

Sistemik immün-inflamasyon indeksi ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi mikrodiseksiyon-testiküler sperm ekstraksiyonunda sperm varlığının belirleyicisi midir?

Are systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index predictors of sperm presence in microdissection-testicular sperm extraction?

Turgay Kaçan¹, Ali Kaan Yıldız², Demirhan Örsan Demir³, Yusuf Gökkurt⁴, Ahmet Deniz Tuzluoğlu⁵, Ömer Furkan Erbay⁶, Buğra Bilge Keseroğlu⁷, Tolga Karakan⁸

ÖZ

AMAÇ: Mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE) sırasında sperm elde etme başarısını öngörmeye hematolojik enflamatuvar parametrelerin kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmaya non-obstrüktif azospermi tanısı almış 80 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş, folikül uyarıcı hormon, total testosteron düzeyleri ve nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayıları kaydedildi. Nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı ile sistemik immün-enflamasyon indeksi ve sistemik enflamatuvar yanıt indeksi hesaplandı. Mikro-TESE işleminde spermatozoa elde edilen ve edilemeyen gruplar karşılaştırıldı.

BULGULAR: Gruplar arasında spermatozoa elde edilen grupta anlamlı olarak ileri yaş ($p<0,001$) tespit edilmesine rağmen NLO, MLO, PLO, SII ve SIRI gibi enflamatuvar parametreler açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,254$; $p=0,268$; $p=0,067$; $p=0,177$; $p=0,158$, sırasıyla)

SONUÇ: Rutin klinik uygulamada kolayca elde edilebilen serum enflamatuvar belirteçleri, mikro-TESE sonuçlarını öngörmek için yeterli değildir.

Anahtar Kelimeler: azospermi, infertilite, inflamatuvar belirteçler, mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the usability of hematological inflammatory parameters in predicting sperm retrieval success during microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE).

MATERIAL and METHODS: Eighty patients diagnosed with non-obstructive azospermia were included in the study. Age, follicle-stimulating hormone, total testosterone levels, and neutrophil, lymphocyte, monocyte, and platelet counts of the patients were recorded. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, and systemic inflammatory response index were calculated. The groups in which spermatozoa were obtained and those in which spermatozoa were not obtained during micro-TESE were compared.

RESULTS: Although significantly older age ($p<0.001$) was detected in the group from which spermatozoa were obtained, no significant difference was observed in terms of inflammatory parameters such as NLR, MLR, PLR, SII and SIRI ($p=0.254$; $p=0.268$; $p=0.067$; $p=0.177$; $p=0.158$, respectively).

CONCLUSION: Serum inflammatory markers, which can be easily obtained in routine clinical practice, are not sufficient to predict micro-TESE results.

Keywords: azospermia, infertility, inflammatory markers, microdissection testicular sperm extraction

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Uzm. Dr. Turgay Kaçan
Üniversiteler Mahallesi 1604. Cade No: 9 Bilkent/ Çankaya Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 552 60 00
E-mail: turgaykacan@gmail.com

Gelis/ Received: 31.12.2024

Kabul/ Accepted: 13.01.2025



Creative Commons Atif-Ticari Olmayan 4.0
Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

GİRİŞ

İnfertilite dünya genelinde altı çiftten birini etkilemekte, fiziksel ve ruhsal refahı azaltmanın yanında sosyal damgalanma ve ekonomik zorluklarla küresel bir sağlık sorununa neden olmaktadır.^[1] Santrifüj sonrası semen analizinde sperm bulunmaması olarak tanımlanan azospermi, erkek infertilitesinin en şiddetli şekli olup erkeklerin yaklaşık %1'inde

ve infertil erkeklerin %10'unda görülmektedir.^[2] Etiyolojik olarak azoospermi, obstrüktif ve obstrüktif olmayan olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. Obstrüktif olmayan azoospermi (NOA), ejakülat hacmi normal olmasına rağmen ejakülatta spermatozoa bulunmamasıdır. Obstrüktif olmayan azoospermi intratestiküler spermatogenez başarısızlığından veya gonadotropin stimülasyonunun düzensiz olmasından kaynaklanabilir. Bu gibi durumlarda, güncel tedavi yöntemi testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) olarak adlandırılan yöntemle testislerden doğrudan sperm elde edilmesidir. TESE, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile birlikte NOA'lı hastalar için birinci basamak tedavi haline gelmiştir.^[3] Ameliyat mikroskopuyla 20–25x büyütmede daha büyük ve daha opak tübüllerin görüntülenmesini sağlayan mikro-TESE Schlegel tarafından 1999 yılında tanımlanmıştır.^[4] Konvansiyonel yaklaşıma göre mikro-TESE yönteminde sperm elde etme başarısı 1,5 kat daha yüksektir.^[5,6] Yıllar boyunca mikro-TESE ile sperm elde etme olasılığının tahmin edilmesi birçok araştırmanın konusu olmuştur. Bu çalışmalarda NOA'nın etiyojisiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.^[7] NOA'nın nedenlerinde biri olan enflamasyonun spermatogenez üzerindeki olumsuz etkileri reaktif oksijen radikalleri ve pro-enflamatuvar sitokinlerin oluşturduğu oksidatif stresin germ hücrelerine doğrudan zarar vermesiyle ortaya çıkabilir.^[8] Ayrıca sperm DNA hasarı ve lipid peroksidasyonu ile mitokondri membran potansiyelini azaltarak sperm hareketliliği ve canlılığını azaltabilir.^[9]

Literatürde, basit bir kan analizi ile kolayca elde edilebilen nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit sayıları ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO), sistemik immün-enflamasyon endeksi (SII) gibi enflamasyonu gösterebilen parametrelerin semen, sperm ve TESE sonuçlarına etkisiyle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır.^[10–13] Çalışmaların kanıt düzeyleri düşük olmakla birlikte pilot çalışma olarak yürütülmüş ve sistemik enflamasyon yanıt endeksi (SIRI) bu konuda hiç değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, erkek infertilitesine neden olan NOA'lı hastalarda sperm elde etme başarısını öngörmede SII, SIRI, NLO, MLO ve PLO'nun etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma protokolü kurumsal klinik çalışmalar etik kurulu (ABŞH-KAEK E2–23–4150) tarafından onaylanmış olup Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür. Bu çalışma, Haziran 2019 ile Nisan 2023 tarihleri arasında primer mikro-TESE prosedürü uygulanan NOA tanısı almış toplam 80 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların tıbbi

öykü, detaylı genital fizik muayene, hormonal analiz, genetik değerlendirme ve WHO kılavuzunda (Dünya Sağlık Örgütü, 2010 ve 2021) belirtildiği gibi en az iki uygun şekilde elde edilmiş semen analizi ile NOA tanısı konmuştur. Genetik anormallikleri olan, klinik varikoseli olan, daha önce vazektomi ve varikoselektomi uygulanmış, aktif genital sistem enfeksiyonu olan, enflamatuvar, otoimmün, herhangi bir metabolik ve malign hastalığı olan hastalar ve sekonder mikro-TESE prosedürü uygulanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Yaş, serum FSH, total testosteron düzeyleri ve hematolojik parametreler (nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayıları) kaydedildi. NLO, MLO ve PLO hesaplandı. SII, nötrofil sayısı x trombosit sayısı / lenfosit sayısı ve SIRI, nötrofil sayısı x monosit sayısı / lenfosit sayısı formülüne göre hesaplandı. Mikro-TESE prosedüründe spermatozoa varlığına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Spermatozoa bulunan ve spermatozoa bulunmayan hastaların sonuçları karşılaştırıldı.

Mikro-TESE Prosedürü

Hastalardan aydınlatılmış onam alındıktan sonra genel anestezi altında, orta hat skrotal kesi yapılarak büyük testisin skrotal katmanları diseke edildi. Tunika vaginalis açılarak tunika albuginea ortaya çıkarıldı. Daha sonra operasyon mikroskopu ayarlanarak, testisin anti-mezenterik tarafından avasküler planda tunika albugineaya 20x büyütme altında 3–4 cm'lik kesi yapıldı. Testis parankiminin beyaz ve büyük tübüllerinden örnekler alındı. Elde edilen materyal Bouin solüsyonu ile dolu mini petri kaplarına konuldu. Örnekler hemen embriyolog tarafından 200x büyütme altında mikroskop altında spermatozoa varlığı açısından değerlendirildi. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu için uygun spermatozoa bulunursa operasyon sonlandırıldı. Örneklerde spermatozoa yoksa, değerlendirme için aynı testisten ek örnekler alındı. Karşı testisten alınan örnekler sadece büyük testisten alınan örneklerde spermatozoa yoksa alındı. Spermatozoanın bulunmadığı testis örnekleri histopatolojik değerlendirmeye gönderildi.

İstatistiksel Analiz

Shapiro-Wilk testi ile analiz edilen ve normal dağılıma uyan ölçüm verileri ortalama \pm standart sapma (SS), normal dağılıma uymayan ölçüm verileri ortanca ve çeyrekler arası aralık (CAA) olarak raporlanmıştır. Normal dağılım gösteren iki grup nicel değişkenin karşılaştırılmasında Student's t-testi, normal dağılım göstermeyen iki grup nicel değişkenin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analiz Jamovi ve R software ile yapılmıştır. Çalışmada $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Total (n=80)	Sperm Bulunan(n=44)	Sperm Bulunmayan(n=36)	p değeri
Yaş (yıl)	33[7]	33,5 [6,25]	30 [6,25]	<0,001
FSH (IU/ml)	9,25[19,7]	14,2[20,2]	17,4[19,4]	0,739
Total Testosteron (ng/dl)	426±139	420±137	433±144	0,124
NLO	1,92[0,985]	2[0,93]	1,81[0,86]	0,254
PLO	115(49)	116[55,5]	103[41]	0,268
MLO	0,195[0,102]	0,21[0,09]	0,165[0,09]	0,067
SII	456[290]	511[366]	394[194]	0,177
SIRI	0,795[0,655]	0,85[0,79]	0,74[0,43]	0,158

FSH: folikül uyarıcı hormon; NLO: nötrofil lenfosit oranı; MLO: monosit lenfosit oranı; PLO: trombosit lenfosit oranı; SII: sistemik immün inflamasyon indeksi; SIRI: sistemik inflamasyon yanıt indeksi.

BULGULAR

Mikro-TESE prosedürü uygulanan 80 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaların 44’ünde (%55) spermatozoa elde edilirken, 36’sında (%45) spermatozoa elde edilemedi. Spermatozoa içermeyen 36 hastadan alınan örnekler histopatolojik olarak değerlendirildi ve 24 (%66,6) hastada sertoli cell only (SCO), yedi (%19,4) hastada maturasyon arresti ve beş (%13,8) hastada hipospermatogenezis izlendi.

Gruplar arasında FSH ve Total Testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,739 ve p=0,124, sırasıyla). Spermatozoa tespit edilen grupta daha ileri yaş görülmüştür (p<0,001). Hematolojik enflamatuvar parametrelerin karşılaştırılmasında ise anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 1).

TARTIŞMA

Bu çalışmada tam kan sayımından elde edilen SII, SIRI, NLO, MLO ve PLO gibi hematolojik enflamatuvar parametrelerin NOA nedeniyle mikro-TESE uygulanan hastalarda sperm bulmayı ön görmediği sonucuna ulaşılmıştır. Kapsamlı tanı ve değerlendirmelere rağmen NOA’lı erkeklerin yaklaşık %50’sinde etiyolojik nedenler tespit edilememektedir ve idiyopatik NOA olarak adlandırılmaktadır.^[14] NOA, ejakülatta spermatozoa bulunmadığını gösterse de spermatogenez hâlâ aktif olduğu sürece testislerden sperm elde etme potansiyeli bulunmaktadır.^[15] Etiyolojideki bu heterojenlik nedeniyle mikro-TESE işleminde spermatozoa elde etme olasılığı çalışmalarda %20 ile %60 oranında bildirilmiştir.^[16-18] Ancak mikro-TESE öncesi hiçbir parametre işlemin sonucunu güvenilir bir şekilde gösterememektedir.^[19] Bu nedenle işlem öncesi hasta bilgilendirilmesi sırasında işlem sonucunu öngörece parametreler önem kazanmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzu testis histolojisinin, hormonal konsantrasyonlarının ve testis

hacminin spermatozoa elde etme başarısının pozitif olası öngörücüleri olduğunu ileri sürmüştür.^[20]

Baba yaşının spermatozoa elde etme başarısı üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Ramasamy ve ark. spermatozoa elde etmede yaşın prediktif bir faktör olmadığını bildirmişlerdir.^[21] Yücel ve ark ise spermatozoa elde edilen grupta baba yaşının daha ileri olduğu bulunmuştur.^[13] Ancak bu sonucun şans eseri olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir. Enatsu ve ark. da çalışmasında yaşlı erkeklerde spermatozoa elde etmişlerdir.^[22] Bu fark yaşlı erkeklerde konjenitalden ziyade kazanılmış NOA’nın daha fazla olması şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sperm elde edilen grupta anlamlı olarak yaş daha ileri çıkmıştır. Bunlardan farklı olarak ileri baba yaşının sperm kalitesinde azalma, testis fonksiyonunda bozulma ve fertilité üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmektedir.^[23] Yüz on yedi çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, ileri yaşla birlikte FSH artışı öngörülürken, TESE yapılmasında sınırlayıcı bir faktör olmadığı görülmüştür.^[24]

Tam kan sayımından kolaylıkla elde edilebilen NLO, PLO ve SII gibi sistemik enflamasyona ait biyokimyasal belirteçler erkek infertilitesi konusunda araştırma konusu olmuştur. Erkek infertilitesinin genetik mutasyonlardan yaşam tarzı seçimlerine, tıbbi hastalıklardan veya enflamasyondan varikosele ve ilaçlara kadar çeşitli nedenleri vardır.^[14] İnflamatuvar patolojiler erkek infertilitesinin iyi bilinen nedenleri arasındadır ve vakaların %15’ini oluşturur.^[25]

Normal fizyolojik düzeylerde reaktif oksijen türleri (ROS) spermatogenez, sperm canlılığının sürdürülmesi, matürasyon, hiperaktivasyon, kapasitasyon, sperm hareketliliği ve akrozom reaksiyonu gibi reproduktif fonksiyonların düzenlenmesi için gerekli ve önemlidir.^[14] Ancak enflamasyon durumunda artıp suprafizyolojik düzeye ulaşan ROS’un zararlı etkilerini ortadan kaldıran antioksidan savunma

mekanizmaları yetersiz kalmaktadır.^[14] Hücrelerdeki aşırı ROS, hücre içi bileşenleri, nükleik asidi, lipitleri ve proteinleri etkileyerek hücre hasara neden olmaktadır. Bu etkileriyle hem spermatozoa hem de spermatozanın işlevleri üzerinde zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.^[26] Yücel ve ark.'nın pilot çalışmasında, enflamasyon temelli parametrelerin TESE'den spermatozoa elde etmede öngörücü olduğu bulundu.^[13] NLO, orta düzeyde duyarlılık ve özgüllükle spermatozoa varlığını gösteren bağımsız bir faktör olarak önerildi. Aykan ve ark normozoospermi ve anormal semen parametrelerine sahip hastalarda NLO ve PLO açısından anlamlı bir fark bulunmadığını, ayrıca seminal parametrelerin hiçbirinin bu enflamatuvar belirteçlerle ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.^[12] Cito ve ark. ise NLO'nun sperm motilitesi sayısı ile ilişkili olmasına rağmen, enflamasyon parametreleri ile ICSI sonuçları arasında bir ilişki olmadığını öne sürmüşlerdir.^[11] NLO ve PLO'ya ek olarak SII'nin de değerlendirildiği Baştuğ ve ark. çalışmasında, NLO ve SII'nin PLO'ya göre daha güçlü olmak üzere her bir parametrenin mikro-TESE işleminde spermatozoa elde etmenin bağımsız bir öngörücü olduğu bildirilmiştir.^[10] Literatürde az sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda mevcut parametrelere ek olarak ilk defa SİRİ değerlendirilmiş ancak hiçbir parametrede fark bulunamamıştır. Hastaların enflamasyon durumunu etkileyebilecek birçok faktör vardır. Periferik kan örneği eşlik eden bazal patolojiler ekarte edilerek yapılmış olsa da sonuçları etkileyebilecek birçok karıştırıcı faktör olabilir. Bu nedenle erkek infertilitesinde sistemik enflamasyon henüz bilinmeyen mekanizmalarla önemli bir rol oynayabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi tek merkezli ve retrospektif olması nedeniyle sonuçlarımız seçim ve yanlış sınıflandırma yanlılığına sahip olabilir. İkincisi eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein gibi sistemik enflamasyonu gösteren parametrelerin eksikliğidir. Bir diğeri ise katılımcı sayısının sınırlı olması sonuçların genel popülasyonu yansıtmadaki temsiliyetini potansiyel olarak etkileyebilir. Bu nedenle daha büyük hasta gruplarını içeren gelecekteki araştırmalar bulgularımızı daha fazla doğrulamak ve geliştirmek için faydalı olacaktır.

SONUÇ

Mikro-TESE prosedüründe başarı oranını tahmin etmek için öngörücü markerların belirlenmesi hem klinisyenler hem de hastalar için faydalıdır. Rutin klinik uygulamada kolayca elde edilebilen serum enflamatuvar belirteçleri, mikro-TESE sonuçlarını öngörmek için yeterli değildir.

Etik Kurul Onayı

Çalışma, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (onay tarihi ve sayısı: 10.05.2023/E2-23-4150).

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval

The study was approved by Ankara Bilkent City Hospital No. 2 Clinical Research Ethics Committee. (date and number of approval: 10.05.2023/E2-23-4150).

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial support has been received.

KAYNAKLAR

1. Cox CM, Thoma ME, Tchangalova N, Mburu G, Bornstein MJ, Johnson CL, Kiarie J. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(4):hoac051. [CrossRef]
2. Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):15–26. [CrossRef]
3. Esteves SC, Roque M, Bedoschi G, Haahr T, Humaidan P. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol*. 2018;15(9):535–62. [CrossRef]
4. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*. 1999;14(1):131–5. [CrossRef]
5. 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]
6. 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.e3 [CrossRef]
7. Liu G, Huang Z, Zhu W, Zhang H, Fan L, Huang C. Successful sperm retrieval and clinical pregnancies following Micro-TESE and ICSI treatments in patients with nonobstructive azoospermia due to various etiologies. *Cells*. 2024;13(18):1582. [CrossRef]
8. Hasan H, Bhushan S, Fijak M, Meinhardt A. Mechanism of inflammatory associated impairment of sperm function, spermatogenesis and steroidogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:897029. [CrossRef]
9. Fang Y, Zhong R. Effects of oxidative stress on spermatozoa and male infertility. Das K, Das S, Biradar MS, Bobbarala V, Tata SS, editors. *Free Radical Medicine and Biology*, IntechOpen; 2020. 130 p. [CrossRef]
10. Bastug Y, Tokuc E, Bastug N, Artuk I, Tosun C, Cakiroglu HS, Aykan S. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are predictors of sperm presence in microdissection testicular sperm extraction. *Andrologia*. 2022;54(6):e14419. [CrossRef]

11. G. Cito, Coccia ME, Picone R, Cocci A, Russo GI, Cai T, et al. Male inflammatory parameters are not useful to predict the outcomes of intracytoplasmic sperm injection: results from a cross-sectional study. *World J Mens Health*. 2019;37(3):347–54. [\[CrossRef\]](#)
12. Aykan S, Canat L, Gönültaş S, Atalay HA, Altunrende F. Are there relationships between seminal parameters and the neutrophil-to-lymphocyte ratio or the platelet-to-lymphocyte ratio?. *World J Mens Health*. 2017;35(1):51–6. [\[CrossRef\]](#)
13. Yucel C, Keskin MZ, Cakmak O, Ergani B, Kose C, Celik O, et al. Predictive value of pre-operative inflammation-based prognostic scores (neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-eosinophil ratio) in testicular sperm extraction: a pilot study. *Andrology*. 2017;5(6):1100–4. [\[CrossRef\]](#)
14. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho C-L, Henkel R, Vij S, et al. Male infertility. *Lancet*. 2021;397(10271):319–33. [\[CrossRef\]](#)
15. Wosnitzer M, Goldstein M, Hardy MP. Review of azoospermia. *Spermatogenesis*. 2014;4(1):e28218. [\[CrossRef\]](#)
16. Raheem AA, Garaffa G, Rushwan N, De Luca F, Zacharakis E, Raheem TA, et al. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int*. 2013;111(3):492–9. [\[CrossRef\]](#)
17. Mahdy B, La Croce G, Roscigno M, Manica M, Da Pozzo L, Sacca A. Microsurgical testicular sperm extraction: predictive factors and outcomes for men with nonobstructive azoospermia. *Andrologia*. 2024;2024(1):6380023. [\[CrossRef\]](#)
18. Das A, Halpern JA, Darves-Bornoz AL, Patel M, Wren J, Keeter MK, Brannigan RE. Sperm retrieval success and testicular histopathology in idiopathic nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2020;22(6):555–9. [\[CrossRef\]](#)
19. Li H, Chen L-P, Yang J, Li M-C, Chen R-B, Lan R-Z, et al. Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *Asian J Androl*. 2018;20(1):30–6. [\[CrossRef\]](#)
20. S. Minhas, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. European Association of Urology Guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur Urol*. 2021;80(5):603–20. [\[CrossRef\]](#)
21. Ramasamy R, Trivedi NN, Reifsnnyder JE, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Age does not adversely affect sperm retrieval in men undergoing microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril*. 2014;101(3):653–5. [\[CrossRef\]](#)
22. Enatsu N, Miyake H, Chiba K, Fujisawa M. Predictive factors of successful sperm retrieval on microdissection testicular sperm extraction in Japanese men. *Reprod Med Biol*. 2016;15(1):29–33. [\[CrossRef\]](#)
23. Carballo E, Roque A, Durán-Monteros LA, Ambe AK. El valor de la edad paterna en los resultados de inseminación intrauterina [The value of paternal age on the outcome of intrauterine insemination]. *Ginecol Obstet Mex*. 2013;81(6):329–33.
24. Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelmann Smit M, Dohle G, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):733–57. [\[CrossRef\]](#)
25. Fraczek M, Kurpisz M. Cytokines in the male reproductive tract and their role in infertility disorders. *J Reprod Immunol*. 2015;108:98–104. [\[CrossRef\]](#)
26. Alahmar AT, Sengupta P, Dutta S, Calogero AE. Coenzyme Q10, oxidative stress markers, and sperm DNA damage in men with idiopathic oligoasthenoteratospermia. *Clin Exp Reprod Med*. 2021;48(2):150–5. [\[CrossRef\]](#)