

ERKEK İNFERTİLİTESİNİN CERRAHİ TEDAVİSİNDEKİ YENİLİKLER

Murat TEZER*, Kenan KORKMAZ**, Ateş KADIOĞLU*

Erkek infertilitesinin tedavisinde amaç düzeltilebilen patolojilerin spesifik tedavisi ve fertilizasyonun mümkün olduğunca fizyolojik şartlarda sağlanmasıdır. Patolojiye spesifik tedavi mümkün olmadığında üremeye yardımcı tekniklerde kullanılacak olan sperm elde etmek, sayı ve kalitesini artırmak amaçlanmaktadır.

Erkek infertilitesinde kalıcı iyileşmenin sağlanması amacıyla patolojiye spesifik medikal ve cerrahi tedaviler uygulanabilmektedir. Hipogonadotropik hipogonadizm, izole LH ve FSH yetmezliği, hiperprolaktinemi gibi etyolojilerde medikal tedavi yapılırken; varikozel ve duktal obstrüksiyonlar (proksimal/distal)' da cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Spesifik cerrahi tedaviler ile kalıcı iyileşmenin sağlanmasının yanında bu tedavilerin sperm elde etme/üremeye yardımcı tekniklere göre daha verimli olduğu bildirilmektedir.

Patolojiye spesifik tedavinin mümkün olmadığı durumlarda ise, cerrahi yöntemlerle vaz deferens, epididim veya testisten sperm elde edilip, bu spermle intrastoplazmik injeksiyon (ICSI) ve üremeye yardımcı teknikler kullanılmaktadır.

1) Varikozel ve Tedavisi:

Testisin funiküler venlerinde varikoz dilatasyon, infertilite sebebi olabilmektedir. Varikozel, normal popülasyonda %15, infertil popülasyonda ise %40 oranında bulunmaktadır. Varikozel, kadın faktörü olmadığı veya düzeltilebilir olduğunda ve erkek infertilitesi ile ilişkili bulunduğu tedavi edilmelidir. Nonpalpabl, subklinik veya semen parametreleri normal olduğunda tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. (1,2)

Varikozel tedavisinin gebelik elde etmedeki başarısına yönelik spekülasyonlara yapılan son meta-analizlerde son verilmiştir. Anormal semen analizli ve palpabl varikozeli olan infertil hastaların dahil edildiği meta analizde varikozel tedavisi yapılan grupta gebelik oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%36-%20, $P=0.009$).³ Bir diğer meta-analizde ise anormal semen analizli ve palpabl varikozeli olan hastaların açık cerrahi ile tedavi edildiği çalışmalar değerlendirilmiştir. Bu meta-analize göre de varikozektomi grubunda gebelik oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%33-%15.5, $P=0.007$). (4)

Varikozektomi, retroperitoneal, inguinal ve subinguinal yaklaşım gibi değişik açık cerrahi metodlar veya radyolojik embolizasyon ve laparoskopi gibi perkütan girişimlerle yapılabilmektedir. İdeal bir prosedürde, tüm internal spermatic ve eksternal spermatic venler bağlanırken, internal spermatic arter dalları, lenfatikler, spermatic kord ve vaz deferens korunmalıdır. Bu amaçları gerçekleştirmede ideale en yakın cerrahi yöntemler inguinal veya subinguinal mikrocerrahi varikozektomidir. Sadece bu iki teknik kullanıldığında testis doğurtulabilir ve eksternal spermatic, kremasterik ve gubernakular venler gibi venöz dönüşün tüm muhtemel yollarının belirlenmesine ve bloke edilmesine olanak sağlar. Teknik olarak özel eğitim ve tecrübe gerektiren bir yöntem olsa da, mikrocerrahi yaklaşımın avantajları testiküler arter veya arterlerin, kremasterik arterin ve lenfatiklerin güvenilir bir şekilde tespit edilmesi ve korunması; tüm internal spermatic venlerin saptanabilmesi ve bağlanmasıdır. Böylece varikozektomi başarısı artarken postoperatif hidrosel, testis atrofi gibi komplikasyonlar daha az görülmektedir. Güncel verilere göre mikroskopik varikozektomide diğer yöntemlere göre gebelik oranları daha yüksek, rekürrens ve komplikasyonlar ise daha düşük oranda görülmektedir. (1,5) (Tablo-1)

Tablo-1: Varikozektomi Yöntemlerinin Karşılaştırılması:

	Gebelik (%)	Rekürrens (%)	Hidrosel (%)
Retroperitoneal	38	15	8
Mikroskopik	42	1	0.5
Laparoskopik	30	4	3
Radyolojik	33	13	-
Makroskopik	36	3	7

2) Proksimal Duktal Obstrüksiyonların Tedavisi:

A) Vazal Obstrüksiyon:

Vaz deferens obstrüksiyonu en sık doğum kontrol amacıyla yapılan vazektomi sonrasında görülmektedir. Vazektomi yapılan erkeklerin %2-6'sı vazektomi geri dönüşümü istemektedir. Bu sebep dışında, herni onarımı sırasında gelişen vaz deferens yaralanmasına bağlı obstrüksiyon görülebilmektedir. Vaz deferens obstrüksiyonunun konjenital sebebi, kistik fibrozis mutasyonları ile birlikte görülen konjenital vaz deferens agenezisi olarak karşımıza çıkmaktadır. (6,7)

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

** Konya Meram Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Vaz deferens obstrüksiyonu, iatrojenik, post travmatik, inflamasyona veya vazektomiye sekonder olarak proksimal düzeyde ise vazovazostomi yapılmalıdır. Peroperatif vazal sıvıda sperm görülemezse epididimal obstrüksiyon düşünülür. Bu durumda vazal sıvı bol, şeffaf veya sarı renkli ise vazovazostomi; koyu diş macunu kıvamında ise epididimovazostomi uygulanmalıdır. Vazovazostomi planlanan hastaların %5-10 kadarında epididimovazostomi gerekli olmaktadır. (6,8)

Vazovazostomi: Vazovazostomi ilk olarak makroskopik yöntemle yapılmakta iken 1977 yılında Owen ve Silber tarafından uygulanan mikrocerrahi vazovazostomi gündeme gelmiştir. Mikrocerrahi yöntemle farklı çaplardaki lümenlerin ve duktal katların karşılıklı anastomozu mümkün olmaktadır. Patens ve gebelik oranları makroskopik yöntemle sırasıyla %80 ve %20-40 iken bu oranlar mikroskopik yöntemle %90-99.5 ve %50-70 olarak belirtilmiştir. Mikrocerrahi vazovazostomi tek kat yapılabildiği gibi pek çok cerrah tarafından 2 kat mikrocerrahi vazovazostomi tercih edilmektedir. Tek kat ve iki kat vazovazostomilerin sonuçlarının benzer olduğu bildirilmiştir. (7,9-11)

Vazovazostomide öncelikle vaz deferens kılıfı diseke edilir. Obstrüksiyon seviyesinde vaz deferens, transvers insizyonla iki uca ayrılır. Gerilimi azaltmak amacıyla anastomoz öncesinde vaz deferensin abdominal ve testiküler uçları, perivazal dokular arasına yerleştirilen 5/0 polidioxanon sütür ile yaklaştırılır. Daha sonra 3 adet 9/0 naylon sütür ile adventisya dokuları birleştirilir. Her bir vaz deferense 3 adet çift iğneli (iğne çapı 70 İm) 10/0 naylon sütür ile mukozadan kasa doğru, içten dışa sütürler yerleştirilir. Mukoza identifikasyonu iyi yapılamazsa indigo karmin boyama yapılabilir. 3 adet sütür bağlandıktan sonra 2 adet 9/0 naylon derin kas sütürü mukozal sütürler arasına yerleştirilir. Daha sonra vaz deferens 180 derece döndürülerek aynı sütürler bu yüze de yerleştirilir. Son olarak vazal kılıflar 6 adet 7/0 polidioxanon sütür ile tek tek yaklaştırılarak anastomozun gerginliği azaltılır. (7,8)

Mikrocerrahi vazovazostomi yapılarak patens sağlanan olguların 14 aylık takibinde anastomozun kapanma oranı %12 olarak bildirilmiştir. Son yıllarda sütür kullanmadan, fibrin yapıştırıcılar veya lazer ile anastomozun mümkün olduğu ve standart yöntemler ile benzer patens oranlarına ulaşılabildiği, ancak mukozal ve çevre dokuda hasara neden olabileceği bildirilmiştir. (7,10-13)

B) Epididimal Obstrüksiyon:

Obstrüktif azospermimin en sık görülen sebebidir. Serum FSH düzeyi normal olan azospermik hastaların %30-67'sinde görülmektedir. Konjenital epididimal obstrüksiyon, genellikle konjenital bilateral vaz deferens agenezisi ile görülmekte ve vakaların %82'sinde en az bir adet kistik fibrozis gen mutasyonuna rastlanmaktadır. Bu forma distal epi-

didim ve veziküla seminalis agenezisi eşlik edebilmektedir. Diğer konjenital sebepler (eferent duktus ve epididimal korpus arasında obstrüksiyon, epididimal atrezi) nadirdir. Kronik sinopulmoner enfeksiyonların görüldüğü formlarda proksimal epididimal lümeninde debrise bağlı mekanik blokaj görülür. Edinsel formlar arasında akut (gonokokal) ve subklinik (klamidyal) epididimit sık görülmektedir. Travma, epididimal kist eksizyonu veya uzun süren distal obstrüksiyona sekonder epididimal obstrüksiyon görülebilmektedir. Konjenital bilateral vaz deferens agenezisinde MESA/ICSI, edinsel epididimal obstrüksiyonun tedavisinde mikrocerrahi epididimovazostomi önerilmektedir. (6,7)

Epididimovazostomi: İlk olarak 1903 yılında Martin tarafından makroskopik fistül tekniği ile epididimovazostomi gündeme gelmiştir. Ancak 300-400 İm çaplı vazal lümen ile 150-250 İm çaplı epididimal lümenin anastomozu 1978 yılında Silber'in mikroskop kullanarak gerçekleştirdiği ve daha sonra modifiye edilen tekniklerle mümkün olmaktadır. Mikroskop kullanılarak gerçekleştirilen ilk anastomoz uç-uca tekniktir. Daha sonra 1980 yılında Wagenknecht tarafından geliştirilip Thomas tarafından popülerize edilen uç-yan tekniği geliştirilmiştir. Uç-yan tekniğinin avantajı, epididimal kan akımının daha az zarar görmesidir. Sonraki yıllarda Berger tarafından epididimal tubulün vaz deferens lümenine invaginasyonunun gerçekleştirildiği ve bu sayede anastomozun su geçirmezliğinin artırıldığı intussussepsiyon yöntemi geliştirilmiştir. İntussussepsiyon yönteminde ilk geliştirilen üç sütürün epididimal tubulus üzerinde üçgen şeklinde yerleştirildiği triangulasyon tekniğidir. Üç sütür tekniğinde ilk sütürün yerleştirilmesi sonrasında tubuler kollaps ve sızdırma problemleri gelişebilmekte ayrıca sütürler arası üçgen bölgeden tubulotominin zorluğu nedeniyle iki sütürün kullanıldığı ve sütürlerin tubule eş zamanlı yerleştirildiği modifikasyonlar geliştirilmiştir. (7,14-20)

Epididimovazostomide vaz deferens, vazovazostomi tekniğindeki gibi anastomoz için hazırlanır. Daha sonra epididim inspeksiyonu için tunika vaginalis açılır. Obstrüksiyon düşünülen seviyenin proksimalinde anastomoz bölgesi seçilir. Epididimal tunika, mikrocerrahi forseps ile tutularak asılır ve yaklaşık olarak vaz deferens iç lümen çapı kadar sirküler segment çıkarılarak bir pencere açılır. Vaz deferens, epididimal açıklığa yaklaştırılır ve anastomoz için vaz deferense pozisyon verilir. Anastomozdaki gerilimi azaltmak amacıyla vaz deferens adventisyası, epididimal tunikaya 6/0 prolen sütür ile dikilir. Vaz deferens arka duvarında kas ve adventisya tabakaları, epididimal tunika ile çift iğneli 9/0 naylon sütürler kullanılarak birleştirilir. (7,8,14)

Üç sütür ile yapılan intussussepsiyon metodunun iki sütür ile yapılan modifikasyonunda epididimal tubulden 0.4 mm aralıkla ve birbirine transvers olarak geçirilen iki adet sütür vaz deferens kesit yüzeyindeki karşılığı olan dört noktadan geçirilerek anastomoz yapılır. İki sütür tekniğinin, insizyon ve

Tablo-2: Epididimovazostomi yöntemlerinin karşılaştırılması

Anastomoz	Uç-uca	Uç-yan	3 sütür intussepsiyon	2 sütür intussepsiyon	P
Patens (%)	73	74	84	80	0.95
Gebelik (%)	20	40	46	44	0.07
Anastomoz kapanma (%)	30	50	7.6	0	0.04

sütürlerin tubulusa göre longitudinal doğrultuda yerleştirildiği modifikasyonunda insizyon, tubulus çapından bağımsız olarak daha uzun yapılabilmekte ve daha geniş bir pencere elde edilebilmektedir. Uç-uca, uç-yan ve intussepsiyon yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada patens ve gebelik oranları yöntemler arasında benzer bulunmuş ancak iki sütür yönteminde anastomoz kapanma oranı daha düşük bulunmuştur.(7,21) (Tablo-2)

Obstrüktif azospermisi olan 72 hastanın dahil edildiği güncel bir çalışmada longitudinal intussepsiyon yöntemi ile %92 patens, patens sağlanan hastalarda ortalama sperm konsantrasyonu 12.9 milyon/ml, motilite %23, gebelik oranı ise %31 olarak bildirilmiştir.(22)

3) Distal Ejakülatör Kanal Obstrüksiyonlarının Tedavisi:

Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonları, infertil erkeklerde %7-14, azospermik erkeklerde %5 oranında görülür. Edinsel veya doğumsal nedenli olabilir. Doğumsal nedenler arasında Wolf kanalı, Müller kanalı ve Utrikül kistleri orta hatta yer alır. Orta hat patolojileri dışında, eksantrik lokalizasyonlu kistler, v.seminalisin kistik dilatasyonu, ejakülatör kanal atrezisi veya stenozu da doğumsal sebeplerdendir. Bunun dışında uretral enstrümantasyonlar, mesane boynu onarımı, ekstrofi vezika onarımı gibi cerrahiler; tüberküloz, prostat absesi gibi enfeksiyonlar, diyabet ve prostat kanseri distal obstrüksiyonun edinsel nedenleri arasındadır.(1)

Distal ejakülatör kanal obstrüktif patolojilerinin klinik önemi infertilite, düşük ejakülat hacmi, hemospermi, perineal veya testiküler ağrı, ağrılı ejakülasyon ve üriner obstrüksiyon semptomlarıdır.(1)

Semen analizinde distal ejakülatör kanal patolojilerini belirleyecek herhangi bir spesifik bulgu olmamasına rağmen komplet ejakülatör kanal obstrüksiyonunda semen hacminde azalma ve azospermi tanıya götürecek bulgulardır. Ancak parsiyel ejakülatör kanal obstrüksiyonunda semen analizinin azospermiden normozoospermiye kadar geniş bir yelpazede saptanması tanıda zorluklara sebep olmaktadır.1

Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının tanısı amacıyla yapılan transrektal ultrasonografide (TRUS) prostatik düzeyde kist, kalsifikasyon ve/veya v.seminalis dilatasyonu (transvers çap>1,5 cm.), dilate ejakülatör kanallar (çap >2,3 mm.) saptanabilmektedir. Ejakülasyondan 2 saat sonra TRUS eşliğinde 21G Chiba iğne ile veziküla seminalisler-

den aspirasyon yapılması ve aspiratın incelenmesinde motil sperm saptanmasının özellikle ejakülatör kanal parsiyel obstrüksiyonlarının tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir. İndigo karmin boyası verilerek ejakülatör kanalların değerlendirilmesi (kromotubasyon) de obstrüksiyonu değerlendirmede kullanılabilmektedir. Distal ejakülatör kanal patolojilerinin belirlenmesinde MRI tanı yöntemi olarak kullanılmakla birlikte pahalı ve kolay uygulanamaması bir dezavantajdır. Ancak komplike olgularda geçerli bir tanı yöntemidir. MRI ile prostattaki kistik lezyonlar T2 ağırlıklı görüntülerde parlak bir görüntü vermekte ve kistin prostat, veziküla seminalis, ejakülatör kanallar ile ilişkisi daha iyi belirlenmektedir.(1)

Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonuna sebep olan kistlerin transuretral insizyonu, transrektal aspirasyonu gibi tedaviler uygulanabilse de altın standart transuretral yoldan ejakülatör kanalların rezeksiyonudur (TUR-ED).(1)

İlk defa 1973 yılında Farley ve Barnes tarafından tanımlanan TUR-ED, transuretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) benzeri bir işlemdir. İşlem başlangıcında uretrayı değerlendirmek için sistouretroskopi yapılmalıdır. Sistoskopide, verumontanum, ejakülatör kanallar, inflamatuvar kalsifikasyonlar ve orta hat kisti dikkat edilecek noktalardır. Daha sonra işleme rezektoskop ile devam edilir. Orta hatta proksimal verumontanum rezeksiyonu uygulanır. İşlem sırasında koagülasyon yapılmaması, mutlaka gerekiyorsa dikkatli yapılması olası bir komplikasyon olan ejakülatör kanalın ikincil darlığını önler. Ayrıca mesane irrigasyon sıvısıyla doldurulduktan sonra veziküla seminalisler kolayca palpe edileceğinden veziküla seminalislere rektal tuşe ile masaj yapılarak ejakülatör kanallardan sıvının geldiğinin görülmesi işlemin yeterliliğinin bir göstergesidir. Eğer bu masaj sırasında ejakülat sıvısının geçişi orifislerden görülüyorsa verumontanum zemini yeniden az miktarda kesilerek işlem tekrarlanabilir. Hastaya uretral kateter takılıp işlem sonlandırılır.(1)

Ejakülatör kanalların obstrüktif patolojilerinin TUR-ED ile tedavisinde sperm parametrelerinde % 60-70 oranında düzelme ve % 20-30 oranında gebelik oranları bildirilmektedir.(1)

4) Obstrüktif Azoospermide Sperm Elde Etme:

Obstrüktif azoospermide (OA) obstrüksiyon ortadan kaldıramadığı veya başarısız rekonstrüksiyon sonrasında sıklıkla epididimden olmak üzere duktal sistemin çeşitli yerlerinden

(vaz deferens, vezikula seminalis veya testis) sperm elde edilmeye çalışılır.

Mikroskopik Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA):

MESA, OA'de, özellikle konjenital bilateral vaz deferens yokluğunda ve vazektomi sonrası sperm elde etmek için ideal yöntemdir. Ayrıca vazoepididimostomi veya vazektomi reversal sırasında da uygulanabilir. İşlem ameliyathane şartlarında yapılmalıdır ve operasyon mikroskopu gerektirir. MESA, lokal veya genel anestezi ile yapılabilir. Skrotuma orta hat insizyonu veya transvers skrotal insizyon yapılarak tunika vaginalis açılır ve epididim bulunur.(1)

Sperm kalitesi normal epididimde distale (kaudaya) doğru artarken, obstrüktif epididimde proksimalde (kaput) daha iyidir. Bu nedenle epididimal sperm eldesinde proksimaldeki tubuluslar tercih edilir. Epididim, mikroskop altında 16x-25x büyütme ile incelenir ve epididimal tunika sedef renkli dilate tubullerin üzerinden açılır. Bipolar koter ile hemostaz sağlanır. Bu aşamadan sonra yöntem iki şekilde yapılabilir. Birinci yöntemde dilate tubul izole edilip 15o mikropipet ile insize edilir. Gelen sıvı lam üzerine alınıp salin veya laktatlı ringer solüsyonu eklenerek mikroskop altında incelenir. Eğer sperm bulunamazsa tubul ve tunika bipolar koter ile kapatılır ve insizyon daha proksimalden yapılarak sperm aranmasına devam edilir. Motil sperm bulunduktan sonra epididimal sıvı mikropipet yardımı ile alınır. Epididimal sıvının alınmasında negatif basınç uygulaması tercih edilmez, çünkü bu sırada epididim mukozası zarar görebilir. Testis ve epididim nazikçe komprese edilip gelen sıvı miktarı arttırılabilir. Bu yöntemle 10-20µl epididimal sıvı elde edilebilir. Epididimotomi 9-0 naylon sütün ile, epididimal tunika 7-0 prolen ile kapatılır. Testiküler tunika vaginalis ve dartos 4-0 kromik katgüt, cilt ise 4-0 monocryl ile kapatılır. İkinci yöntemde ise ucu 250-350 İm çapta olan keskin uçlu mikroponksiyon iğnesi ile epididime girilir. Aspirasyon aleti ile epididimal sıvı aspire edilerek elde edilen sıvıda sperm aranır. Mikroponksiyon iğnesi epididimden çıkarıldıktan sonra bu bölge bipolar koterle koterize edilir, sonra epididimal tunika kapatılır.(1,23-25)

MESA yöntemi ile sperm elde etme oranı %90'ı aşmaktadır. Ortalama %13-29 motilite ile 40 milyon/ml sperm elde edilebilir. Elde edilen sperm ile gebelik oranı %14-66, doğum oranı ise %25-36'dır.(1,23-25)

5) Non-Obstrüktif Azoospermide Sperm Elde Etme:

Non-Obstrüktif Azoospermi (NOA)'de sadece testisten sperm elde etme yöntemleri kullanılabilir. Bu amaçla açık cerrahi veya testiküler aspirasyon yöntemleri kullanılır. Testiküler aspirasyonun (TFNA) sperm elde etme başarısı açık yöntemlere göre daha düşük olduğu ve histopatolojik inceleme için yeterli miktarda doku elde edilemediği bildirilmektedir.(1,6,23,26)

A) Testisten Sperm Çıkarma/ Açık Biopsi (TESE)

NOA'de testiste sperm üretiminin heterojen dağılımı nedeni ile tek bir bölgeden parça almak yerine testisin farklı bölgelerinden parça almak, bir testiste sperm bulunmadığında diğer testise geçmek gereklidir. Ostad ve arkadaşlarının NOA hastalarda yaptığı bir çalışmada, tek biopsi ile hastaların % 28'inde sperm bulunmuş, multipl biopsi ile bu oranın %58'e çıktığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, tek taraf testisinde sperm bulunmayan hastaların %64'ünde diğer testiste sperm bulunmuş ve NOA'de bilateral multipl TESE uygulamaları önerilmiştir.(1,26,27)

B) Mikroskopik TESE

Genel veya regional anestezi altında skrotum orta hatta 4cm insizyon yapılarak dartos ve tunika vaginalis açılıp testise ulaşılır. Testis doğurtulduktan sonra operasyon mikroskopu yardımı ile 6-8x büyütme altında, tunika albunigea antimezenterik bölgede avasküler bölgeler tanımlanarak transvers olarak açılır. Testis damarları ön yüzde transvers olarak seyrettiğinden transvers insizyon ile damar hasarı daha az olmaktadır. Ancak dokuların incelenmesi için daha geniş yüzey elde edildiğinden longitudinal insizyon da yapılabilir. Bipolar koter ile hemostaz sağlanır. Daha sonra 15x veya 25x büyütme altında testis parankimi incelenir. Spermatogez olan tubuller diğerlerine göre daha geniş, opak ve beyaz olarak görülür.(1,23,25,26,28)

Geniş seminifer tubullerde sperm bulma olasılığının daha yüksek olduğunu öngören subjektif değerlendirmeden yılar sonra NOA'de mikroTESE sırasında tubullerin çapı mikrometre ile ölçülerek değerlendirilmiştir. Buna göre sperm bulmada seminifer tubul çapının sınırlı değeri %86 sensitivite, %74.4 spesifisite ile 110 mikron olarak belirlenmiştir. Eğer seminifer tubul çapı 300 mikron ve üzerinde ise tek tubul biyopsisinin sperm elde etmede yeterli olacağı bildirilmiştir. Sperm elde etme oranı tubul çapı 300 mikron ve üzerinde iken %84, 300 mikronun altında iken %36 olarak bildirilmiştir.(26,29)

MikroTESE ile elde edilen doku parçaları perop incelenir. Eksize edilen dokudan az bir miktarı doku suspansiyon sıvısında yayılır. Faz mikroskopunda 200x büyütme ile incelenir. Bu incelemede, sperm bulunursa işleme son verilir. Eğer sperm bulunmazsa aynı insizyon boyunca diğer bölgelerden mikrodisseksiyon ile doku alınıp sperm aranmaya devam edilir. Bir testiste sperm bulunmazsa, sperm aranması için diğer testise geçilmelidir. Yeterli miktarda sperm elde edildikten sonra bipolar koter ile hemostaz sağlanır ve tunika albuginea 5/0 prolen ile kapatılır. Tunika vaginalis ve dartos 4/0 kromik katgüt ile skrotum cildi 4/0 monocryl ile kapatılarak işlem sonlandırılır.(1,26)

C) Yeni Uygulamalar:

TESE başarısını artırmayı amaçlayan güncel bir çalışmada

fertil ve infertil farelerin seminifer tubul damarlarına anti akrozomal antikorla konjuge fluoresan madde enjekte edilerek biorad multifoton mikroskopta incelenmiş ve fertil grupta (sperm içeren) tubuller görüntülenebilmiştir.(30)

Robotik cerrahinin yaygınlaştırılmaya çalışıldığı günümüzde robotik TESE (ROTESE) de gündeme getirilmiş, ancak hipospermatogenezli köpeklerde yapılan deneysel bir çalışmada ROTESE ile %89, Mikroskopik TESE ile %94 sperm elde edilebilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(31)

MikroTESE-TESE Karşılaştırma

a) Sperm Elde Etme Başarısı:

Sperm elde etme oranları karşılaştırıldığında mikroTESE, konvansiyonel yöntemle göre daha avantajlı bulunmuştur.(28,33-37) (Tablo-3) Okuba'nun çalışmasında hastalara önce konvansiyonel TESE uygulanmış eğer sperm bulunmazsa mikroTESE işlemine geçilmiş, konvansiyonel yöntemle sperm bulunamayan hastaların % 30'unda mikroTESE yöntemiyle sperm elde edilmiştir. Amer ve arkadaşları 100 NOA hastanın bir testisine konvansiyonel TESE diğer testisine mikroTESE işlemi uygulamışlar ve konvansiyonel yöntemle %30, mikroTESE ile %47 oranında sperm bulmuşlardır.(32,33)

Tablo-3: NOA'de TESE ve mikroTESE ile sperm bulma oranları

	TESE (%)	MikroTESE (%)
Ramasamy R, 2005	32	58
Raman JD, 2003	58	61
Tsujimura A, 2002	35	43
Okada H, 2002	17	45
Amer A,2000	30	47
Schlegel PN, 1999	45	63
Ortalama	36	53

Konvansiyonel TESE ile sperm bulunamayan hastalarda daha sonra yapılan mikroTESE ile sperm bulunabilmektedir. 134 primer, 46 başarısız konvansiyonel TESE girişimi yapılan NOA hastalara mikroTESE yapıldığında sperm bulma oranları sırası ile %44 ve %46 (aralarındaki fark ist. olarak anlamlı değil) olarak bildirilmiştir.(38)

MikroTESE başarısını bildiren son güncel veriler, yöntemi keşfeden Schlegel tarafından bildirilmiştir. 792 NOA hastasından mikroTESE ile sperm elde etme başarısı %60, gebelik %48, doğum %40 olarak bildirilmiştir.(39)

Schlegel ve ark.'nın çalışmasında mikroTESE yönteminin özellikle Sertoli cell only sendromunda konvansiyonel yöntemle göre avantajlı olduğu belirtilmiştir.(36)

Mikroskopik TESE'de sperm bulma oranının yüksek olması-

nın yanında daha az dokuyla daha fazla miktarda sperm elde edilebilmektedir. Yöntemin tek dezavantajı operasyon süresinin daha uzun oluşu ve mikroskop gerekliliğidir.(28,33,34,36) (Tablo-4)

Tablo-4: TESE ve mikroTESE ile alınan doku, sperm sayısı ve operasyon zamanının karşılaştırılması

	TESE	mikroTESE
Alınan Doku miktarı (mg)	500	2-10
	720	9.4
	54	5
Sperm Sayısı	64.000	160.000
Operasyon Zamanı (dk.)	68	146

MikroTESE yönteminde sperm elde etme başarısı tecrübeye de bağlıdır. 200 NOA hastası mikroTESE yapılmaya başlanırsa göre her birinde 50 hasta olmak üzere 4 gruba ayrıldığında sperm elde etme oranlarının sırası ile %40, %36, %48 ve %60 olduğu bildirilmiştir. NOA'nin sperm elde etme oranı en düşük histopatolojik grubu olan SCO'da başarı, ilk 60 vakadan sonra anlamlı şekilde artmaktadır. (P=0.0043) Bununla birlikte işlem süresi de ilk 50 vakadan sonra anlamlı olarak azalmaktadır.(40)

b) Komplikasyonlar:

MikroTESE'nin komplikasyon oranları, makroskopik yöntemle göre daha düşüktür. TESE sonrası komplikasyonların değerlendirildiği bir çalışmada akut ve kronik komplikasyonlar mikroTESE tarafında anlamlı olarak daha az bulunmuş ancak her iki grupta da kalıcı devaskülarizasyon saptanmamıştır.(33)

Konvansiyonel ve mikroskopik yöntemlerde komplikasyon (hematom, inflamasyon, fibrozis) oranları sırası ile 3. ayda %80, %40 (P=0.001), 6. ayda ise %25, %10 (P=0.04) olarak bildirilmiştir. Her iki yöntemle de postop 3. ve 6. ayda serum T düzeyinde anlamlı düşüş (%20) olmaktadır. Ancak T düzeyi 12. ayda preop düzeyin %85'ine, 18. ayda ise %95'ine ulaşmaktadır. T seviyesinin normal seviyesine ulaşması ile yöntemler arasında farklılık bulunmamaktadır.36 Daha az doku kaybı, daha fazla sperm bulma ve minimal komplikasyon oranı ile mikroskopik TESE, NOA'de sperm elde etmek için tercih edilmesi gereken bir yöntemdir.

TESE Tekrarı:

TESE, tekrar edilebilir bir yöntemdir. İlk TESE ile sperm bulunduğu durumda tekrarlayan TESE'lerde de sperm bulunabilmektedir. 628 NOA hastasına %42 sperm bulma başarısı ile TESE yapılmış, sperm bulunan hastalara tekrarlanan mikroTESE lerde sperm bulunabileceği ifade edilmiştir.(21) (Tablo-5)

Tablo-5: Tekrarlanan TESE'lerde Sperm Bulma Oranları

	1.tekrar (N=103)	2.tekrar (N=34)	3.tekrar (N=11)	4.tekrar (N=6)	5.tekrar (N=2)
Sperm bulma oranı (%)	75	82	100	83	100

Tekrarlanan TESE'ler arasında fertilizasyon ve gebelik oranları benzer bulunmuştur.(41)

TESE'nin tekrarlanması planlandığında germinal epitelin yenilenmesi, tubulusların şekillenmesi ve sperm elde etme başarısının artırılması için 6 ay beklenmelidir.(26)

TESE'nin Zamanlaması:

TESE, ovum toplama (OPU) günü veya bir gün önce yapılır. OPU günü veya bir gün öncesinde elde edilen spermler ile fertilizasyon, gebelik ve doğum oranları benzer bulunmuştur.(42) (Tablo-6)

Tablo-6: OPU günü ve OPU'dan bir önceki gün elde edilen spermler ile fertilizasyon, gebelik ve doğum oranları

	Fertilizasyon (%)	Gebelik (%)	Doğum (%)
OPU günü	61.7	34.8	26.1
OPU'dan önceki gün	58.9	29.2	21.7

OPU'dan önceki gün sperm bulmanın avantajları; laboratuvar personelinin dikkatli sperm araması için zaman kazanmak, ameliyathane ve laboratuvar aktivitelerinin daha iyi planlanması, sperm bulunmadığında ovaryan hiperstimülasyon ve OPU'nun risklerinden uzaklaşmaktır.

Sperm elde edildikten sonra ICSI uygulamasına kadar geçen süreçte yapılan sperm kültürü ile sperm motilitesi artırılabilir. Yapılan bir çalışmada NOA hastalarında yapılan sperm kültürü ile motilite 24.saatte %6, 48.saatte %12 olarak bildirilmiştir. Böylece 24 saat sonra canlı spermin tanımlanabilmesi açısından avantaj elde edilmiştir.(43)

Nonobstrüktif Azoospermide Sperm Bulmada Prediktif Faktörler:

Nonobstrüktif azoospermide testis hacmi, serum FSH düzeyi, serum inhibin B düzeyi ve yaş ile testiste matür sperm bulma arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Ancak güncel verilere göre yaş, Klinefelter sendromunda sperm elde etmede prediktiftir. 32 yaş altında sperm bulma oranı anlamlı olarak artmaktadır. (6,44,45)

Tek başına prediktif değeri olmayan parametrelerin birlikte değerlendirildiği formüllerle sperm eldesini öngörmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır.Yapılan bir çalışmada NOA hastalarında sperm eldesini öngörmek üzere FSH, total testosteron ve inhibin B'nin birlikte değerlendirildiği bir formül geliştirilmiştir: $(P=[1+\exp(5.201-0.048 \times \text{FSH}-0.449 \times \text{TT}-0.021 \times \text{inhibin B})]-1)$ Bu formüle göre sperm elde etmede en

iyi sınır değeri (%15.7), %71 spesifisite, %74 sensitivite ile elde edilmektedir.46

Yaş, FSH düzeyi ve Johnsen skorunun dahil edildiği bir başka formüle göre $(P=[1+\exp(0.144 \times \text{yaş}-0.059 \times \text{FSH}-1.310 \times \text{Johnsen skor})]-1)$ %49.7 sınır değerine %78 sensitivite, %76 spesifisite ile ulaşılmaktadır.47

Yapılan çalışmaların çoğunda testiküler histopatolojinin NOA'de matür sperm bulmada prediktif faktör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Sperm bulma oranları sırası ile; hipospermatogenezde %92 (%74-100), matürasyon arrestinde %60 (%40-83), Sertoli cell only sendromunda %30 (%16-51) olarak saptanmıştır.33-36,48-52 (Tablo-7)

Nonobstrüktif azoospermide sperm elde etmede diğer bir prediktif parametre Y kromozom mikrodelsiyonlarıdır. İn-fertil popülasyondaki sıklığı %8.2 olan Y kromozom mikrodelsiyonlarının azoospermik gruptaki sıklığı % 10-15'tir.26

Y kromozomu kısa kolunda spermatogenez ile ilgili olan AZFa, b ve c olmak üzere başlıca 3 AZF bölgesi bulunmaktadır. AZF bölgelerinde meydana gelen delesyonlar fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir. En sık görülen delesyonlar sırası ile AZF c (%59.6), b (%15.8), b+c (%8.3), a (%4.9), a+b+c (%3.8) ve a+b (%1.5)'tir Genel olarak AZFa delesyonu, Sertoli cell only sendromu ile; AZFb delesyonu matürasyon arresti ile; AZFc delesyonu ise hipospermatogenez ile ilişkilendirilebilir. (53)

AZFc delesyonu varlığında ejakülatta sperm bulunabildiği, azoospermik kalan hastalarda ise testisten sperm elde edilebildiği (%75 oranında), ancak AZFa ve AZFb delesyonunun sperm eldesinde kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmektedir.(6,23,54)

Parsiyel delesyonların prognozu, komplet delesyonlara göre daha iyidir. Komplet AZFa ve AZFb delesyonunda sperm bulunamazken parsiyel AZFa ve AZFb delesyonlarında sperm bulunabilmektedir. AZF delesyonlarında sperm bulunursa fertilizasyon ve gebelik elde edilebilir. Ancak unutulmaması gereken nokta AZF delesyonunun doğacak erkek çocuğa da geçeceği gerçeğidir. (23,26,55)

Diğer Prediktif Parametreler:

TESE öncesi Doppler ultrasonografi (USG) yardımı ile testisin vasküler yapısı ortaya konulduğunda vaskülarizasyonu artmış bölgelerde sperm bulunma ihtimalinin arttığı ifade edilmiştir. TESE öncesi Doppler USG ile testiküler vasküler in-

Tablo-7: NOA'de Testis Histopatolojisine Göre Sperm Bulma Oranları

	Su ve ark	Seo Seo	Amer ve ark	Sousa ve ark	Tsujimura ve ark	Okada ve Ark	Schlegel ve ark	Koscinski ve ark	Ramasamy ve ark	Ortalama
Hipospematogenez (%)	79	89	87.5	97.7	100	100	74	100	100	91.7
Maturasyon aresti (%)	47	62		53.3	75	75	40	45.5	83	60.1
Spermatid aresti (%)			80							80
Primer spermatozoid aresti (%)		33.3							33.3	
Sertoli cell only (%)	24	16	33.3	29.8	22.5	33.9	40	23.5	51	30.4

deks hesaplandığında yöntemin sperm bulmayı öngörmede (+) prediktif değeri %72, negatif prediktif değeri %75.6, sensitivitesi %47, spesifitesi ise %90 olarak bildirilmiştir. (56)

Öncesinde yüksek çözünürlüklü lazer Doppler USG ile testisin perfüzyon alanları belirlenerek yapılan TESE ile sperm elde etme olasılığı yüksek olan bölgelerin öngörülebilmesi bildirilmiştir. Buna göre yüksek perfüzyonu olan testis bölgelerinde (70 TPU-Doku perfüzyon ünitesi) %72 oranında sperm elde edilirken düşük perfüzyon olan bölgelerde (10 TPU) bu oran yalnızca %13'tür. (57)

Sertoli cell only sendromlu hastaların testis dokusunda immunhistokimyasal yöntemlerle bakılan GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor)'nin az yoğun, SCF (stem cell factor)'nin ise yoğun boyanmasının TESE ile sperm bulmada iyi prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Bu faktörler ayrı ayrı değerlendirildiğinde TESE ile sperm bulma oranları GDNF'nin az boyandığı grupta %50, orta ve yoğun boyandığı grupta %33 iken; SCF'nin yoğun boyandığı grupta %47, orta ve az boyandığı grupta %31'dir. GDNF az boyanan dokuda aynı zamanda SCF çok boyanmışsa sperm elde etme oranı %100 olarak bildirilmiştir.(58)

Semende haploid round hücre saptanma ihtimali azospermik hastalarda %52, sperm konsantrasyonu 20 milyon/ml'nin altındaki hastalarda %5, 20 milyon/ml'nin üzerindeki hastalarda ise %1'dir. Non-obstrüktif azospermik hastaların semenlerinde haploid hücrelerin gösterilmesinin TESE ile sperm eldesinde prediktif değerinin olduğu ifade edilmektedir. TESE ile sperm elde edilen hastaların %84'ünde round spermatid, %100'ünde primer spermatozoid saptanırken, başarısız TESE grubunda bu oranlar %22 ve %50 olarak bildirilmiştir.(51,59)

Spermatogenez ile fenotipik özellikler arasında ilişki bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada NOA hastalarında sol el 2. ve 4. parmak uzunluklarının oranı ile TESE sonuçları arasında ilişki bildirilmiştir. Buna göre 2/4. parmaklar arasındaki oranlar 0.97 olduğunda sperm bulunamazken bu oran 1 olduğunda sperm bulma oranı %57'dir (P=0.019).60

Yapılan son çalışmalarda spermatogenez bozukluğu olan testis dokusunda protamin-1 / protamin-2 oranının bozulduğu ve sperm elde etmede prognostik önemi olabileceği bildirilmektedir.(61)

KAYNAKLAR

1. Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, ve ark. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi, Bölüm 4: Tedavi, Acar matbaacılık, İstanbul 2004. pp379-599
2. Report on varicocele and infertility. Fertil Steril 2006; 86 (Suppl 4):93-95
3. Ficarra V., Cerruto MA, Liguori G, et al. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane review- A contrary opinion. Eur Urol 2006;49(2):258-63
4. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S. Reassessing the value of varicolectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. Fertil Steril 2007;88(3):639-48
5. Çayan S, Shavakhabov S, Kadioğlu A. Treatment of Palpable Varicocele in Infertile Men: A Meta-Analysis to Define the Best Technique. J Androl 2008; Sep 4 [Epub ahead of print]
6. Dohle GR, Jungwirth A, Colpi G, Giwercman A, Diemer T, Hargreave TB, Guidelines on male infertility. European association of Urology 2007
7. Tezer M, Güven S, Ersay A, Erol B, Kadioğlu A. Erkek infertilitesinde rekonstrüktif cerrahi: Teknik ve Prediktif Ölçütler. Türk Üroloji Dergisi 2006;32(3):319-26
8. Hoops CV, Goldstein M, Schlegel PN: The diagnosis and treatment of the azospermic patient in the age of intracytoplasmic sperm injection. Urol Clin N Am 2002;29:895-911
9. Silber SJ: Microscopic vasectomy reversal. Fertil Steril 1977;28:1191-1202
10. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Vasectomy Reversal. Fertil Steril 2004;82(Suppl 1): S194-198
11. Belker AM, Thomas AJ, Fuchs EF, et al: Results of 1469 microsurgical vasectomy reversals by the vasovasostomy study group. J Urol 1991;145:505-11

12. Hopps CV, Goldstein M, Schlegel PN: The diagnosis and treatment of the azoospermic patient in the age of intracytoplasmic sperm injection. *Urol Clin N Am* 2002; 29: 895-911
13. Silverstein JI, Mellinger BC: Fibrin glue vassal anastomosis compared to conventional sutured vasovasostomy in the rat. *J Urol* 1991;145:1288-91
14. Thomas AJ Jr: Vasoepididymostomy. *Urol Clin North Am* 1987;14:527-38
15. Chan PTK, Brandell RA, Goldstein M: Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. *BJU Int* 2005;96:598-601
16. Silber SJ: Microscopic vasoepididymostomy: specific microanastomosis to the epididymal tubule. *Fertil Steril* 1978;30: 565-71
17. Wagenknecht LV, Klosterhalfen H, Schirren C: Microsurgery in adrologic urology I. Refertilization. *J Microsurg* 1980;1:370-76
18. Berger R: Triangulation end-to-side vasoepididymostomy. *J Urol* 1998;159:1951-3
19. Marmar JL: Modified vasoepididymostomy with simultaneous double needle placement, tubulotomy and tubular invagination. *J Urol* 2000;163:483-6
20. Chan PTK, Li PS, Goldstein M: Microsurgical vasoepididymostomy: a prospective randomized study of the different intussusception techniques in rats. *J Urol* 2002;167:310
21. Vernaeve V, Verheyen G, Goossens A, et al. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod* 2006; 21(6):1551-4
22. Chan PT, Lee R, Li PS, Libman J. Six years of experience with microsurgical longitudinal intussusception vasoepididymostomy (LIVE): A prospective analysis. AUA 2008, USA <1727>
23. Schlegel PN. Male infertility: Evaluation and sperm retrieval. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(1):55-72
24. Wald M, MAKhlouf AA, Niederberger CS. Therapeutic testis biopsy for sperm retrieval. *Curr Opin Urol* 2007;17:431-438
25. Schlegel PN, Margreiter M. Surgery for Male Infertility. *Eur Urol* 2007;5(3):105-112
26. Tezer M, Küçükdurmaz F, Kadioğlu A. mikroTESE. *Türkiye Klinikleri J Uroloji-special topics* 2008;1(1): 91-7
27. Ostad M, Liotta D, ye Z, Schlegel PN: Testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia: results of a multibiopsy approach with optimized tissue dispersion. *Urology* 1998; 52: 692-6
28. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: Microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14:131-5
29. Amer M, Zohdy W, Abd El Naser T, Hosny H, Arafa M, Fakhry E. Single tubule biopsy: a new objective microsurgical advancement for testicular sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2007 May 19; [Epub ahead of print]
30. Greenhalgh JR, Griffith TS, Wald M. The use of immunofluorescence in microdissection testicular sperm extraction (TESE). AUA 2008, USA. <1803>
31. Polackwich SA, Villicana P, Bischoff C. Video demonstration of robotic testicular sperm extraction: Critical evaluation compared to open TESE and percutaneous needle lavage techniques in canine model and the first human cases. AUA 2008, USA. <V1056>
32. Okuba K, Ogura K, Ichioka K, et al: Testicular sperm extraction for non-obstructive azoospermia: results with conventional and microsurgical techniques. *Hinyokika Kyo* 2002; 48: 275-80
33. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W: Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up with serial ultrasound examination. *Hum Reprod* 2000; 15: 653-6
34. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, et al: Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study. *Hum Reprod* 2002; 17: 2924-9
35. Okada H.,Dobashi M.,Yamazaki T.,Hara I., Fujisawa M., Arakawa S., Kamidono S. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2002;168:1063-7
36. Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2005;65:1190-4
37. Raman JD, Schlegel PN: Testicular sperm extraction with intrastoplazmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol* 2003; 170: 1287-90
38. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T et al. Salvage microdissection testicular sperm extraction after failed conventional testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2006; 175: 1446-9
39. Ramasamy R, Lin K, Schlegel P. Successful microdissection testicular sperm extraction despite high serum follicle stimulating hormone levels in men with non-obstructive azoospermia. AUA 2008, USA <1903>
40. Miyagawa Y, Tsujimura A, Nakayama J, Matsuoka Y, Takao T, Takada S. The learning curve microdissection testicular sperm extraction and its impact on sperm retrieval rate in 200 consecutive cases of non-obstructive azoospermia, AUA 2007, USA <1942>
41. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Outcome of first and repeated testicular sperm extraction and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2002 ;17(9): 2356-61
42. Levran D, Ginath S, Farhi J, et al. Timing of testicular sperm retrieval procedures and in vitro fertilization intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril* 2001;76(2):380-3

43. Morris DS, Dunn RL, Schuster TG, Ohl DA, Smith GD. Ideal culture time for improvement in sperm motility from testicular sperm aspirates of men with azoospermia. *J Urol* 2007; 178(5):2087-91
44. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Soffer Y, Ron-El R: Factors influencing the outcome of ICSI in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia: a comparative study. *Hum Reprod* 2002; 17: 3114-21
45. Ferhi K, Avakian R, Griveau JF. Age as only predictive factor for successful sperm recovery in patients with Klinefelter's syndrome. *EAU 2008, Milan, <218>*
46. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2004; 172: 1944-7
47. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T et al. Impact of age, FSH and Johnsen's score on successful sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction. *Reprod Med Biol* 2005; 4: 53-7
48. Su LM, Palermo GD, Goldstein M, et al.: Testicular sperm extraction with intrastoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermia: testicular histology can predict success with sperm retrieval. *J Urol* 1999; 161: 112-6
49. Seo JT, Ko WJ.: Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *Int J Androl* 2001; 24(5):306-10
50. Sousa M, Cremades N, Silva J, Oliveira C, Ferraz L, Teixeira da Silva J, Viana P, Barros A. Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcome after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids. *Hum Reprod* 2002; 17(7):1800-10
51. Koscinski I, Wittemer C, Rigot JM, De Almeida M, Hermant E, Defosse A. Seminal haploid cell detection by flow cytometry in non-obstructive azoospermia: a good predictive parameter for testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 2005; 20(7):1915-20
52. Ramasamy R, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: effect of prior biopsy on success of sperm retrieval. *J Urol* 2007; 177(4):1447-9
53. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001; 22(2):226-39
54. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 4):202-209
55. Kent-First MG, Kol S, Muallem A, Ofir R, Manor D, Blazer S, First N, Itskovitz-Eldor J. The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers. *Mol Hum Reprod*. 1996; 2(12):943-50
56. Har-Toov J, Eytan O, Hauser R, et al. A new power Doppler ultrasound guiding technique for improved testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2004 ; 81(2):430-4
57. Herwig R, Tosun K, Schuster A, Rehder P, Glodny B, Wildt L, Illmensee K, Pinggera GM. Tissue perfusion-controlled guided biopsies are essential for the outcome of testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2007; 87(5):1071-6
58. Fujita K, Tsujimura A, Takao T, Miyagawa Y, Matsumiya K, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Aozasa K, Okuyama A. Expression of inhibin alpha, glial cell line-derived neurotrophic factor and stem cell factor in Sertoli cell-only syndrome: relation to successful sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 2005; 20(8):2289-94
59. Amer M, Abd Elnasser T, El Haggag S, et al. May-Grunwald-Giemsa stain for detection of spermatogenic cells in the ejaculate: a simple predictive parameter for successful testicular sperm retrieval. *Hum Reprod* 2001; 16(7):1427-32
60. Wood S, Vang E, Manning J, Walton J, Troup S, Kingsland C, Lewis-Jones ID. The ratio of second to fourth digit length in azoospermic males undergoing surgical sperm retrieval: predictive value for sperm retrieval and on subsequent fertilization and pregnancy rates in IVF/ICSI cycles. *J Androl* 2003; 24(6):871-7
61. Steger K, Rasek N, Diemer T. Multilocal testicular biopsies reveal local differences in spermatogenic score and protamine content. *AUA 2008, USA. <1844>*