

## TESTİS BIOPSY FINDINGS IN PATIENTS WITH AZOOSPERMIA

BAYRAKTAR, Z., TAŞÇI, A. İ., ÇAŞKURLU, T., AKBULUT, H., SEVİN, G.

### ÖZET

Azospermik hastalarda, primer testiküler patolojiyi, duktal obstrüksiyonlardan ayırdetmek için yapılan testis biyopsisi, artık günümüzde asiste üreme tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, sadece patolojiyi tespit etmekle kalmayıp bu hastaların fertilité şanslarının ne ölçüde varolduğunu da göstermektedir.

Kliniğimizde infertilite nedeniyle araştırılmış FSH sı normal azospermili 582 hastanın bilateral biyopsi materyalleri yeniden değerlendirilmeye alındı ve histolojik olarak klasifiye edildi.

Değerlendirmeler sonucunda; 174 (%29.9) hastada sağ-sol testis histolojisi farklı, 408 (%70.1) hastada eşit bulunmuş ve eşit bulunan hastalarda, 20 olguda (%4.9) normal spermatogenez, 104 olguda (%25.4) hipospermatogenez, 116 olguda (%28.4) erken maturasyon arresti, 62 olguda (%15.1) geç maturasyon arresti, 22 olguda (%5.3) end stage testis, 50 olguda (%12.2) diffüz germ hücre aplazisi, 20 olguda (%4.9) fokal germ hücre aplazisi ve 14 olguda (%3.4) tam klasifiye edilemeyen (dizorganizasyon, arrest, hipospermatogenez ve fokal aplazilerin beraber bulunması) gruplar şeklinde bulunmuştur. Ayrıca, sağ ve sol testis biyopsi sonuçları farklı çıkan 174(%29.9) hastanın 5 inde (%2.8), fertilité açısından ciddi morfolojik farklılığı içeren (bir taraf normal spermatogenez, karşı taraf germ cell aplasia) bulgular tespit edilmiştir.

Böylece azospermik hastalarda normal spermatogenez (%4.9) ile beraber, spermatid safhasına kadar gelişen geç maturasyon arresti (%15.1) olguları için, asiste üreme teknikleri ile günümüzde fertilité şansının var olduğu ve bu oranın total olarak %20 den fazla olabileceği görüldü. Ayrıca, infertilite araştırmalarında, testis biopsilerinin bilateral yapılması gerektiğinde tespit edilmiş oldu.

### ABSTRACT

Formerly testis biopsy has been usually performed for only differentiating primary testicular pathology from the ductal obstructions in patients with azoospermia; but nowadays after the development of assisted reproduction techniques, biopsy shows not only the pathology but also indicates how strong the chance the patients become fertile. This created new hopes and the studies about this subject has increased.

Biopsy materials of the 582 azospermic patients who have been undergone bilateral testis biopsy were reevaluated by pathologist and classified histologically.

The findings after this reevaluation was as follows: In 174 patients (%29.9) the histology of right-left testis was different, in 408 of them (%70.1) the histology was found to be the same. In 20 of the 408 patients (%4.9) spermatogenesis was normal, in 104 cases (%25.4) hypospermatogenesis, in 116 cases (%28.4) early maturation arrest, in 62 cases (%15.1) late maturation arrest was present, 22 cases were (%5.3) end stage testis, 50 cases had (%12.2) diffuse germ cell aplasia, 20 cases had (%4.9) focal germ cell aplasia, and in 14 patients (%4.9) exact classification was not possible (disorganization, arrest hypospermatogenesis and focal aplasia were found together). In 5(%2.8) of the 174(%29.9) patients whose histology of right - left testis was different findings including severe morphological differences in respect of fertility (one side normal spermatogenesis, contralateral side has germ cell aplasia) have been detected.

After this study it was shown that there is chance of fertility by the help of assisted reproduction techniques in patients with azoospermia if their biopsies reveal normal spermatogenesis (%4.4) or late maturation arrest (%15.1) where sperms develop up to the spermatid phase. Their total number was %20 (or more). In addition, this findings testis biopsies should be done bilaterally in infertility evaluation.

**ANAHTAR KELİMELER:** Azospermi, Testis biopsisi

**KEY WORDS:** Azospermia, Testicular biopsy

## GİRİŞ

İnfertilite araştırmalarında, testis biyopsisinin ana endikasyonu azospermidir. Azospermik hastalarda, biyopsi öncesi yapılması gerekli bazı noninvaziv tetkikler mevcuttur. Ancak primer testiküler hasar ile, duktal obstrüksiyonları en kesin biçimde ayıran ve ayrıca daha sonraki aşamalar için gerekli işlemlerin yönünü gösteren başlıca tetkik testis biyopsisidir. İlk kez 1940-1942 yıllarında tanımlanmıştır ve günümüze kadar yapılagelmiştir<sup>1,2</sup>

Azospermik hastaların dışında, ağır oligospermik hastalarda da (1 milyon sperm/ml den az), %20 oranında parsiyel duktal obstrüksiyon olduğu belirtilerek, testis biyopsisi önerilmektedir<sup>3,4</sup>. Zira infertilite araştırması için yapılan çalışmalarda, duktal obstrüksiyonların %3-14 oranında tespit edildiği bildirilmiştir<sup>5</sup>.

Testis biyopsisi düşünülen hastalarda, FSH düzeyi normal veya normalin 3 katından daha fazla olmamalıdır. Çünkü, FSH düzeyi, germinal epitel fonksiyonunun önemli bir göstergesidir ve 3 katından daha yüksek olduğu durumlarda, testislerde irreversibl patolojiler gelişmiş olarak kabul edilir<sup>6</sup>. Ancak son dönemlerde, yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle beraber bu görüşte tartışılır hale gelmiştir<sup>13</sup>.

Bu çalışmamızda, azospermik hastalarda yapılan testis biyopsileri klasifiye edilerek, istatistiksel olarak oranlar ortaya çıkarılmış ve günümüzdeki son gelişmeleride gözününe alarak azospermik hastaların ne kadar fertilitte şansına sahip olduğu, ne kadarının aday haline getirilebileceği tespit edilmeye çalışılmıştır. Elde edilen veriler, oldukça anlamlı bulunmuş ve gelecek için daha da ümitli olmamızı sağlayacak nitelikte kabul edilmiştir.

## MATERYEL VE METOD

Vakıf Gureba Hastanesi Üroloji ve Androloji polikliğine 1990-1996 yılları arasında infertilite nedeniyle başvurup spermiyogramında azospermi tespit edilen ve gerekli noninvaziv tetkiklerden sonra testis biyopsisi yapılan 582 hastanın biyopsi materyalleri yeniden incelenmeye alındı.

582 hastanın biyopsisi materyalleri farklı patolojiler tarafından değerlendirilmiştir. Preparatlar yeniden değerlendirildi ve sonuçların klasifikasyonu, Levin'in 1994 yılında tanımladığı biyopsi bulguları temel kabul edilerek şu şekilde yapıldı<sup>7</sup>:

- 1- Normal spermatogenez
- 2- Hipospermatogenez: Germ hücresinin sayı-

larının azlığını ifade eder. Maturasyon aşamaları normal olup, hafif şekilleri mevcuttur.

3- Maturasyon arresti: Spermatogenez'in herhangi bir aşamada durmasıdır. Erken, geç, komplet ve inkomplet formları mevcuttur. Biz burada, fertilitte şansının olması nedeniyle spermatid safhasına kadar gelişen arrest için geç ve daha önceki dönemler için erken arrest tanımlamasını kullanacağız.

4- Germ cell aplasia (sertoli cell-only sendromu): Tubuluslarda sadece sertoli hücrelerinin var olduğu durumdur. Klasik germ cell aplasia (difüz) ve fokal aplasia ile beraber, fokal spermatogenezin bulunduğu formları mevcuttur<sup>8</sup>.

5- End-Stage testis: Tubuler skleroz ve interstisyel fibrozisin birlikte olduğu son dönem testisi ifade eder.

6- Diğer: Bu grupta, herhangi bir sınıflamaya dahil edilemeyen, artefakt, dizorganizasyon, arrest ve hipospermatogenezle beraber fokal aplazi ve fokal spermatogenezin değişik şekillerde bir arada bulunduğu durumlara yer verilmiştir.

Bu altı grup oluşturulduktan sonra bilateral eşit 408 olguda her grup için geçerli olmak kaydıyla ayrıca, peritubuler fibrozis (PTF), Leydig hücre hiperplazisi (LHH), bazal membran kalınlaşması (BMK) ve interstisyel fibrozis (İF) oranlarında tespit edildi. Ancak tüm bunlar için ayrıca hafif, orta, ileri derecede ağır şeklinde sınıflama yapılmaksızın total olarak hesaplanıp oranlaması çıkarıldı. Böylece, spermatogenetik süreç dışında kalan ama birbiriyle ilişkili olabilecek testisteki bu değişiklikler de aynı anda klasifiye edilmiş oldu.

Ayrıca bu sınıflama dışında, sağ ve sol testis patolojileri farklı bulunan biyopsi sonuçlarında incelenerek, bunların oranları ve ne kadarının minor, ne kadarının major farklılık içerdiği tespit edildi.

## BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 30 idi ve 22 ile 58 arasında değişiyordu. Testis çapları calipsometre ile ölçülerek değerlendirildi. Boyutlar, farklılık arzemesine rağmen, ciddi derecede atrofik testisleri bulunan ve FSH değeri normalin 3 katından fazla yüksek olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Böylece 582 azospermik hastanın testis biyopsi sonuçları şöyle bulundu;

582 hastadan 174 olguda (%29.9), sağ ve sol testis arasında farklılıklar mevcuttu. Bu hastalardan 160'ında (%27.4) farklılık minor derecede idi ve hipospermatogenez, matürasyon arresti gibi durumların çok anlamlı olmayan farklılıklarını içeriyordu. Ancak 14 hastada (%2.4) farklılık, major morfolojik özellikleri içermekteydi ve bir taraf testiste germ hücre aplazisi mevcutken diğer tarafta normal spermatogenez tespit edildi. (Major ve minor farklılık ifadeleri, histopatolojik sınıflamayı değil, çok belirgin ve hafif farklılıkları ifade etmek için kullanılmıştır) (Tablo I).

**Tablo I.** Sağ ve sol testisleri eşit ve farklı olan tüm biyopsiler: (n=582)

Biyopsi sonucu (Bilateral)	n (582)	( % )
Eşit	408	(70.1)
Farklı	174	(29.1)
a-Major farklılık	14	(2.4)
(normal-diffüz aplasia)		
b-Minor farklılık	160	(27.4)

Bilateral farklılık tespit edilen 174 olgu dışındaki 408 (%70.1) hastada sağ ve sol testis bulguları eşit veya eşit kabul edilebilecek düzeyde çok minimal farklılıkları içermekteydi. Bu farklılıklar gözönüne alınmadı ve toplam 408 hastada bilateral eşit biyopsi bulguları ele alınarak incelendi. Böylece; 20 (%4.9) normal spermatogenez, 104 (%25.4) hafif veya ağır derecede hipospermatogenez, 116 (%28.4) erken matürasyon arresti, 62 (%15.1) geç matürasyon arresti (spermatid düzeyinde) tespit edildi. End-stage testis oranı 22 (%5.3), germ hücre aplazisi diffüz olarak 50 (%12.2) hastada var iken fokal aplazi oranı 20 (%4.9) olarak bulundu. Klasifiye edilemeyen ve diğer olarak gruplandırdığımız testis biyopsileri ise 14 (%3.4) idi (Tablo II).

Ayrıca her grup için ayrı ayrı PTF, LHH, BMK, ve İF oranları tespit edilerek testis biyopsilerinde elde edilen patolojik özellikler klasifiye

**Tablo II.** Bilateral eşit biyopsi sonuçları (n=408)

	n	%
Normal spermatogenez	20	(4.9)
Hipospermatogenez	104	(25.4)
Matürasyon arresti	178	(43.6)
Erken	116	(28.4)
Geç	62	(15.1)
End-stage testis	22	(5.3)
Germ cell aplasia	70	(17.1)
Diffüz	50	(12.2)
Fokal	20	(4.8)
Diğer	14	(3.4)>
<b>Toplam</b>	<b>408</b>	<b>(100)</b>

edildi (Tablo III).

Böylece azospermik hastalardaki normal spermatogenez (%4.9) ile fertilité şansına sahip olan spermatid düzeyindeki geç matürasyon arrestinin (%15.1), total olarak minimum %20 olduğu tespit edildi.

## TARTIŞMA

Azospermik hastalarda testis biyopsisi, daha çok tanısal amaçla ve primer testiküler patoloji ile duktal obstrüksiyonları ayırt etmek gayesiyle yapılır. Ancak son dönemlere kadar, obstrüksiyon lehinde (normal spermatogenez) tespit edilen hastalar dışındakilere fertilité şansı tanınmazken, günümüzde bu anlayış değişmiştir. Hiç şüphesiz ki bu durum, asiste üreme tekniklerinin (ICSI, TE-SA, ROSNI vb.) gelişmesi sayesinde olmuştur. Böylece spermatid safhasına gelebilen matürasyon arrestli hastalara bile fertilité şansı tanınmaktadır ve hatta yuvarlak spermatidlerin intraooplazmik injeksiyonu (ROSNI) ile azospermik hastalarda %3 belelik bildirilmiştir<sup>9</sup>.

Böylece tanısal yöntem özelliğini hala koruyan testis biyopsisi, ilaveten azospermik hastalarda çok daha farklı anlamlar ve özellikler kazanmıştır. Bu nedenle biopsi sonuçları tüm merkezlerde değerlendirilebilecek şekilde standart ve ob-

**Tablo III.** Testis biyopsi patolojisinde histolojik özellikler

	Normal	Hipospermatogene	Matüras arresti	End-Stage	G.cell aplasia	Diğer	Toplam
			Erken - Geç	testis	Diffüz - Fokal		
PTF	(0.5)	(71.1)	(88.7) (72.5)	(100)	(76) (45)	(28.5)	(72.5)
LHH %	(0)	(94.2)	(91.3) (77.4)	(0)	(30) (30)	(7.1)	(67.6)
BMK %	(0)	(44.2)	(44.8) (38.7)	(90.9)	(0) (0)	(0)	(34.8)
İF %	(0)	(11.5)	(23.2) (14.5)	(100)	(20) (20)	(0)	(20.5)

PTF: Peritubuler fibrozis LHH: Leyding hücre hiperplazisi  
BMK: Bazal membran kalınlaşması İF: İnteristiyel fibrozis

jektif kriterlere göre yapılmalıdır. Bu durum takip ve fertilitte şansını değerlendirmesi içinde oldukça önemlidir.

Bu çalışmamızda görüldüğü gibi, azospermik hastalardaki fertilitte şansını (fertilitte aday oranını), asiste üreme teknikleriyle beraber %20 veya %20'nin üstündedir. Bu oran normal spermatogenez (%4.9) ve geç matürasyon arresti (%15.1) oranlarının toplamıdır. Kaldı ki, fokal spermatogenez ve dizorganizasyon (diğerleri olarak tasnif edilen) olarak kabul edilen hastalarda da fertilitte şansına sahip olanlar bulunabilir. Ayrıca matürasyon arresti bulunan hastalarda, gonadotropin tedavisi ile gebelik bildiren çalışmalarda mevcuttur<sup>10,11</sup>.

Tüm bunlar, azospermik hastaların medikal tedavi ile veya mevcut haliyle hiçte küçümsenmeyecek oranda (%20 üstünde) fertilitte aday olduklarını göstermektedir. Elbetteki bu durum, gelecekte çok daha iyi noktalara gelecektir ve bizleri ümitlendirmektedir.

Bir diğer anlamlı sonuçta, azospermik hastalarda testis biyopsilerinin, bilateral yapma zorunluluğunun ortaya çıkmasıdır. Zira bu hastalardan, sağ ve sol testisler arasında 174(%29.9) olguda farklılık bulunmuş olup, bunlardan 14'ü (%2.4) ciddi morfolojik farklılığı içermekteydi. Bu grupta bir tarafa fertilitte şansını verilmeyen (germ hücre aplazisi) diğer tarafta fertilitte şansını (normal spermatogenez) mevcuttu. Benzer şekilde ciddi morfolojik farklılık bildiren çalışmalarda bu oranlar %3<sup>12</sup> ve %2.9<sup>13</sup> olarak bildirilmektedir.

Böylece biyopsi bilateral yapılmalıdır görüşünü savunan ve sağ sol testis arasındaki total farklılığı %32<sup>14</sup>, %31.5<sup>13</sup> olarak bildiren yayınlar mevcuttur. Yine aynı şekilde bilateral biyopsinin, tek taraflı biyopsiye üstünlüğünü savunan çalışmalar vardır<sup>15,16</sup>.

Gerçekten de günümüzde, özellikle yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle beraber azospermik hastaların fertilitte şansını değerlendirmek ve gerekirse artırmak için testis biyopsilerini bilateral yapma zorunluluğu görülmektedir. Bu şekilde yapılan biyopsilerde de görüldüğü gibi azospermik hastalarda, fertilitte aday olanlar veya olabi-

lecek durumdakiler %20'nin üstündedir. Bu oran ise hiçte küçümsenecek bir rakam değildir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Charny C.W.: Testicular biopsy: its value in male sterility. JAMA, 115:1429, 1940.
- 2- Hotchkiss R.S.: Testicular biopsy in the diagnosis and treatment of sterility in the male. Bull. NY. Acad. Med., 18:600, 1942.
- 3- Jeguier A.M., Crich J.P. Holmes S.C.: Incomplete obstruction of the male genital tract: a cause of oligozoospermia, Br. J. Urol. 55:545, 1983
- 4- Silber S.J, Rodriguez - Rigau L.J.: Quantitative analysis of testicle biopsy: determination of partial obstruction and prediction of sperm count after surgery for obstruction. Fertil. Steril., 36: 480,1987.
- 5- Micic S: Incidence of aetiological factors in testicular obstructive azoospermia. Int. J. Androl. 10:681,1987.
- 6- Hargreave T.B., Jeugier, A.M.: Can follicle stimulating hormone estimation replace testicular biopsy in the diagnosis of obstructive azoospermia? Br J Urol 50:415,1978.
- 7- Levin, H.S.: Nonneoplastic Diseases of the Testis. Diagnostic Surgical Pathology (Sternberg SS, ed). New York, Raven Press. Vol 2, 1855-1883, 1994.
- 8- Levin H.S.: Testicular biopsy in the study of male infertility: Its current usefulness, histologic techniques and the prospect for the future, Human Pathol, 10:569,1979.
- 9- Sofikitis, N., Miyagawa, I., Sharlip, I. et al.: Human pregnancies achieved by intraooplasmic injection of round spermatid (RS) nuclei isolated from testicular tissue of azoospermic men. AUA Ninetieth Annual Meeting, 1995.
- 10- Hammar, M.A., Sonberg, A., Kjessler, B.: HCG treatment alone is insufficient for restitution of spermatogenesis in a state with arrest at spermatogonial level. Scan J. Urol. Nephrol., 2:47, 1989.
- 11- Hammar, M.A., Sonberg, A.: A long term androgen replacement therapy does not preclude gonadotrophin-induced improvement on spermatogenesis. Scan J. Urol. Nephrol., 24: 17, 1990.
- 12- Sikka, M., Agarwal, S.: Bilateral testicular biopsy: is it necessary?- Indian. J. Pathol. Microbiol., 34:172-1991.
- 13- Çaşkurlu T., Baykal M., Taşçı A.İ.: İnfertilite değerlendirilmesinde testis biyopsisi: Tek taraflı mı yoksa çift taraflı mı yapılmalı? Üroloji bülteni, 7: 47, 1996.
- 14- Krause, I., Vaquez-Levin, M., Nagler, H.M.: The role of bilateral testicular biopsies in the evaluation of infertile males. Presented at the 48th Annual Meeting of the American Fertility Society. Fertil. Steril., 0-116, 1992 (Abstrakt).
- 15- İbrahim, A.A., Awad, H.A., El-Hagar, S. et al.: Bilateral testicular biopsy in men with varicocele. Fertil. Steril., 28:663, 1977.
- 16- Schulze, W., Holstein. A.F.: Morphologische diagnostik bei der gestörten männlichen fertilitat. Hamburger Arzteblatt, 43:346, 1989.