

Nonobstrüktif azospermili hastada sperm elde etme yöntemleri

Uzm. Dr. Ahmet Şalvarcı

Novafertil Tüp Bebek Merkezi, Androloji Polikliniği, Üroloji Bölümü

Erkek infertilitesinde %10–15 oranında görülen azospermi ejakülatta hiç sperm görülmemesidir. Tanısı en az iki kez santrifüj edilmiş semen örneğinin incelenmesinden sonra konulur (1). Azosperminin tanısı ve ayırımı için başlangıçta hastanın fenotipik görünümüne, sekonder seks karakterlerine, vaz deferensin varlığı ya da yokluğuna ve testis volümlerine bakmak gerekir. Semen analizinde ejakülat volümü yol göstericidir. Ek olarak kanda FSH seviyesi ölçümü tanıyı destekleyicidir (1). Azospermiye neden olan etkenleri etiyolojik olarak 3 genel kategoriye ayırabiliriz. Pretestiküler Azospermi; Pretestiküler nedenler (sekonder testiküler yetmezlik) genelde endokrin nedenlere bağlıdır. Sıklıkla doğumsal veya edinsel hipogonadotropik hipogonadizm tanısı ile ortaya çıkabilir. Testiküler Azospermi; Testise ait patolojiler yani primer testiküler yetmezlik ise sperm üretimine ait bozukluklardır. Testiküler patolojiler genetik anomalilerden örneğin Y kromozomu mikrodelsyonu, kromozom yapısal sayısal bozuklukları, varikoselin tetiklediği testiküler hasarlardan, ilaçların gonadotoksik özelliklerinden veya çevresel faktörlerden ve çoğunlukla da nedeni bilinmeyen idiyopatik durumlardan kaynaklanmaktadır. Posttestiküler Azospermi; Ejakülatuar disfonksiyon veya genital kanallardaki obstrüksiyon post-testiküler patolojiler olarak tanımlanır ve azospermi nedenlerinin %40'ını oluşturur. Pretestiküler ve post-testiküler nedenler genel olarak tedavi ile düzeltilebilir durumlardır ancak testiküler nedenlere bağlı patolojilerin tedavi yoluyla düzeltilme başarıları daha düşüktür.

Hem primer hem sekonder testis yetmezliğinde testis volümünde azalma görülmesine rağmen ayırımında serum FSH, LH, testosteron ve prolaktin düzeylerinin ölçümü yardımcı olur. Serum FSH düzeylerinin normalin 2 katının üzerinde olması NOA yı obstrüktif azospermiden ayırmada önemli bir göstergedir. Testis boyutları normal, vaz deferensleri mevcut ve normal FSH değeri olan azospermik erkeklerde maturasyon duraklamasına bağlı

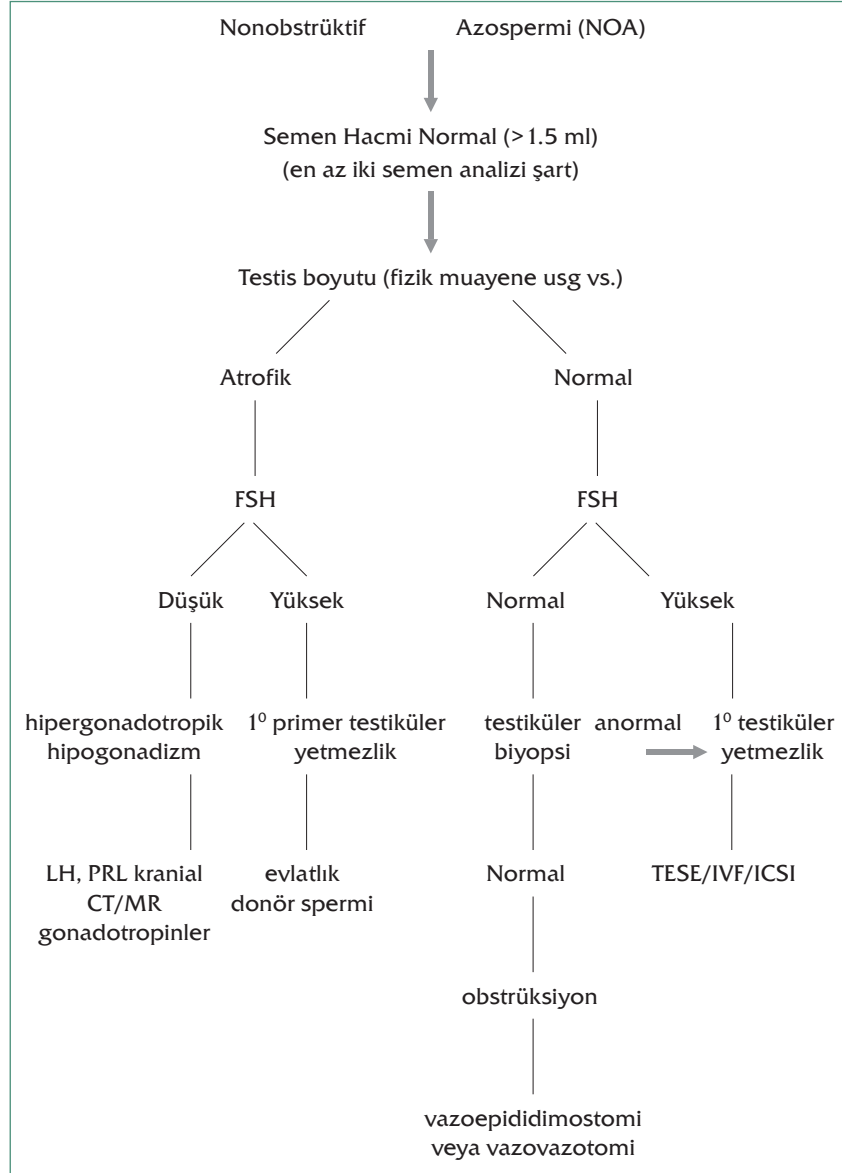
azospermi'nin obstrüktif den ayırımı ancak testis patolojisi yoluyla yapılabilir (Şekil 1) (2–4).

Varikosel varlığında sperm elde etme

Azospermik ve varikoseli olan erkeklerde tedavi sonrası ejakülatta sperm görülme potansiyeli olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir ancak bu çalışmalardaki vaka sayıları halen sınırlı sayıdadır (Tablo 1). Çoğu azospermik ve varikosel tedavisi sonrası ejakülatta sperm çıkan erkek yine IVF tedavisi ile çocuk sahibi olabilmektedir (Tablo 1). Sekiz farklı merkezde NOA+varikosel içerikli 468 hastalık sistematik meta-analizde cerrahi sonrası %43.9 (%20.8–55) sperm bulunduğu ifade edilirken, postoperatif ejakülat sperm ile yardımcı üreme teknikleri ve normal olarak gebelik oranları %13.6–18.9 olarak verilmiştir. Sonuçta bu çalışmada NOA+ klinik varikosel varlığında varikoselektominin faydalı olduğu düşük ve orta kanıtlara dayanarak ifade edilmiştir. Ayrıca varikosel onarım fayda ve riskinin hastalarla paylaşılması da önerilmiştir (5).

Kriptorşidizm varlığında sperm elde etme:

Orşiopeksinin koruyucu etkisi, zamanlaması ve tek taraflı veya iki taraflı kriptorşidinin varlığının fertilitate üzerindeki etkisi üzerindeki tartışmalar devam etmektedir (6,7). Geçmişte tek taraflı inmemiş testisin semen parametreleri üzerinde ağır etkisinden bahsedilirken güncel çalışmalar bu etkinin istatistiksel anlamlı olmadığını göstermektedir (8,9). İnmemiş testisin kanal içerisinde kalması germinal hücre aplazisine %20–40 oranında yol açarken, abdominal yerleşimli testislerde bu oran %90 olduğu bildirilmiştir (9). Geçmişinde çift taraflı orşiopeksi hikayesi olan erkeklerde ise fertilitate oranı %65 bulunmuştur. Bazı çalışmalar ise 4 yaşın altında inmemiş testis operasyonu geçiren erkeklerin fertilitate oranlarının daha iyi olduğunu göstermektedir. Ancak bu sorunun açıklığa kavuşmasında daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır (10). Postorşiopeksi sonrası NOA



Şekil 1. Nonobstrüktif azoospermide tanı ve tedavi şeması (Campbell Üroloji, 2012)

de mikro testiküler sperm ekstraksiyon ile sperm bulma oranları %74 gibi bir oranla belirtilmiştir (37).

Hipogonadotropik hipogonadizm varlığında sperm elde etme

İzole gonadotropin eksikliği veya hipogonadotropik hipogonadizm (HH) erkek infertilitesinde %1'den düşük bir sıklıkta görülen konjenital veya edinsel olarak oluşan bir hastalıktır (11,12). Edinsel nedenler hipofize bağlı geçirilmiş cerrahi, enfeksiyon, tümör, enfarktüs ve metabolik nedenlere bağlı gelişebilir. Konjenital hipogonadotropik hipogonadizmde çeşitli varyasyonları tarif edilmiştir. Kallman sendromu ve Prader-Willi sendromunda bunların farklı klinikle ortaya çıkan formlarıdır.

Hipogonadotropik hipogonadizm tedavisinde iki esas hedef vardır: 1-Virilizasyon ve kemik gelişimi için normal serum androjen seviyesinin sağlanması ve 2-Spermatogenezin başlatılması ve sonuç olarak fertilitenin sağlanmasıdır. Spermatogenezin başlatılması için intratestiküler androjen seviyesinin konvansiyonel testosteronun yerine koyma tedavisinden daha yüksek seviyelerde tutulması gerekir. Bunun için tedavide genel olarak başlangıçta biyolojik olarak LH'nin benzeri olan insan koryonik gonadotropin (hCG) verilerek Leydig hücrelerinin uyarılarak testosteron üretmesi sağlanır. hCG cilt altına haftada 2 veya 3 kez 1500–2000 ünite olarak 4 ila 6 ay süre ile uygulanır. Testis boyutları ve serum testosteron seviyeleri sabit duruma geldiğinde spermatogenezini uyarmak için

Tablo 1. Azoospermik erkeklerde varikozel tedavi sonuçları.

Çalışma	Hasta (sayı)	Ortalama postop sperm (milyon/ml)	Gebelik oranı (%)
Matthews (1998)	22	2.2	14
Kim (1999)	28	1.2	—
Pasqualotto (2003)	15	2.54	7
Esteves (2005)	17	1.5	—
Gat (2005)	32	3.81	—
Pasqualotto (2005)	28 Germinal hücre aplazisi	12.05	53.8
	32 Maturasyon arresti	24.76	25

FSH uygulaması tedaviye eklenir. FSH ve LH yı eşit dozlarda içeren insan menopozal gonadotropin (hMG) veya rekombinant FSH şeklinde kullanılabilir. hMG 75 IU haftada 2 ila 3 kez veya rekombinant FSH genellikle 37.5 ila 75 IU dozlarında haftada 3 kez uygulanır. FSH tedavisi hastanın sperm sayısı en az 5 milyon/ml veya gebelik oluşuncaya kadar devam eder. Hipogonadotropik hipogonadizimli hastaların %71'inde semen parametreleri normal değerlerin altındadır. Buna rağmen bu hastaların büyük bir kısmı gonadotropin tedavisi sonrasında hamile kalabilir (13). Önceden hastalarda testosteron yerine koyma tedavisinin uygulanması gelecekte kullanılacak gonadotropin tedavisinin başarısı üzerinde negatif etkisi yoktur. İntranasal veya portatif infüzyon pompası ile subkutan yolla GnRH verilmesi hipofiz bezinin çalışmasını sağlayabilir (14,15). Günümüzde uygulamasının zorluğu ve tedavi maliyetinin çok yüksek oluşu nedeniyle gonadotropin tedavisinin yerini alamamıştır. Puberte sonrası gelişen, hipofiz fonksiyonu bozulmamış olan hipogonadotropik hipogonadizimli bazı erkeklerde bir antiöstrojen tedavi olan klomifen sitrat tedavisine cevap verebilirler.

Androjen fazlalığında sperm elde etme

Testosteron fazlalığı üretim fazlalığı (endojen) veya dışarıdan verilen testosteron (eksojen) nedenlerden olabilir. Endojen androjen fazlalığı konjenital nedenlerden örneğin konjenital adrenal hiperplazi, veya androjen üreten testis veya adrenal tümörlerinden dolayı olabilir. Sistemik dolaşımda androjen seviyesindeki fazlalık paradoksal olarak hipotalamus ve hipofiz seviyesinde gonadotropin seviyesi üzerinde inhibitör geri etkileşim yaparak spermatogenez üzerinde negatif etki yapar. Bu sonuç olarak intratestiküler seviyedeki testosteron seviyesini azaltır bunun etkisi de spermatogenezin idamesi üzerinde olumsuz etki

yapar. Konjenital adrenal hiperplazinin tedavisinde glukokortikoid replasmanı yapılır. Bu da serum ACTH seviyesini düşürür ve adrenal androjen yapımını azaltır. Anabolik steroid kullanımı sonrası devam eden azoospermi hCG veya hMG kombinasyonu spermatogenezini düzeltebilir (16).

NOA ve genetik sendromlar

Klinefelter sendromu (47XXY):

Klinefelter Sendromu (KS) veya 47XXY nonobstrüktif azoospermik erkeklerde en sık karşılaşılan ve bu olguların yaklaşık %10'unda görülen bir genetik durumdur. KS hastalarında genellikle azoospermi görülmesine karşın literatürde nadirde olsa doğal yoldan gebelik belirtilmiştir. Bu nedenle hastaların semen analizlerinin santrifüj sonrası dikkatli bir şekilde incelenmesi az sayıda sperm varlığının tespiti açısından önemlidir. Ağırlıklı olarak testis içerisindeki patolojik bozukluk germinal aplazi ile birlikte tübüler sklerozis olmakla birlikte testis içerisinde sperm üretebilen bölgeler var olabilir. Testisten sperm elde etme tekniklerinin mikrocerrahi yöntemlerle gelişmesinden sonra bu erkeklerde sperm bulma oranları %69'a kadar ulaşmıştır. ICSI yöntemi ile sperm elde edilen olgularda yüksek oranda fertilizasyonla sonuçlanmaktadır. Bugüne kadar KS genotipinde çok sınırlı sayıda çocuğa geçiş bildirilmiştir. Bu nedenle sperm elde etme öncesinde kendi sağlıkları ve çocuklarında olabilecek genetik etkilenmeler açısından genetik danışmanlık almaları önerilmelidir (17–19). KS çocukların adölesan çağda sperm üretebildiği bu amaçla genetik ve endokrinolojik değerlendirmelerinde bunun dikkate alınması gerektiği söylenmiştir.

46XX erkek sendromu

1:20000 erkek bebekte bir sıklıkla görülür. KS ile ilgili testis volümleri, jinekomasti, azoospermi gibi benzerlikleri

olmasına karşın ortalama erkek boyundan daha kısa yapıda, yüksek oranda hipospadias görülme sıklığı ve normal seviyede kognitif fonksiyonlar ile birlikte görülebilir. Bu erkeklerin %90'ında testis belirleyici (SRY) gen içeren Y kromozomunun kısa kolu (Yp) X kromozomlarından birinin üzerine yer değiştirmiştir. Geri kalan 46,XX erkeklerde SRY geni belirlenemeyebilir, bunlarda Y kromozom genleri otozomal kromozomlar üzerinde bir yerde olabilir. KS hastalarından farklı olarak bu erkeklerde AZFa, AZFb ve AZFc bölgeleri bulunmadığından spermatogenez tamamıyla yoktur. Bugüne kadar sperm bulma başarısı görülmediğinden testisten sperm elde etme veya testis biopsisi önerilmemektedir (20).

47XYY Sendromu

Normal erkek fenotipi ve hormon profili ile karakterize ve erkek doğumlarının yaklaşık %0.1'inde görülen bir genetik durumdur. Bu erkeklerde azoospermi'den oligozoospermia'ye kadar çok çeşitli düzeylerde sperm yapım bozukluğu görülebilir. Spermatogonia'ların çok az oranında genetik bozukluk görülür (%0.35 24,XY; %0.43 24,YY) ICSI veya doğal yoldan gebelik oluşması durumunda çocukta genetik yapı bozukluğu görülme riski düşüktür. Yine de bu erkeklerin yardımcı üreme teknikleri veya dokudan sperm elde edilmesi öncesinde genetik danışmanlık almaları önerilmektedir

Noonan sendromu

'Erkek Turner sendromu' olarak bilinen bu sendromda Turner sendromuna benzer bir çok klinik karakteristikler vardır. Ancak kadında görülen Turner sendromu'ndan farklı olarak (45X0), 46,XY genetik yapısı ve otozomal dominant geçiş gösterir. Halen tam olarak kromozomal lokus tanımlanmamasına karşın bazı olgularda 12. kromozomun etkinliği gösterilmiştir. Bu sendromda kısa boy, yeke boyun, kubitus valgus (kolların taşıma açısının artması), pulmonar stenoz, hipertrofik kardiyomyopati, ptozis görülebilir. Fertilite normal olabilir fakat olguların %77'sinde kriptorşidizm, sperm üretim bozukluğu ve gonadotropinlerde yükseklik görülür.

Y kromozomu mikrolelesyonu varlığında sperm elde etme

Nonobstüktif azoospermik erkeklerde veya sperm sayısı 5 milyon/mL'nin altında olanlarda ve cerrahi yolla dokudan sperm elde etme işleminden veya ICSI tedavisi

öncesinde çiftlere genetik açıdan bilgi vermek için uygulanan genetik test periferal kanda bakılan Y kromozom mikro delesyonudur. İnfertil erkeklerde yapılan ilk çalışmalar Yp üzerinde azoospermi faktör (AZF) olarak adlandırılan bir bölgenin normal spermatogenez üzerinde çok önemli etkisi olduğunu gösterdi (21). Takip eden yıllarda kromozomal moleküler haritalama yöntemlerinin gelişmesi ile Y kromozomu üzerindeki mikrolelesyonların 3 bölgede olduğu ortaya çıkarıldı: AZFa, AZFb, ve AZFc (22). AZFa bölgesindeki delesyonların nonobstrüktif azoospermik erkeklerin %1'inde varlığı tespit edildi. Bu bölgede bulunan DDX3Y (aynı zamanda DBY olarak adlandırılan) ve USP9Y genlerinin normal spermatogenez için önemli olduğu tespit edildi (23). AZFa mikrolelesyonlarında testis histolojisinde germ hücre aplazisi olduğu görüldüğünden ve şu ana kadar var olan literatür bilgisine göre sperm bulma şansının çok düşük olmasından dolayı testisten sperm elde etme operasyonları önerilmemektedir (24). AZFa bölgesinde olduğu gibi AZFb bölgesindeki mikrolelesyonlar sık görülmez ve diğer lokuslardaki delesyonlarla birlikte görüldüğünde testisten sperm elde etme başarısını azaltıcı etkisi bulunur. En sık karşımıza çıkan AZFc bölgesindeki mikrolelesyonlardır, azoospermik erkeklerin %13'ünde ve şiddetli oligospermik erkeklerin %6'sında görülür. İzole AZFc mikrolelesyonları azoospermik erkeklerin %50'sinin üzerinde testisten sperm elde edilmesi nedeniyle daha iyi prognoza sahiptir (25,26). Y mikrolelesyonlarının infertilite alanı dışında direkt sağlık problemlerine neden olmamasına karşın çiftlerin sperm elde edilme işlemi ve ICSI tedavisi öncesi genetik konsültasyon almaları önerilir. Bu çiftlerin doğacak erkek çocukları, normal fenotipe sahip ancak erkekten gelen delesyonlu Y kromozomuna sahip olduklarından aynı fertilite problemlerine yetişkin dönemde karşı karşıya kalacaklardır (27).

Ejakülatuar bozukluklar varlığında sperm elde etme

Erkek fertilitatesinin çok sık karşılaşılan bir nedeni olmasa da çoğu hastada tedavi yöntemleri ile fertilitenin yeniden kazanılması sağlanabilir. Periferik ve merkezi sinir sisteminin bir arada ve kompleks bir şekilde çalışmasıyla uretra yoluyla semenin dışarı atılması sağlanır. Ejakülatuar fonksiyon bozukluğu için çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. İnfertil erkekte 3 ana kategoride bunlar toplanabilir: Fonksiyonel, nörojenik, ve retrograd.

Fonksiyonel ejakülasyon disfonksiyonu

Gecikmiş ejakülasyon da ereksiyon ve cinsel istek olmasına karşın boşalmanın gerçekleşmemesidir. Bu durumu açıklayacak nörolojik bir patoloji henüz tespit edilememiştir. Genel olarak psikolojik etkilenmelerin neden olduğu düşünülmektedir. Bazı erkeklerde seks terapisi veya vibratörle ejakülasyonu sağlanabilirken bazı erkeklerde elektroejakülasyon veya cerrahi yolla sperm elde edilmesi gerekebilir (28).

Nörojenik anejakülasyon

Nörojenik anejakülasyon genellikle spinal kord yaralanmaları sonrasında gelişir. Ejakülasyon disfonksiyonunun yanı sıra bu hastalarda erektil disfonksiyon, testislerde ısı regülasyonu bozukluğu ve genital trakt enfeksiyonlarına bağlı spermatogenezde bozukluklar görülür. Bu erkeklerde vibrostimülasyon ile refleks ejakülasyonla sperm elde edilmeye çalışılır. Eğer vibrostimülasyonda başarılı olunamazsa elektro-ejakülasyon diğer seçenektir. Erkeklerin %90'ında periprostatik sinirlerin rektuma yerleştirilen prob yardımı ile elektrik stimülasyonu sonucu uyarılmasıyla refleks ejakülasyon oluşur. Bu işlem komplet spinal kord yaralanmaları dışında anestezi altında yapılır. Olguların 1/3'ünde retrograd ejakülasyon oluşabilir. Bu yolla da sperm elde edilemezse epididimden aspirasyon veya testisten doku örneği alınarak sperm elde edilmeye çalışılır (29).

Retrograd ejakülasyon

Mesane boynunun kapanmadığı durumlarda seminal sıvı antegrad yolla dışarı çıkmak yerine retrograd olarak mesane içerisine dolar. Boşalma sonrası santrifüj edilen idrarda her mikroskop sahasında 10–15 sperm görülmesi ile tanı konulur. Retrograd ejakülasyon, transüretal prostat rezeksiyonu sonrası mesane boynu hasarı, antidepressan ve alfa bloker ilaçların yan etkisi veya diyabet, multipl skleroz gibi sistemik hastalıklardan dolayı oluşabilir. Tedavi öncesinde retrograd ejakülasyona yol açabilecek nedenler örneğin kullanılan ilaçlar gözden geçirilir. Diyabete bağlı nöropati veya retroperitoneal sempatik sinirlerin cerrahi yolla hasarı gibi durumlarda semptomimetik ilaçlarla mesane boynu ve vas deferenslerin kontraksiyonu sağlanarak tedavi edilmeye çalışılır. Medikal tedavi sonrasında retrograd ejakülasyonun tamamen geçici olarak giderilmesi veya kısmen giderilmesi sağlanabilir. Bazı hastalarda tedaviye hiç cevap alınamayabilir. Bu ilaçların taşikardi ve hipertansiyon gibi yan etkilerinden dolayı kardiovasküler risk gurubunda

olanlarda dikkat edilmesi gerekir (30,31). Medikal tedaviye cevap vermeyen olgularda mesanede sperm canlılığını koruyacak şekilde hazırlıklar yapıldıktan sonra idrardan elde edilen spermler inseminasyonda kullanılması ekonomik olarak uygun ve etkin bir yöntemdir (32). İdrar asit yapıda olduğu için spermisittir. Bu yüzden üriner alkalizasyon ejakülasyon öncesi sağlanmalıdır. Sodyum bikarbonat solusyonu içilmesi üriner alkalizasyon sağlamada ensik kullanılan yöntemdir. Üç günlük seksüel abstinens sonrası ejakülasyon öncesi gece ve sabah sodyum bikarbonat alınır. Masturbasyon sonra çok hızlı bir şekilde ürinerasyonla alınan idrar-ejekülat karışımı oda sıcaklığında 10 dk santrifüj edilir. Süpernatantı uzaklaştırılarak alına pellet özel mediumlarla (G Fert) suspanse edilerek resantrifüj uygulanıp tekrar süpernatantı uzaklaştırılır. Suspansiyon 37C° suspanse edilerek %6'luk CO₂ de inkube edilir. Sodyumbikarbonat bulantı kusma ve gastro intestinal yan etkileri nedeniyle pekçok alkalizasyon alternatifleri kullanılmıştır.

Non-obstruktif azoospermide cerrahi sperm elde etme teknikleri**Mikro epididimal sperm aspirasyonu (MESA):**

Spermatogenezin normal olduğu bilateral vas deferens agenez ve diğer düzeltilmemiş obstruktif olgularda tercih edilmektedir. Epididimlerin enfeksiyon, travma cerrahi gibi geçirilmiş olaylarında başarılı olunamaz. Cerrahi süresi testiküler sperm aspirasyonu (TESA) dan uzundur ve açık cerrahi ile ameliyat mikroskopu kullanarak uygulanır. İyileşme süreci TESA dan daha uzundur. Nonobstruktif azoospermide endikasyonu yoktur. Paradoksal olarak obstrikte sistemlerde epididimin proksimalinde sperm motilitesinin daha iyi olduğu ve efferent kanallarda ise en motil spermlerin bulunduğu gösterilmiştir. Bu amaçla ve dondurulmak için bol sperm elde edilebileceğinden dolayı uygulanır. Bu avantajı ile TESA dan daha üstündür. Yine MESA da aynı seansta tıkanıklığı gideren uygulamalar yapılabilir. Gebelik oranları %60'lardadır (33).

Perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA):

Perkütan yolla epididimden sperm aspire edilmesidir. Mikro cerrahi deneyim gerektirmez. Nonobstruktif azoospermide endikasyonu yoktur. Obstruktif olgularda iğne ile körlemesine girilmesi sonucu kanam hemetom riski yüksek olması nedeniyle ve aynı seansta tıkanıklığa müdahale edilemeyeceği için bunun yerine TESA tercih edilir.

Az güvenilen bir tekniktir. Elde edilen sperm miktarı dondurmak için yetmeyebilir. Gebelik oranları açık cerrahinin yarısı kadardır. IVF için yapılan harcamalar düşünülünce açık cerrahi daha çok önerilmektedir (34).

Testiküler sperm aspirasyonu (TESA):

Perkütan yolla testisten sperm aspire edilmesidir. Mikro cerrahi ile sperm bulma şansı yüksek hastalarda tercih edilir. Obstruktif olgularda PESA yada vazal sperm aspirasyonuna bir üstünlüğü yoktur. Nonobstruktif azoospermide endikasyonu vardır. Ama obstruktif olana göre gebelik sonuçları daha kötüdür. En invaziv sperm elde etme yöntemidir. 10–20 kez 23 no yüksek emme gücü olan iğne ile testise girmek gerekir. Hematom, ağrı ile testis ve epididim yaralanması çok sık komplikasyonlardır. Testis içersinde spermatozoa içeren bölgelerin saptanması amacıyla tanısal amaçlı haritalandırma metodu olarakta kullanılabilir (35).

Mikro testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE):

Nonobstruktif azoospermide en iyi uygulanacak cerrahi yöntemdir. Mikroskop altında normal seminifer tübüller aranarak bulunup seçilmesi sperm bulma şansını artırır. İşlem uzun süreceği için genel anestezi gerektirir. Dondurmak için bol miktarda sperm eldesi mümkündür. Bir üstün yanında dokuların histopatolojik inceleme şansı doğurur. Tübüller daha net ve en genişini görmek mümkündür. Spermatojenezi gösteren tübüller sadece sertoli hücre içeren tübüllere göre daha geniştir. Bu farklılık ameliyat mikroskobu ile kolayca görülür. Nonobstruktif azoospermi olgularında testisten sperm elde edilmesinde ilk tercih edilecek yöntemdir. Sperm bulma oranı %50 civarındadır. Klinifelter %68, AzFc delesyonlarında %70, sertoli sendromunda %37, postkemoterapide %53, postorşiopekside %74 ve maturasyon arrestinde %40 sperm bulma şansı vardır (36).

Vazal aspirasyon:

Lokal anestezi ile hospitalizasyon gerekmeden yapılabilen bir işlemdir. Vazektomize hastalarda, distal ejakülator kanal obstrüksiyonlarında, nörojenik ejakülasyon bozukluklarında, retoperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastalarda kullanılabilir. Cerrahi girişim için mikroskop gerekir. İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu ve dondurmak için yeterli sperm elde edilemeyebilir. Tercih edilen bir yöntem değildir.

Veziküla seminalis aspirasyonu:

Ejekülator kanal tıkanıklığında ve seminal veziküller dilate olduğu durumda transrektal ultrason eşliğinde iğne ile

aspirasyon yapılmasıdır. Anestezi hospitalizasyon gerektirmeyen bir girişimdir. Herzaman seminal veziküllere girilemeyebilir. Girilse bile yeterli kalite ve sayıda sperm elde edilemeyebilir. İşlem sonrası prostat enfeksiyon ve apsesi geliştiği zaman ciddi sorun yaratabilir.

MESA, PESA, TESA, mikro-TESE için pratik bakış:

Küçük doku parçalarından yeterli sayıda sperm elde edilebileceği için normal spermatogenezli ve obstruktif azoospermilerde en uygun yöntem perkütanöz olanlar iken NOA da mikro TESE en iyi yöntemdir (32–36). Buna rağmen diğer yöntemler kıyaslanacak olursa:

1. TESA lokal anestezi ile yapılır. Daha kısa sürelidir. Mikro cerrahi tecrübesi gerektirmez. Sperm bulma şansının yüksek olduğu olgularda tercih edilmelidir. NOA de TESE ile karşılaştırınca sperm bulma üstünlüğü tartışmalıdır. Obstruktif olgularda PESA yada vazal aspirasyona üstünlüğü yoktur.
2. MESA cerrahi girişimdir. İyileşme süreci TESA dan uzundur. Ancak obstrüksiyon varlığında TESA dan daha fazla sperm elde edilir. Ayrıca tıkanıklığa TESA dan farklı olarak müdahale etme şansı vardır.
3. PESA lokal anestezi ile yapılır. PESA da kanam hematom riskinden dolayı ve tıkanıklığa müdahale şansının olmamasından dolayı MESA tercih edilir. Uzun dönemde tekrarlayan aspirasyonlar epididimal tıkanıklığa yol açabilir.
4. TESE mikro cerrahi tecrübesi gerektirir. TESA da defalarca iğneyle girerek testis arterine zarar verme şansı yüksek ve yeterli hücre bulma şansı düşük olabilirken TESE de hem tübüller daha iyi gözlenip patolojik doku alma şansı vardır. MESA'dan daha fazla kanama ve hematom riski vardır. TESE de çok miktarda erosit ve hücre artıkları manipülasyonu güçleştirebilir. Her şeye rağmen NOA da testislerden sperm elde etmede ilk tercih edilecek yöntemdir.

EUA 2015 klavuzunda non-obstruktif azoospermi:

MESA/TESE: Non-obstruktif azoospermi (NOA) saptanan erkeklerin %50–60'ında testiste spermatozoa bulunabilir. Bazı yazarlar testisten MESA ile birkaç numune almayı önerirken diğerleri spermatozoanın mikro cerrahi TESE yoluyla eldesini savunmaktadır. Şimdiye kadar NOA olan hastalarda cerrahi öncesi sperm sonucunu öngörmede kullanılabilecek klinik veya laboratuvar parametre gösterilememiştir. AZFa ve AZFb mikrodelesyonları mevcutsa

spermatozoa toplanamaz.

Ejakülasyon bozukluğu: Retrograt ejakülasyon tedavisi temelde bozukluğun nedenini ortadan kaldırmayı veya orgazm sonrası idrardan spermatozoa toplanmasını amaçlar. Anejakülasyon, vibrostimülasyon ve elektroejakülasyon teknikleri ile tedavi edilebilir. Omurilik hasarı olan hastaların %90'ında ejakülasyonun indüklenmesi mümkündür. Ancak hareketli spermatozoa sayısı yetersiz ve DNA fragmentasyon oranı düşük olup semen kalitesi sıklıkla kötüdür. Bu hastalarda yardımcı üreme tekniklerinin düşük kırıklığı yaratan sonuçlarından bu durum sorumludur. Sıklıkla TESE, *in vitro* fertilizasyon ve ICSI gerekir.

Sonuç

Non-obstruktif azoospermide tüm genetiksel, endokrinolojik, nörojenik sebepler ekarte edilmeli (Şekil 1) ve multidisipliner yaklaşılmalıdır. Tüm tıbbi tedavilere ve cerrahi yaklaşımlara rağmen bazen istenen kaliteli ve kantitede de sperm elde edilemeyebilir. Cerrahi olarak uygulanan tüm tekniklerin uzun dönemde güvenilirlikleri ve başarıları

Kaynaklar

1. Jarow, Espeland, Lipshultz, 1989. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI: Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989; 142:62-65.
2. Vernaev et al, 2004. Vernaev V, Krikilion A, Verheyen G, et al: Outcome of testicular sperm recovery and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia with a history of orchidopexy. *Hum Reprod* 2004; 19(10):2307-2312.
3. Hibi et al, 2005. Hibi H, Ohori T, Yamada Y, et al: Probability of sperm recovery in non-obstructive azoospermic patients presenting with testes volume less than 10 ml/FSH level exceeding 20 mIU/ml. *Arch Androl* 2005; 51(3):225-231.
4. Harris, Sandlow, 2008. Harris SE, Sandlow JI: Sperm acquisition in non-obstructive azoospermia: what are the options?. *Urol Clin North Am* 2008; 35(2):236.
5. Esteves SC, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A..Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2016 Mar-Apr;18(2):246-53.
6. Kogan, 1985. Kogan SJ: Cryptorchidism. In: Kelalis PP, King LR, Belman AB, ed. *Clinical pediatric urology*, Philadelphia: WB Saunders; 1985:864-887.
7. Cendron et al, 1989. Cendron M, Keating MA, Huff DS, et al: Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis. *J Urol* 1989; 142(2 Pt. 2):559-562.
8. Lee, Coughlin, 2002. Lee PA, Coughlin MT: The single testis: paternity after presentation as unilateral cryptorchidism. *J Urol* 2002; 168(4 Pt. 2):1680-1682.
9. Murphy, Paran, Puri, 2007. Murphy F, Paran TS, Puri P: Orchidopexy and its impact on fertility. *Ped Surg Int* 2007; 23:625-632.
10. Hadziselimovic, Hecker, Herzog, 1984. Hadziselimovic F, Hecker E, Herzog B: The value of testicular biopsy in cryptorchidism. *Urol Res* 1984; 12:171-174.
11. Sussman, Chudnovsky, Niederberger, 2008. Sussman EM, Chudnovsky A, Niederberger CS: Hormonal evaluation of the infertile male: has it evolved?. *Urol Clin North Am* 2008; 35(2):147-155.
12. Sigman, Jarow, 1997. Sigman M, Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997; 50(5):659-664.
13. Burris et al, 1988. Burris AS, Clark RV, Vantman DJ, et al: A low sperm concentration does not preclude fertility in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1988; 50(2):343-347.
14. Klingmuller, Schweikert, 1985. Klingmuller D, Schweikert H: Maintenance of spermatogenesis by intranasal administration of gonadotropin-releasing hormone in patients with hypothalamic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985; 61:868-872.
15. Aulitzky, Frick, Galvan, 1988. Aulitzky W, Frick J, Galvan G: Pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1988; 50:480-486.
16. Pundir, Chui, Lipscomb, 2008. Pundir J, Chui DK, Lipscomb DW: Anabolic steroids and male subfertility. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28:810-811.
17. Denschlag et al, 2004. Denschlag D, Tempfer C, Kunze M, et al: Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review. *Fertil Steril* 2004; 82(4):775-779.
18. Gonsalves et al, 2005. Gonsalves J, Turek PJ, Schlegel PN, et al: Recombination in men with Klinefelter syndrome. *Reproduction* 2005; 130(2):223-229.
19. Schiff et al, 2005. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, et al: Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11):6263-6267.
20. Rajender et al, 2006. Rajender S, Rajani V, Gupta NJ, et al: SRY-negative 46, XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. *Mol Hum Reprod* 2006; 12(5):341-346.
21. Tiepolo, Zuffardi, 1976. Tiepolo L, Zuffardi O: Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 38:119-124.
22. Vogt, 1998. Vogt PH: Human chromosome deletions in Yq11, AZF candidate genes and male infertility: history and update. *Mol Hum Reprod* 1998; 4:739-744.
23. Kamp et al, 2000. Kamp C, Hirschmann P, Voss H, et al: Two long homologous retroviral sequence blocks in proximal Yq11 cause AZFa microdeletions as a result of intrachromosomal recombination events. *Hum Mol Genet* 2000; 9(17):2563-2572.
24. Oates, 2008. Oates RD: The genetic basis of male reproductive failure. *Urol Clin North Am* 2008; 35(2):257-270.
25. Silber et al, 1998. Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, et al: Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1998; 13:3332-3337.

26. Oates et al, 2002. Oates RD, Silber S, Brown LG, et al: Clinical characterization of 42 oligospermic or azospermic men with microdeletion of the AZFc region the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. *Hum Reprod* 2002; 17(11):2813-2824
27. Silber, Repping, 2002. Silber SJ, Repping S: Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome. *Hum Reprod Update* 2002; 8(3):217-229.
28. Ohl et al, 2008. Ohl DA, Qualllich SA, Sønksen J, et al: Anejaculation and retrograde ejaculation. *Urol Clin North Am* 2008; 35(2):211-220.
29. Ohl et al, 2001. Ohl DA, Wolf L, Menge A, et al: Electroejaculation and assisted reproductive technologies in the treatment of anejaculatory infertility. *Fertil Steril* 2001; 76:1249-1255.
30. Brooks, Berezin, Braf, 1980. Brooks ME, Berezin M, Braf Z: Treatment of retrograde ejaculation with imipramine. *Urology* 1980; 15:353-355.
31. Kamischke, Nieschlag, 2002. Kamischke A, Nieschlag E: Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl* 2002; 25(6):333-344.
32. Van der Linden, Nan, te Velde, van Kooy, 1992. Van der Linden PJ, Nan PM, te Velde ER, van Kooy RJ: Retrograde ejaculation: successful treatment with artificial insemination. *Obstet Gynecol* 1992; 79:126-128.
33. Schlegel PN, Palermo GD, et al: Micropuncture retrieval of epididymal sperm with in vitro fertilization: importance of in vitro micromanipulation techniques. *Urology* 1995; 46(2):238-241.
34. Lin YH, Huang LW, et al: Intentional cryopreservation of epididymal spermatozoa from percutaneous aspiration for dissociated intracytoplasmic sperm injection cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(8):745-750.
35. Carpi A, Menchini Fabris FG, et al: Fine-needle and large-needle percutaneous aspiration biopsy of testicles in men with nonobstructive azoospermia: safety and diagnostic performance. *Fertil Steril* 2005; 83(4):1029-1033.
36. Schlegel PN: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14(1):131-135.
37. 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):1287-1290.