindiğinden erken müdahale ve hastayı bilgilendirme fırsatı mevcuttur. Genetik ve biyokimyasal parametreler ile histopatolojik değerlendirme yardımı ile hastalara uygulanacak olan sperm ekstrasyon tedavilerinin başarıları ön görülebilmekte ve bu tedavi yöntemleri teknoloji ile daha da ilerlemektedir. Son yıllarda geliştirilen AI metotları ile sperm elde etme ihtimali daha iyi analiz edilmektedir. Yine de bu alanda yapılan çalışmaların yetersiz ve az olması, sonuçlardaki heterojenitenin fazla olması halen bu alanda daha kaliteli, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunun göstergesidir.

### Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

### Peer-review

Externally peer-reviewed.

### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

### Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

## KAYNAKLAR

1. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:37. [CrossRef]
2. Tek M, Akbay E. Management of the Infertile Male with Azoospermia. *Duzce Med J*. October. 2022;24(Special Issue):36–43. [CrossRef]
3. Tharakan T, Corona G, Foran D, Salonia A, Sofikitis N, Giwercman A, et al. Does hormonal therapy improve sperm retrieval rates in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022;28(5):609–28. [CrossRef]
4. Chiba K, Enatsu N, Fujisawa M. Management of non-obstructive azoospermia. *Reprod Med Biol*. 2016;15(3):165–173. [CrossRef]
5. McLachlan RI, Rajpert-De Meyts E, Hoei-Hansen CE, de Kretser DM, Skakkebaek NE. Histological evaluation of the human testis--approaches to optimizing the clinical value of the assessment: mini review. *Hum Reprod*. 2007;22(1):2–16. [CrossRef]
6. Hauser R, Bibi G, Yogev L, Carmon A, Azem F, Botchan A, et al. Virtual azoospermia and cryptozoospermia--fresh/frozen testicular or ejaculate sperm for better IVF outcome? *J Androl*. 2011;32(5):484–90. [CrossRef]
7. Honig SC, Lipshultz LI, Jarow J. Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation. *Fertil Steril*. 1994;62(5):1028–34. [CrossRef]
8. Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol*. 2002;167(1):197–200. [CrossRef]
9. Cocci A, Cito G, Russo GI, Falcone M, Capece M, Timpano M, et al. Effectiveness of highly purified urofollitropin treatment in patients with idiopathic azoospermia before testicular sperm extraction. *Urologia*. 2018;85(1):19–21. [CrossRef]
10. Amer M, Ateyah A, Zohdy W, Abd El Nasser T, Abdel-Malak G, Fakhry E. Preoperative and intraoperative factors that predict difficult testicular sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2002;78(3):646–7. [CrossRef]
11. Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, Guarducci E, Maiolo E, Pignatti E, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian J Androl*. 2012;14(1):49–56. [CrossRef]
12. Kim SY, Lee BY, Oh AR, Park SY, Lee HS, Seo JT. Clinical, hormonal, and genetic evaluation of idiopathic nonobstructive azoospermia and Klinefelter syndrome patients. *Cytogenet Genome Res*. 2017;153(4):190–7. [CrossRef]
13. Dodé C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Dù N, Soussi-Yanicostas N, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(4):463–5. [CrossRef]
14. MacColl G, Bouloux P, Quinton R. Kallmann syndrome: adhesion, afferents, and anosmia. *Neuron*. 2002;34(5):675–8. [CrossRef]
15. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod*. 2003;18(8):1660–5. [CrossRef]
16. Tharakan T, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Joensen UN, Jones H, et al. Male sexual and reproductive health--does the urologist have a role in addressing gender inequality in life expectancy? *Eur Urol Focus*. 2020;6(4):791–800. [CrossRef]
17. Eisenberg ML, Betts P, Herder D, Lamb DJ, Lipshultz LI. Increased risk of cancer among azoospermic men. *Fertil Steril*. 2013;100(3):681–5. [CrossRef]

18. Anderson RE, Hanson HA, Patel DP, Johnstone E, Aston KI, Carrell DT, et al. Cancer risk in first- and second-degree relatives of men with poor semen quality. *Fertil Steril*. 2016;106(3):731–8. [CrossRef]
19. Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Rees J, Muneer A. UK policy statements on testosterone deficiency. *Int J Clin Pract*. 2017;71(3–4):e12901. [CrossRef]
20. Alkandari MH, Zini A. Medical management of non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Arab J Urol*. 2021;19(3):215–20. [CrossRef]
21. 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. *Eur Urol*. 2012;62(2):324–32. [CrossRef]
22. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):691–700. [CrossRef]
23. Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, Boepple PA, Lee H, Crowley WF Jr. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4128–36. [CrossRef]
24. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Rao B, Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int*. 2013;111(3 Pt B):E110–4. [CrossRef]
25. Tharakan T, Luo R, Jayasena CN, Minhas S. Non-obstructive azoospermia: current and future perspectives. *Fac Rev*. 2021;10:7. [CrossRef]
26. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*. 1999;14(1):131–5. [CrossRef]
27. 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. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1099–103. e1–3. [CrossRef]
28. Friedler S, Raziell 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. *Hum Reprod*. 2002;17(9):2356–61. [CrossRef]
29. Caroppo E, Colpi EM, Gazzano G, Vaccaluzzo L, Scropo FI, D'Amato G, Colpi GM. Testicular histology may predict the successful sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia undergoing conventional TESE: a diagnostic accuracy study. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(1):149–54. [CrossRef]
30. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology*. 2014;2(1):20–4. [CrossRef]
31. Beliveau ME, Turek PJ. The value of testicular 'mapping' in men with non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2011;13(2):225–30. [CrossRef]
32. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci*. 2006;11:3049–61. [CrossRef]
33. Raman JD, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 1):1287–90. [CrossRef]
34. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6263–7. [CrossRef]
35. Schlegel PN, Kaufmann J. Role of varicocele in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1585–8. [CrossRef]
36. Haydardedeoglu B, Turunc T, Kilicdag EB, Gul U, Bagis T. The effect of prior varicocelelectomy in patients with nonobstructive azoospermia on intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective pilot study. *Urology*. 2010;75(1):83–6. [CrossRef]
37. Inci K, Hascicek M, Kara O, Dikmen AV, Gurgan T, Ergen A. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with nonobstructive azoospermia, and treated and untreated varicocele. *J Urol*. 2009;182(4):1500–5. [CrossRef]
38. Ramasamy R, Sterling J, Fisher ES, Li PS, Jain M, Robinson BD, et al. Identification of spermatogenesis with multiphoton microscopy: an evaluation in a rodent model. *J Urol*. 2011;186(6):2487–92. [CrossRef]
39. Thouvenin O, Apelian C, Nahas A, Fink M, Boccaro C. Full-field optical coherence tomography as a diagnosis tool: recent progress with multimodal imaging. *Appl Sci*. 2017;7(3):236. [CrossRef]
40. Eelaminejad Z, Favaedi R, Modarresi T, Sabbaghian M, Sadighi Gilani MA, Shahhoseini M. Association between JMJD1A expression and sperm retrieval in non-obstructive azoospermic patients. *Cell J*. 2018;19(4):660–5.
41. Nazari M, Babakhanzadeh E, Mohsen Aghaei Zarch S, Talebi M, Narimani N, Dargahi M, et al. Upregulation of the RNF8 gene can predict the presence of sperm in azoospermic individuals. *Clin Exp Reprod Med*. 2020;47(1):61–7. [CrossRef]
42. Hashemi MS, Mozdarani H, Ghaedi K, Nasr-Esfahani MH. Among seven testis-specific molecular markers, SPEM1 appears to have a significant clinical value for prediction of sperm retrieval in azoospermic men. *Andrology*. 2018;6(6):890–5. [CrossRef]
43. Ando M, Yamaguchi K, Chiba K, Miyake H, Fujisawa M. Expression of VASA mRNA in testis as a significant predictor of sperm recovery by microdissection testicular sperm extraction in patient with nonobstructive azoospermia. *J Androl*. 2012;33(4):711–6. [CrossRef]
44. Korbakis D, Schiza C, Brinc D, Soosaipillai A, Karakosta TD, Légaré C, et al. Preclinical evaluation of a TEX101 protein ELISA test for the differential diagnosis of male infertility. *BMC Med*. 2017;15(1):60. [CrossRef]
45. Freour T, Com E, Barriere P, Bouchot O, Jean M, Masson D, et al. Comparative proteomic analysis coupled with conventional protein assay as a strategy to identify predictors of successful testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia. *Andrology*. 2013;1(3):414–20. [CrossRef]
46. Fukuda T, Miyake H, Enatsu N, Matsushita K, Fujisawa M. Seminal level of clusterin in infertile men as a significant biomarker reflecting spermatogenesis. *Andrologia*. 2016;48(10):1188–94. [CrossRef]
47. Dorosh A, Tepla O, Zatecka E, Ded L, Koci K, Peknicova J. Expression analysis of MND1/GAJ, SPATA22, GAPDHS and ACR genes in testicular biopsies from non-obstructive azoospermia (NOA) patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:42. [CrossRef]
48. Kherraf ZE, Cazin C, Bouker A, Fourati Ben Mustapha S, Hennebicq S, Septier A, et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis and care of men with non-obstructive azoospermia. *Am J Hum Genet*. 2022;109(3):508–17. [CrossRef]
49. Potter SJ, DeFalco T. Role of the testis interstitial compartment in spermatogonial stem cell function. *Reproduction*. 2017;153(4):R151–62. [CrossRef]
50. Vij SC, Sabanegh E Jr, Agarwal A. Biological therapy for non-obstructive azoospermia. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(1):19–23. [CrossRef]
51. Ma Y, Chen B, Wang H, Hu K, Huang Y. Prediction of sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia using artificial neural networks: leptin is a good assistant diagnostic marker. *Hum Reprod*. 2011;26(2):294–8. [CrossRef]
52. Zhang Z, Zhang B, Zhang Y, Zhao L, Liu Di, Mao J, et al. Machine learning for individualized prediction of sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia. Available at: SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4587816>