



# BİRÜNİ

## LABORATUVARI

<http://www.biruni.com.tr> e-posta: [info@biruni.com.tr](mailto:info@biruni.com.tr)



## AZOOSPERMİ OLGULARINDA KLİNİK YAKLAŞIM

Azoospermi erkek infertilitesi içerisinde en ağır form olup, ejakulatta total sperm kaybı ile karakterize bir klinik tablodur. İnfertil erkeklerin yaklaşık %15'inde azoospermi görülür. Azoospermi nedenleri arasında konjenital ve edinsel üreme yolu tıkanıklığının yanı sıra spermatogenik yetersizlik de yer alır.

Azoospermi etyolojisi pretestiküler (Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal hormonal bozukluk), testiküler (testiküler fonksiyon yetersizliğine sekonder olarak) ve posttestiküler (tıkanıklık veya ejakulatuvar fonksiyon bozukluğu) olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma fizyolojik olarak doğru olmasına rağmen tedavi şeklinin belirlenmesi açısından her zaman pratik olmayabilir. Bundan dolayı azoosperminin *obstrüktif* ve *non-obstrüktif* olarak kategorize edilmesi olguya özgü tedavi protokolünün oluşturulması açısından önemlidir (Tablo 1). Non-obstrüktif olguların farklı genetik problemleri olduğu dikkate alınır, azoospermiyi bu şekilde sınıflandırma klinik açıdan daha faydalıdır. Azoospermide gerçek ve doğru sınıflama ancak *histolojik inceleme* ile yapılabilir (Tablo 2). Azoospermi olguları arasında %50-60 oranında spermatogenez disfonksiyonları, %30-40 genital kanal obstrüksiyonları, %5-7 retrograd ejakülasyon ile %3 endokrin ve %2 hipogonadotropik kaynaklı azoospermiye rastlanılmıştır.

### Obstrüktif Azoospermi

Azoospermi nedenlerinin 2/3'ü genital kanal obstrüksiyonlarına bağlıdır. Obstrüktif azoospermi epididimal, vasal veya ejakulatuvar kanal patolojileri sonucu oluşabilir. Vazektomi, infeksiyonlar veya konjenital vas agenezi obstrüktif azoospermi nedenleri arasında sayılabilir (Tablo 1). Vazektomi en sık görülen vasal tıkanıklık nedenidir. Ciddi genitoüriner infeksiyonlar, skrotal veya inguinal cerrahi

operasyonlarında meydana gelebilecek iyatrojenik yaralanmalar ve konjenital anomaliler diğer sık görülen nedenler arasında yer alır. Endokrinolojik araştırmalar obstrüktif azoospermide FSH ve LH düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu göstermiştir.

Tablo 1. Azoospermi nedenleri

#### Obstrüktif Azoospermi

- Vazektomi
- Vas ligasyonu veya infeksiyonu
- Vas agenezi
- İnfeksiyonlar
- Retrograd ejakülasyon
- Parapleji

#### Non-obstrüktif Azoospermi

- Kriptoörşidizm
- Kızamık orşiti
- Torsiyon/Travma
- Kemo-Radyoterapi
- Klinefelter sendromu (47, XXY)
- Hipogonadotropik hipogonadizm

### Non-obstrüktif Azoospermi

Non-obstrüktif azoospermi erkek infertilitesi olup, semen örneğinde hiç sperm bulunmaması ya da çok az sperm üretimi ile karakterize bir konjenital spermatogenez disfonksiyonudur. Azoospermi olgularının 1/3'ü non-obstrüktif tiptedir. Spermatogenez defektleri, germinal epitelyumda hasarlar, kriptoörşidizm, kızamık orşiti, kemo ve radyoterapi non-obstrüktif azoospermi'ye neden olabilir (Tablo 1).

Tablo 2. Dajani'nin histolojik sınıflaması

Dajani Grade	Histolojik Bulgu	Klinik
A1	Sperm üretimi normal	Obstrüktif azospermi
A2	Nadir sperm görülmesi	Hipospermatogenez
B	Sadece germ hücrelerinin görülmesi, spermin bulunmaması	Spermatid maturasyonunun durması
C	Sadece Sertoli hücrelerinin bulunması	Sertoli cell only sendromu
D	Tübüler skleroz	Klinefelter sendromu

Karyotip anomalilerinden olan saf, klasik Klinefelter (47, XXY) formu azospermik iken, mozaik Klinefelter olgularındaki biyopsilerde sınırlı miktarda sperme rastlanabilir. Ancak mozaik paternde miyoz anomalileri sonucu hiperhaploid sperm üretimi (24, XY) yüksek olduğundan, ICSI (intrasitoplazmik sperm injeksiyonu) ile kromozomal anöploidi riski vardır. "Sertoli only cell sendrom"lu hastalarda %60 oranında sperm taşıyan tübüller mikrodiseksiyon yöntemleri aracılığı ile bulunabilir.

Non-obstrüktif azospermi olgularında TESE (Testiküler sperm ekstraksiyonu) metodu kullanılarak elde edilen spermlele fertilizasyon gerçekleştirilebilir. Testiküler spermlelerin başarılı bir şekilde elde edilmesinde belirleyici preoperatif faktörler sırasıyla testis hacmi, FSH, total testosteron, serbest testosteron ve inhibin B'dir. Yapılan çalışmalarda özellikle inhibin B'nin FSH ve testis hacmine göre daha fazla belirleyici rol oynadığı görülmüştür. Azospermik olgularda serum FSH düzeyi ve testis hacmi tanıda yardımcıdır. Ancak serum FSH düzeyi her zaman kesin sonuç vermeyebilir. Azospermi panelinde yer alan biyokimyasal parametreler mikrodiseksiyon TESE sonuçları ile korelasyon göstermektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Azospermi paneli

> FSH	> Serbest Testosteron
> Total Testosteron	> İnhibin B

### Azospermi ve Genetik Faktörler

Günümüzde infertilitede genetik faktörlerin etkinliği moleküler biyolojik çalışmaların gelişmesi ile yeni bir boyut kazanmaktadır. Azospermik olguların yaklaşık %13-20'sinde Y kromozomunun distal ucundaki "AZF" bölgesindeki bazı genlerde mikrodeselesyonlar bulunmuştur. Ayrıca otozomal kromozomlar üzerinde de spermatogenez ile ilgili bazı genlerin varlığı saptanmıştır. Genetik bozukluklar obstrüktif azospermiye de yol açabilir. Nitekim azospermik olguların yaklaşık %5-6'sında konjenital vas deferens yokluğu bulunur.

### Testis Biyopsisi

Testis biyopsisi azospermi olgularında obstrüktif ve nonobstrüktif nedenlerin belirlenmesinde yararlanılan en eski ve klinisyene en iyi diyagnostik bilgiyi veren bir yöntemdir. Testis dokusundan elde edilen spermleler mikroiinjeksiyon işleminde kullanıldığından, testis biyopsisi aynı anda hem tanı hem de tedavi amaçlı yapılabilir. Obstrüktif azospermi olgularında iğne biyopsilerinin ICSI için yeterli sayıda sperm elde etme olasılığını artırdığı bilinmektedir.

Gonadotropinlerin (FSH, LH) tek başına spermatogenez parametresi olarak kullanılmasının hatalı olduğu gösterilmiştir. Testiküler disfonksiyonlu bazı olgularda normal FSH düzeylerine rastlanırken, yüksek FSH değerleri her zaman spermatogenezin tamamen eksikliği anlamına gelmez. Testiküler biyopsinin non-obstrüktif azospermi olgularında sperm varlığının saptanması açısından prediktif değeri vardır.

Testiküler dokunun -196°C'de dondurularak sıvı azot ortamında yıllarca saklanabilmesi ve yardımcı üreme tekniklerinde yaygın olarak kullanımı testiküler biyopsinin azospermi olgularında infertilite probleminin çözülmesinde değerli bir tedavi yöntemi olarak kullanımını sağlamaktadır.

### ICSI (İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu)

Günümüzde ICSI yöntemi ile mikromanipülasyon prosedürleri kullanılarak epididim ve testisten elde edilen spermatozoa'lerden birinin direkt olarak oosit sitoplazması içerisine injekte edilmesi suretiyle fertilizasyon gerçekleşebilmektedir. 1992'den itibaren uygulanan bu yöntem ile obstrüktif ve non-obstrüktif olgularda ICSI sonrası gebelik oluşabilmektedir. Yapılan çalışmalarda tek bir siklus sonrası ICSI uygulanması sonucu çocuk doğurma oranı %31 olarak saptanmıştır. Altı siklus tedavi sonrası bu oran %60'a yükselmektedir.

## Testiküler Doku Kriyoprezervasyonu

Dondurulmuş testis doku örneklerinden elde edilen spermlerden ICSI yöntemi ile fertilizasyon sonrası embriyo elde etme başarı ile uygulanmaktadır. Kriyoprezervasyon, mikrodiseksiyon ile alınan seminifer tübüllerin kriyoprotektan sıvılardan geçirilerek sıvı azot ortamında -196°C'de saklanmasıdır (Tablo 4). Küçük bir biyopsi materyali yıllarca sıvı azot içerisinde bozulmadan saklanabilir. Kriyoprezervasyon Sherman yöntemi uygulanarak hızlı bir şekilde yapılabilir veya komputere yavaş dondurma yöntemleri de uygulanabilir.

Tablo 4. Testiküler doku ve semen kriyoprezervasyon endikasyonları

- Semen kalitesinin hızla düştüğü durumlar: hipofiz mikroadenomları, kraniyofaringiomalar
- Empty sella sendromu
- Kronik nefropatiler: diyabet, multipl skleroz
- Ejakülasyon bozuklukları
- Obstrüktif azospermi
- Non-obstrüktif azospermi
- Kanserde kemo-radyoterapi uygulamaları

## Azospermi Olgularında Tedavi Seçenekleri

Azospermi'de klinik protokollerin oluşturulması tedavi seçeneklerini artırmaktadır. Genital

kanallardaki obstrüksiyonların mikrocerrahi yöntemler kullanılarak açılması, hormonal destek tedavilerinin yanı sıra son zamanlarda MESA, PESA, v.b. yöntemler kullanılarak IVF (in vitro fertilizasyon) ve ICSI uygulamaları için sperm elde edilebilir (Tablo 5).

Tablo 5. Sıklıkla kullanılan sperm elde etme yöntemleri

Kısaltma	Metod
MESA	Mikrocerrahi ile epididimal sperm aspirasyonu
PESA	Perkütanöz epididimal sperm aspirasyonu
TESE	Testiküler sperm ekstraksiyonu
TESA	Perkütanöz testiküler sperm aspirasyonu

Obstrüktif azospermide mikrocerrahi yöntemler kanalların açılmasına yardım eder. Hipogonadotropik hipogonadizm olgularında intramüsküler testosteron enjeksiyonları 2-6 haftada spermatogenezin başlamasını sağlamaktadır. Fertilite tedavisi için pulsatil LHRH gerekiyorsa subkutan enjeksiyonlar uygulanabilir veya FSH ya da HCG enjeksiyonları yapılabilir.

Non-obstrüktif azospermi olgularında testis biyopsileri tedavide tek seçenek olarak görülmektedir. Testisten elde edilen spermelerin ICSI yöntemi ile kullanılması mümkündür. Tedavide standart bir prosedür yoktur, hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir (Tablo 6).

Tablo 6. Azospermide klinik sınıflandırmaya göre uygulanan tedavi seçenekleri

Azospermi tipi	Azospermiye predispoze klinik göstergeler	Tedavi seçeneği
Obstrüktif	Vazektomi Testislerde şişme Epididimide gerilme Vas deferensin yokluğu Epididimin yokluğu Semen pH<7 ASA (anti-sperm antikoru) varlığı	MESA, PESA, TESA
Ejakulatuvar kanal disfonksiyonuna bağlı azospermi	Düşük semen hacmi (<1 mL) Diyabet Retroperitoneal lenfadenektomi Mesane operasyonu Omurilik zedelenmesi	Alkalize edilmiş semen örneğinden elde edilen spermatozoa ile IVF veya IUI uygulanması
Hipogonadotropik azospermi	Kallmann sendromu Endokrin bozukluklar Düşük FSH/LH	Gonadotropinler veya pulsatil GnRH pompası
Primer testiküler sperm bozukluğu	Kemoterapi, radyoterapi Malign hastalıklar Kriptoorşidizm, orşidopeksi Kızamık orşiti Testis torsiyonu Karyotip bozukluğu Testis atrofisi (≤12mL) Y kromozomu mikrodelenyonları	TESE

## Kaynaklar

1. Schlegel PN, Li PS. Microdissection TESE:sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. Hum. Rep. Update 1998; 4: 439.
2. Silber SJ. Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in nonobstructive azoospermia. Hum. Rep. 2000; 15: 2278.
3. Ahira T, Kiyomi M, Yasushi M et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic non-obstructive azoospermia. Journal of Urology 2004; 172: 1944-1947.
4. Ballesca JL, Balasch J, Calafell JM et al. Serum Inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. Hum. Rep. 2000; 15: 1734.
5. Palermo G, Joris H, Devroey P et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992; 340: 17-18.
6. Sherman JK, Bunge RG. Observations on preservation of human spermatozoa at low temperatures. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1953; 82: 686-688.
7. Salzbrunn A, Benson DM, Holstein AF. A new concept for the extraction of testicular spermatozoa as a tool for assisted fertilization (ICSI). Hum. Rep. 1996; 11: 752-755.
8. Ezeb UI. Beyond the clinical classification of azoospermia: Opinion. Hum. Rep. 2000; 15: 2356-2359.
9. Paz G, Gamzu R, Yavetz H. Diagnosis of non-obstructive azoospermia: The Laboratory Perspective. Journal of Andrology 2003; 24: 167-169.
10. Report on management of obstructive azoospermia. American Urological Association, Baltimore, Maryland, USA. Fertil Steril 2004; 82: 137-141.

### MECİDİYEKÖY

Büyükdere Caddesi  
Gökfiliz İşhanı Kat: 3  
34387 Mecidiyeköy - İstanbul  
Tel. : (0212) 217 41 41  
Faks : (0212) 217 41 10

### ETİLER

Tepecik Yolu Tepe Apt.  
No: 3 D: 2  
34337 Etiler - İstanbul  
Tel. : (0212) 352 02 95  
Faks : (0212) 352 02 98

### ERENKÖY

Şemsettin Günaltay Cad.  
Manolya Apt. No: 214/1  
34738 Erenköy - İstanbul  
Tel. : (0216) 411 31 66  
Faks : (0216) 411 20 61

### KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi  
No: 44/1 D: 2 34726  
Çiftelhavuzlar - Kadıköy - İstanbul  
Tel. : (0216) 369 17 67  
Faks : (0216) 369 01 61

### NIŞANTAŞI

Valikonağı Caddesi  
Çam Apt. No: 161 D: 10  
34363 Nişantaşı - İstanbul  
Tel. : (0212) 233 22 95  
Faks : (0212) 233 38 42

### FINDIKZADE

Millet Cad. Emir Han  
No: 55 Kat: 2  
34096 Fındıkzade - İstanbul  
Tel. : (0212) 633 41 42  
Faks : (0212) 633 49 05

### BAKIRKÖY

İncirli Caddesi Santral Çıkma  
Toprak Blokları A Blok 1-2  
34147 Bakırköy - İstanbul  
Tel. : (0212) 570 88 60  
Faks : (0212) 570 93 00

### ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad.  
Uydu Sok. Gündeş Apt. No: 2/B  
34340 Ulus - İstanbul  
Tel. : (0212) 287 43 00  
Faks : (0212) 287 33 83

### ACIBADEM

Acıbadem Cad. Aydın Apt.  
No: 109 Kat: 2 D: 5  
34718 Acıbadem - Kadıköy - İstanbul  
Tel. : (0216) 545 72 72  
Faks : (0216) 545 74 77