



**T.C.**

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN  
HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMLİ OLGULARDA  
TESTİS ELASTOGRAFİSİNİN TESTİKÜLER FONKSİYON,  
SPERMATOGENEZ VE CİNSİYET HORMONLARINI  
ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Nezih TAMKAÇ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Sadık GÖRÜR**

**HATAY-2023**

**T.C.**  
**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN**  
**HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMLİ OLGULARDA**  
**TESTİS ELASTOGRAFİSİNİN TESTİKÜLER FONKSİYON,**  
**SPERMATOGENEZ VE CİNSİYET HORMONLARINI**  
**ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Nezih TAMKAÇ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof.Dr. Sadık GÖRÜR**

## TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

### HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMLİ OLGULARDA TESTİS ELASTOGRAFİSİNİN TESTİKÜLER FONKSİYON, SPERMATOGENEZ VE CİNSİYET HORMONLARINI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

**Dr.Nezih TAMKAÇ**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr. Sadık GÖRÜR

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof.Dr. Sadık GÖRÜR

Tez Danışmanı

#### TEZ JÜRİSİ:

1. ....(İsim ve imza).....
2. ....(İsim ve imza).....
3. ....(İsim ve imza).....

### III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER .....	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
VI. SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vii
VII. TEŞEKKÜR .....	ix
VIII. ÖZET.....	x
IX. ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.1 Erkek Genital Sistem Anatomisi.....	3
2.1.1 Skrotum.....	3
2.1.2 Testis.....	4
2.1.3 Epididim.....	6
2.1.4. Funiculus Spermaticus.....	7
2.1.5 Vaz Deferens.....	7
2.1.6 Duktus Ejekulatorius.....	8
2.1.7. Vezikula Seminalis .....	8
2.1.8. Prostat .....	9
2.1.9. Glandula Bulboüretalis(Cowper Bezi) .....	9
2.1.10. Penis.....	9
2.2 Erkek Üreme Fizyolojisi.....	10
2.2.1 Hipotalamo-Hipofiz-Gonadal(Hhg) Sistem.....	10
2.3 Spermioqram .....	18
2.4. Erkek Hipogonadizmi.....	19
2.4.1 Primer Hipogonadizm.....	20
2.4.2 Sekonder Hipogonadizm: .....	20
2.4.3 Hipogonadizmde Tedavi:.....	23
2.5 Testis Elastografisi .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
3.1 İstatistiksel Analiz .....	28

4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA .....	33
6. SONUÇ .....	37
7. KAYNAKLAR .....	38
8. EKLER.....	44
9. ÖZGEÇMİŞ .....	47



## IV. TABLOLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> 2010 DSÖ Spermogram Parametleri .....	19
<b>Tablo 2.</b> Hormon Profili normal sınırlar .....	27
<b>Tablo 3.</b> Hastaların genel verileri .....	30
<b>Tablo 4.</b> Tedavi sonuç gruplarının karşılaştırılması .....	32



## V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hipotalamohipofizogondal aks .....	12
Şekil 2. Testesteronun DHT'na dönüşümü ve vücuttaki etkileri .....	17
Şekil 3. Spermatogenez.....	18



## VI. SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>a</b>	: arteria
<b>cAMP</b>	:Siklik Adenozin Monofosfat
<b>DAG</b>	:Diaçil Gliserol
<b>DHT</b>	:Dihidrotestesteron
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>E</b>	:Östrodiol
<b>FGFR</b>	:Fibroblast Büyüme Faktör Reseptörü
<b>FSH</b>	:Folikül Stimule Edici Hormon
<b>GI</b>	: Glandula
<b>GnRH</b>	:Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
<b>hCG</b>	: Human Koryonik Gonadotropin
<b>HHG</b>	:Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks
<b>hMG</b>	:Human Menapozal Gonadotropin
<b>IHH</b>	:İzole Hipogonadotropik Hipogonadizm
<b>IP3</b>	:Inositol 3-Fosfat
<b>kPa</b>	:Kilopaskal
<b>KS</b>	:Kalman Sendromu
<b>LH</b>	:Lüteinleştirici Hormon
<b>m/s</b>	:metre / saniye
<b>MAR testi</b>	:Sperm otoantikör testi
<b>MIF</b>	:Mullerian İnhibe Edici Hormon
<b>N</b>	: nervus
<b>PAS</b>	:Peryodik Asit Schiff
<b>PKC</b>	:Protein Kinaz C
<b>r-hFSH</b>	:Rekombinant İnsan FSH'ı
<b>r-hLH</b>	:Rekombinant İnsan LH'ı
<b>Rİ</b>	:Rezistif İndeks
<b>RNA</b>	:Ribonükleik Asit
<b>SF</b>	:Steroidojenik Faktör
<b>SHBG</b>	:Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

<b>SWE</b>	:Share Wave Elastografi
<b>T</b>	:Testesteron
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	:Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
<b>TSH</b>	:Tiroid Stimüle edici Hormon
<b>u-hFSH</b>	:İleri Derece Saflaştırılmış İdrar FSH'ı
<b>USG</b>	:Ultrasonografi
<b>v</b>	:vena



## VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi içinde her türlü tıbbi bilgi, birikim ve tecrübesini büyük bir özveriyle bana aktaran, hekimlik ve insanlık adına bana her daim örnek olan, eğitim konusunda da güncel bilgileri benimle paylaşıp iyi bir üroloji uzmanı olmam konusunda her türlü desteğini sunan saygıdeğer hocam Tez Danışmanım Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sadık Görür'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, bilimsel çalışmalarda bana rehberlik eden, tez çalışmalarımda da büyük özveriyle desteğini hissettiren, uzmanlık eğitiminde bilgi, beceri ve desteği ile her zaman yanımda olan Dr.Öğretim Üyesi Fatih Gökalp'e,

Beraber uyum içerisinde ve keyifle çalıştığımız asistan arkadaşlarıma,

Üroloji servis, ameliyathane hemşire ve personellerine,

Bugünlere gelmemde bana sonsuz destek veren ve güvenen başta annem olmak üzere ailemin her bir üyesine,

Teşekkürlerimi sunarım.

**Dr.Nezih Tamkaç**

## VIII. ÖZET

### HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMLİ OLGULARDA TESTİS ELASTOGRAFİSİNİN TESTİKÜLER FONKSİYON, SPERMATOGENEZ VE CİNSİYET HORMONLARINI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

**Amaç:** Bu çalışmada Hormon Replasman Tedavisi sonrası Hipogonadotropik Hipogonadizmlili hastaların testis doku değişiklikleri ve spermatogenez başarısını ön görmedeki rolü değerlendirmeyi amaçladık

**Gereç-Yöntem:** Çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Üroloji Polikliniğine 2 yıl boyunca başvuran 30 Hipogonadotropik Hipogonadizm hastası prospektif olarak incelendi. Hastalar tedavi öncesi testis elastografisi ile değerlendirildi. Hastalara Konvansiyonel Gonadotropin tedavisi olan hCG ve rekombinant FSH tedavisi başlandı. Tedavinin 6. ayında hormon tetkikleri(FSH, LH, Testesteron),spermiogram parametreleri ve testis elastografisi değerlendirildi. 6. Ayda ejakülatta sperm saptanması başarı olarak görüldü.

**Bulgular:** 6. Ayın sonunda 30 hastanın 13 ünde(%43) sperm çıkışı gözlemlendi. Tedavi öncesi Testesteron düzeyi 1 mg/dl iken tedavi sonrası 5,6 mg/dl seviyesine yükseldi. Tedaviden fayda gören grupta tedavi öncesi ve sonrası bilateral testislerin elastografide bakılan rezistif indeks değerleri tedaviden fayda görmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı(tedavi öncesi sağ ve sol rezistif indeks sırasıyla sağ: 0.9,sol:0.93, p=0.002,tedavi sonrası sağ ve sol rezistif indeks sırasıyla sağ:0.72,sol:0.72 p=0.001). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası testis elastografisinde sağ testis akımı tedaviden fayda gören grupta, tedaviden fayda görmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti(tedavi öncesi sağ akım: 0.71,sol akım:0.72 m/s, p=0.036,tedavi sonrası sağ akım:1.02 m/s sol akım:0.9 m/s ,p=0.006). Tedavi sonrasında ise tedaviden fayda gören grupta sol testis kan akımı anlamlı olarak daha yüksek saptandı(p=0.007).. Tedavi sonrasında ise tedaviden fayda gören grupta sağ testis stiffness değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Tedavi öncesi stiffness:2.19,tedavi sonrası :2,7 (p=0.025).

**Sonuç:** Çalışmada Hipogonadotropik Hipogonadizm hastalarında Hormon Replasman tedavisinin spermatogenez başarısını ön görmede Testis Elastografisinde değerlendirilen testiküler akım, stiffness ile birlikte Rezistif İndeksin de önemli bir parametre olabileceği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipogonadotropik Hipogonadizm, Testis Elastografisi, Konvansiyonel Gonadotropin Tedavisi, Rezistif İndeks

## IX. ABSTRACT

### THE ROLE OF TESTICULAR ELASTOGRAPHY IN PREDICTION OF TESTICULAR FUNCTION, SPERMATOGENESIS AND GENDER HORMONES IN PATIENTS WITH HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM REQUESTING HORMONE REPLACEMENT THERAPY

**Purpose:** In this study, we aimed to evaluate the role of predicting testicular tissue changes and spermatogenesis success in patients with Hypogonadotropic Hypogonadism after Hormone Replacement Therapy

**Materials and Methods:** Thirty patients with Hypogonadotropic Hypogonadism, who applied to Hatay Mustafa Kemal University Research Hospital Urology Polyclinic for 2 years, were prospectively evaluated in the study. The patients were evaluated with testicular elastography before treatment. Conventional Gonadotropin therapy, hCG, and recombinant FSH therapy were started for the patients. At the 6th month of the treatment, hormone tests (FSH, LH, Testosterone), spermogram parameters and testicular elastography were evaluated. Detection of sperm in the ejaculate at 6 months was considered a success.

**Results:** At the end of the 6th month, sperm output was observed in 13 of 30 patients (43%). While the testosterone level was 1 mg/dl before the treatment, it increased to 5.6 mg/dl after the treatment. values were found to be significantly lower than the group that did not benefit from the treatment (right and left resistive index before treatment: 0.9, left: 0.93,  $p=0.002$ , right and left resistive index after treatment: 0.72, left: 0.72, respectively,  $p=0.001$ ). In testicular elastography before and after treatment, right testicular flow was significantly higher in the group that benefited from treatment than in the group that did not benefit from treatment (right flow before treatment: 0.71, left flow: 0.72 m/s,  $p=0.036$ , right flow after treatment: 1.02 m/s left flow: 0.9 m/s,  $p=0.006$ ). After the treatment, left testis blood flow was found to be significantly higher in the group that benefited from the treatment ( $p=0.007$ ). After the treatment, the right testis stiffness value was found to be significantly higher in the group that benefited from the treatment. The stiffness before treatment was: 2.19, and after the treatment: 2.7 . ( $p=0.025$ ).

**Conclusion:** In the study, it has been shown that the Resistive Index can be an important parameter along with the testicular flow and stiffness evaluated in Testicular Elastography in predicting the success of spermatogenesis of Hormone Replacement therapy in patients with Hypogonadotropic Hypogonadism.

**Key words:** Hypogonadotropic Hypogonadism, Testicular Elastography, Conventional Gonadotropin Therapy, Resistive Index

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kontraseptif yöntem olmadan cinsel olarak aktif bir çiftin bir yıl süre ile düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin meydana gelmemesi olarak tanımlanmıştır(1). Erkek infertilite sebeplerinden %1-3 kısmında hormonal patolojiler rol oynar(2).Fertilitenin başlaması ve sürdürülmesi temelde Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH), Luteinleştirici Hormon (LH) ve Testosteron (T) hormonlarının etkisi altındadır. Bu hormonların yanı sıra çok fazla hormon, mediatör ve büyüme faktörü spermatogenezde doğrudan veya dolaylı olarak görev yapmaktadır(3). Bazı sistemik hastalıklarda hipogonadizme neden olabilmektedir. Erkek hipogonadizmi, Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal akstaki patolojinin yerine göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır.

Primer hipogonadizmde testisler esas patolojik alandır. Testosteron ve /veya sperm üretiminde yetmezlik vardır. Düşük testesteron nedeniyle "negatif feed-back" mekanizmasından dolayı FSH ve LH düzeyleri yükselir. Primer hipogonadizmde fertilitite mümkün olmadığından sekonder seks karakterlerinin kazandırılması ve testesteron eksikliğine bağlı sistemik problemlerin önüne geçilmesi için testosteron replasman tedavisi esas ve tek tedavi yöntemidir(4).Sekonder hipogonadizmde hipotalamus ve/veya anterior hipofiz patolojik alandır. Patolojinin hipotalamus ya da hipofizde olmasından bağımsız olarak Hipofizden LH ve FSHsalgılaması yetersizdir. Sekonder Hipogonadizmde ( Hipogonadotropik hipogonadizmde) ise hormon replasman tedavisi ile fertilizasyon mümkündür. Bu amaçla gonadotropin ya da GnRH tedavisi uygulanır(5).

Testis Elastografisi, testis dokusunun sertliği hakkında kalitatif ve/veya kantitatif ölçüm veren ultrasonografik bir görüntüleme tekniğidir(6).Bizde bu çalışmada Testis Elastografisinin; Hormon Replasman Tedavisi alan Hipogonadotropik Hipogonadizimli hastalardaki testis doku elastikiyetinin değerlendirilmesinin testislerdeki ve hormonal

değişiklikler sonucu spermatogenez başarısını ön görmedeki rolü değerlendirmeyi amaçladık.

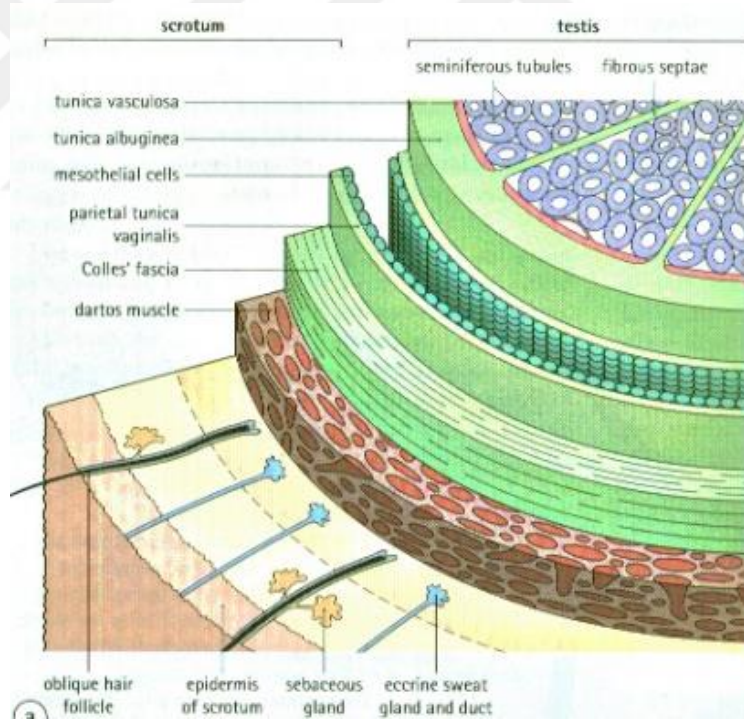


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Erkek Genital Sistem Anatomisi

#### 2.1.1 Skrotum

Her iki testisi, epididimi ve spermatik kordun bir bölümünü içerisinde barındıran iki bölgeye bölünmüş bir kesedir. Skrotum katmanlarına bakarsak n dışta Cilt, Tunica Dartos ve Colles fasyası, Eksternal spermatik fasya, m.cremastericus ve fasyası, İnternal spermatik fasya, en içte ise Tunika vaginalis



**Resim 1.**Skrotum ve Katları

Bulunur. Skrotumun anterior bölümünü a.pudenda eksterna dalı besler, Bu bölümün innervasyonu n.ilioinguinalis ve n.genitofemoralis ile innerve edilir. Skrotumun ön bölümünü innerve eden sinir ve ön bölümünün arteri skrotum katlantılarına paralel

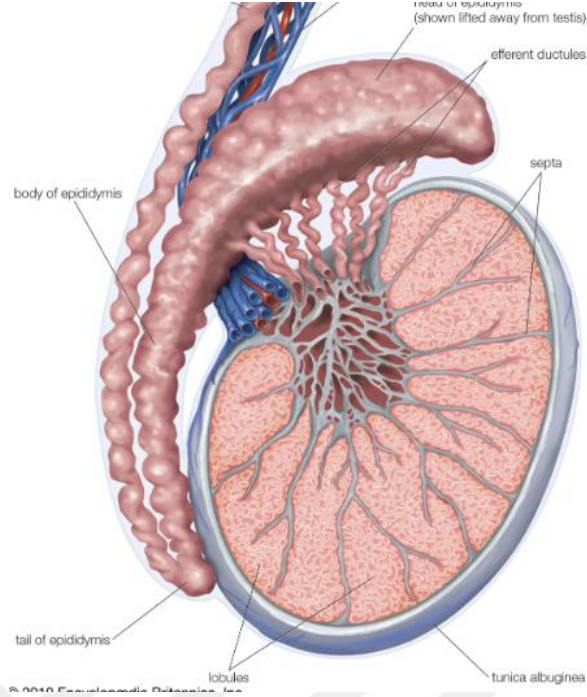
olarak seyredeler, bu nedenle tranvers ve raphe kesileri kanamanın en az olduğu insizyonlardır. Skrotum posterior bölümü, perineal damarların ile beslenir. perineal sinirlerin posterior skrotuma giden kısmıyla innerve edilir(7).

### 2.1.2 Testis

Testisler; skrotum içerisinde ve 2,5 cm kalınlığında, 3 cm genişliğinde, 4-5 cm uzunluğunda funikulus spermaticus ile asılı yaklaşık 12-20 gram ağırlığında bir çift organdır.

Testisin Viseral tunika vaginalis, Tunika vasküloza, Tunika albuginea olmak üzere 3 tabakası vardır:

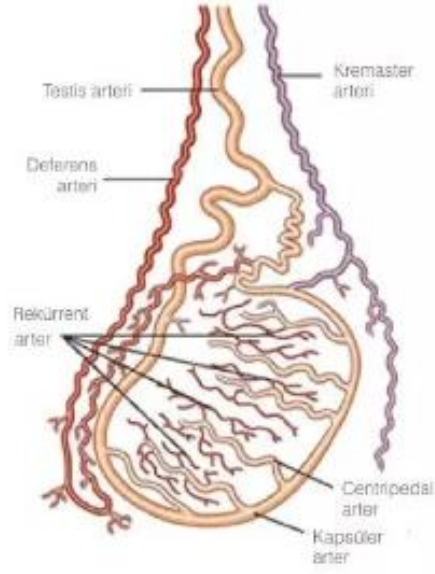
Testis fibröz bir kılıf olan Tunika albuginea tarafından örtülmüştür. Testis giriş-çıkış yapan vasküler ve kanallar sistemini destekleyen Mediastinum Testis; testisi saran Tunika Albuginea'nın septalarının arka kısımda birleşmesi ile oluşur. Septalar yaklaşık 1000 kadar içerisinde seminifer tübüllerin barındıran yapıları meydana getirir. Mediastinum Testis'te birleşen seminifer tübüller 'Tubuli Recti' adı verilen kanalları oluşturur. Yine bu bölgede birleşen Tubuli rectiler kanal sistemine benzeyen 'Rete Testis'i meydana getirir (8).



**Resim 2.** Testis Anatomisi (Utiger, Robert D.. "testis". *Encyclopedia Britannica*, 8 May. 2023)

### 2.1.2.1 Testisin Arter-Venöz Yapısı:

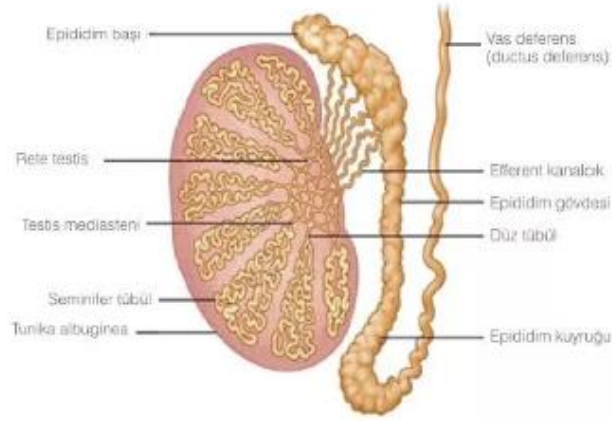
Testiküler arter; aorta abdominalistem köken alır. Testis girişinde internal arter, inferior testiküler arter ve epididim caputuna giden kapital arter olmak üzere dallara ayrılır. Testisin venöz dönüşü vena testicularis ile olmaktadır. Sağ testisten gelen testicular ven, v. cava inferior' a, sol testisten gelen testicular ven ise v. renalis' e dökülür. Testiküler venler, testiküler arterin çevresinde pampiniform plexus adı verilen yoğun bir venöz anastomoz hattı oluşturur(9). Oluşturulan plexus sayesinde ters akım ısı değişim mekanizması ile testisin ısisının vücuda göre daha düşük tutulur. Sağlıklı sperm üretimi açısından gerekli vücut ısisından daha düşük ısı otamı sağlanmış olur.



**Resim 3.** Testis kanlanması

### 2.1.3 Epididim

Testisin superolateralindeki küçük organdır. Epididim anatomik olarak 3 kısımda incelenir: caput, corpus ve cauda epididimidir. Spermiler hareket yeteneğini epididimde kazanır(10).



**Resim 4.** Testis ve Epididim

Epididimin arter –ven ve innervasyonu testis ile genelde aynı kabul edilir. Epididim arteri Arteria Duktus Deferentis'tir. İnnervasyonu ise parasempatik ve visseral innervasyonunu S2-4 medulla spinalis segmentlerinden köken alan Nn. erigentes sağlar. Bu Parasempatik innervasyonlar, ejakulatın duktus deferense doğru ilerleyebilmesini sağlayan peristaltizmi sağlar.

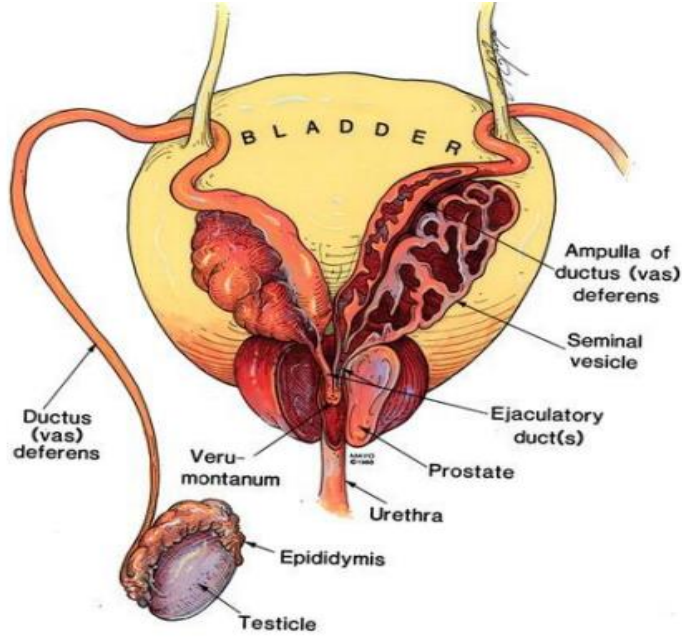
Epididimin afferent sinirleri de efferent sinirleriyle aynı anatomik yol ile prostatic pleksusa ulaşır. Prostatic pleksustan nervus erigentes ile Sacral 2-4. segmentlerine ulaşırlar. Epididimit gibi ağrı duyusu perinede hissedilir (11).

#### **2.1.4. Funiculus Spermaticus**

Funiculus spermaticus içerisinde bulunan yapılar; plexus testicularis, vaz deferens, a. testicularis, a. ductus deferentis, n. genitofemoralis'in ramus genitalisi, processus vajinalis kalıntıları, plexus pampiniformis, a. v. cremasterica ve cremaster kası, lenf damarlarından oluşmaktadır.

#### **2.1.5 Vaz Deferens**

Cauda epididimden başlar. Yukarıya doğru funikulus spermaticus içerisinde seyrederek inguinal kanaldan abdomen boşluğuna girer. Abdomen boşluğuna girdikten sonra inferior epigastrik arteri lateralden, eksternal iliak arter ve veni anteriorndan çaprazlayıp, minör pelvis'e ulaşır. Mesane arkasında genişleyip 'Ampulla Ductus Deferentis' adını alır(12). Seminal vezikülün son bölümü, Ductus Excretorius ile birleşerek 'Ductus Ejakulatorius ' adını alır. Ductus ejakulatorius, prostat içerisinden geçip üretranın proksimal kısmı olan prostatik üretra bölümüne açılır.



**Resim 5.** Vaz Deferens ve Ductus Ejakulatorius

### 2.1.6 Duktus Ejakulatorius

Duktus ekskretoriusun ve Duktus deferens birleşmesi sonucu meydana gelen Duktus Ejakulatorius; 0,5 mm çapında, 2 cm uzunluğundadır. Prostat parankiminden geçip Colliculus Seminalis'lerde prostatik üretraya açılır. Üretranın bundan sonraki bölümünde idrar ve meni aynı kanalda taşınır.

Sekresyondan Parasempatik etki sorumludur. Duktus deferens'te peristaltizmi uyarıp Ejakülataın epididimde depolamak amacıyla ampulla bölümüne ulaştırır(13). Sempatik innervasyon ise düz kaslarda şiddetli kontraksiyonlar meydana getirerek ejakülasyon sağlanır.

### 2.1.7. Vezikula Seminalis

Mesaneinin inferioposterior tarafında, bilateral yerleşen salgı bezleridir. Duktus Ejakulatorius; ductus deferens ampullası ile ductus excretoriusun birleşmesi ile oluşur. Seminal Vezikülde sperm depolanmaz. Ejakülata sıvı katkısı en fazla olan organdır(14).

### **2.1.8. Prostat**

Üretranın mesane girimi etrafında, yapısında kas tabakasında içeren dış salgı bezidir. Sitrik asit ve asit fosfatazdan zengin alkali özelliği sayesinde sperm motilitesini arttırmakta, ejakülatın alkalinizasyonu, likefaksiyonu, ayrıca vajenin asit pH'sını nötralizasyonu açısından önemlidir. Adrenerjik fibrillerden zengin prostatın ön fibromüsküler stroması mesane boynunu çepeçevre sararak, bu yapının uyarılması halinde mesane boynunun kapanıp ejakülatın geriye boşalmasını engeller.

### **2.1.9. Glandula Bulboüretalis(Cowper Bezi)**

Üretranın Membranöz bölümünde bilateral yerleşimli, derin perineal bölgedeki fasial tabakalar ile diaphragma ürogenitalis arasındadırlar. 2-3 cm uzunluğundaki ductus gll. bulbourethrales olarak isimlendirilen kanalları üretranın pars spongiosasının ilk bölümüne açılırlar. Alkali ve koyu salgısı; uretra mukozasındaki idrar artıklarının nötralizasyonunu sağlamak amacıyla ejakulasyondan önce salgılanır.

### **2.1.10. Penis**

İki corpus cavernozum ve bir corpus spongiozum olmak üzere üç adet tübüler oluşum içerir. Simfisis pubis altından birbirinden ayrılan corpus cavernozumlar iki krus oluşturur. Distalde birbirine yapışıktırlar. Her biri ischia pubis kemiğinin altındaki tuberositas iskiye tutunur. Kavernöz cisimler, pubisin penil hilum bölgesinde birleşip penis shaftını oluştururlar. "Tunika albuginea" kavernöz cisimlerin en dışındaki dayanıklı, sert tabakasıdır (15).

Her iki kavernöz cisim arasındaki ara bağlantıları sinüzoidal mesafeler sağlamaktadır. Kavernöz cisimlerin anteroinferiorunda oluşan sulcusta corpus spongiozum yerleşmişti. Corpus Spongiozum içerisinde üretrayı barındırır. Corpus Spongiozum; Membranöz üretranın başlangıcında genişleyip ürogenital diyaframın alt yüzüne tutunur. Bulbokavernöz kas bu kısmı sarmıştır. Distalde corpus spongiozum

genişleyip her iki Corpus Cavernozumun sonlandığı bölgede Glans Penisini meydana getirir.

## **2.2 Erkek Üreme Fizyolojisi**

Testisin temelde seminifer tübüllerde spermatogenez ile sperm üretimini sağlamak ve interstisyel dokudaki Leydig hücrelerinden steroid hormonları salgılatmak üzere 2 fonksiyonu vardır. Testisten salgılanan en önemli steroid hormonu testosterondur. Testosteron sperm üretimin yanında; cinsel aktivitenin sürdürülmesi ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi için de fonksiyon gösteren hormondur(16). Testosteron sekresyonunun kontrolü hipofizden salgılanan özellikle Lüteinizan hormon (LH) ve Folikül uyarıcı hormon (FSH) hormonlarıyla sağlanır(17).

### **2.2.1 Hipotalamo-Hipofiz-Gonadal(HHG) Sistem**

Erkek hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksı reproduktif sistem için gereken seks hormonlarının fizyolojik düzeyde sekresyonunu kontrol eder(17), ayrıca spermatogenez sonucunda sağlıklı sperm hücrelerinin meydana gelmesi ve olgunlaşmasından sorumludur(17, 18).

Bu aksın hipotalamus, hipofiz ve testis olmak üzere üç temel bölgesi vardır. Bu üç bileşen birçok hormonal, parakrin ve otokrin yolla etkileşmektedirler. HHG aksını yakından incelemek ve aks üzerinde araştırmalar yapılması; hayatın farklı dönemlerinde fonksiyonlarında artma ve azalma gibi değişkenlikler göstermesi, farklı türler arasında farklılıklar bulundurması, mevsimsel faktörlerden etkilenmesi ve gün içinde farklı fonksiyonel aktivitede olması (Sirkadyen ritm) gibi sebeplerden dolayı zorlaşmaktadır(19). Hipotalamus; portal dolaşım ile taşınan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon'unu (GnRH) sekrete ederek, ön hipofizdeki reseptörlerine bağlanıp, hipofizdeki gonadotropik hücreleri uyarması sonucu Lüteinleştirici hormon (LH) ve Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) sekrete edilir. FSH ve LH sistemik dolaşım ile testislere ulaşır. FSH Sertoli hücrelerini uyarıp Seks-Hormon Bağlayıcı Globülin (SHBG), İnhibin ve daha birçok farklı molekül salgılatarak spermatogenezin başlatıp ve devam

ettirilmesinde görev alırken; LH testislerdeki Leyding hücrelerini uyarıp testosteron salgılatmakta rol almaktadır(3). Bu aks üzerinde birçok hormon ve molekül gerek hücreler arası gerekse hücreiçi çok fazla parakrin ve otokrin etkileşime girmekte, negatif ve pozitif feedbackler bu sistemi daha da karmaşık hale getirmektedir. Ayrıca bu sistemin sirkadiyen ritmden etkilenmesi ve farklı türlerde işleyişin farklılaşması bu sistemle ilgili yapılan çalışmaları zorlaştırmakta. Benzer hormonların farklı türlerde farklı görevlerde rol almasına Testosteronun kemirgenlerde FSH sekresyonunu arttırıp, primat ve insanlarda azaltması örnek olarak verilebilir(20). Ayrıca son yıllardaki bazı çalışmalar bu sistemle ilgili klasik bilgilerimizin değişebileceğini göstermektedir. FSH sekresyonunda GnRH'dan bağımsız bir şekilde görev alan inhibin-aktivin-follistatin sistemi buna örnek verilebilir(21).

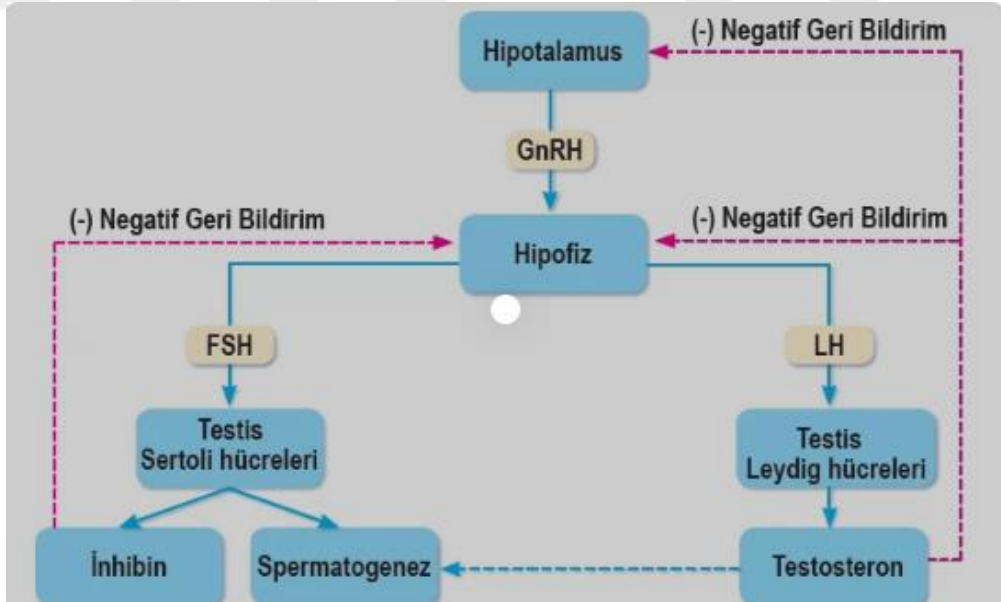
### **Hipotalamo-Hipofizer Sistemin Fonksiyonel Organizasyonu**

FSH ve LH ön hipofizin gonadotropik hücrelerinden üretilir ve buradan salgılanır. Testislerde testosteron sekresyonundan ve spermatogenezin başlayıp sağlıklı şekilde devamının kontrolünden sorumludurlar. Bu sistemde Hipotalamustan sekrete edilen Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) hipofiz bezini uyararak; testis fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlar. Hipofiz bezi bu sistemde görüldüğü kadarıyla hipotalamus ve testis arasında merkezi bir fonksiyondadır. GnRH salınımı pulsatildir, gonadotropinlerde buna paralel olarak pulsatil bir şekilde salgılanır. Özellikle LH'da daha bu durum daha belirgindir(22). Hipofiz; hipotalamustan hem direk olarak etkilenir hem de seks steroidlerinin negatif feedback etkisiyle dolaylı olarak kontrol edilir. Bu fizyolojik görev ve yakın etkileşimli Hipofiz-Hipotalamus anatomisi onların fonksiyonel olarak neredeyse tek ünite olarak değerlendirilebilir.

Hipotalamus üç longitüdünel zondan oluşmaktadır. Bunlar: medial, lateral ve periventriküler. Lateral bölge beyin ve limbik sistemle konneksiyonlar oluştururken, Periventriküler ve Medial kısımları nöroendokrin ve visseral fonksiyonları kontrol eden nükleusları içerir (23). Median Eminens bölümü Ventral kısımdadır ve sekresyonlarını hipotalamus-hipofiz arasındaki portal dolaşıma salgırlar. Superior Hipofiz arterinden beslenen Median emminens; kan-beyin bariyeri dışında olduğundan bu dolaşımdan etkilenmez(24).

Hipofiz bezi; Optik kiazma ile komşuluk yapan, sella tursica içerisinde hipotalamus inferiorundadır. Hipofiz tümörlerinde erken dönemde görme bozukluğunun oluşmasının nedeni Optik kiazma olan komşuluğundan kaynaklanmaktadır. Hipofizin gonadotropin sekrete eden hücreleri hem FSH'ı hem de LH'nin sekrete edildiği hücreler aynı hücrelerdir ve adenohipofiz olarak adlandırılan ventral bölgesinde bulunmaktadır. Histolojik olarak Bazofilik ve PAS-pozitif boyanırlar. Bu hücreler Adenohipofizin yaklaşık %15'ini oluştururlar. Adenohipofiz; pars distalis (anterior lob), pars intermedia ve pars tuberalis olmak üzere 3 anatomik bölümden meydana gelir(25). Bu bölge embriyolojik olarak ektodermden köken almaktadır. Bu hücrelerin sekretuar kapasiteleri yüksek olduğundan doğal olarak golgi cisimciğinden ve retiküler endoplazmik retikulum zengin bir organel yapısı sergiler. Bu organellerden dolayı yapılarında sekretuar granüller bulundurulur.

Sağlıklı erişkin erkekte hipofiz bezi yaklaşık olarak 200 IU FSH ve 700 IU LH içerir. Kastrasyon veya primer hipogonadizmde bu hücrelerde negatif feedback eksikliğinden dolayı hücreler büyüyüp sekresyon granüllerinin sayısı artar. Bu görünüm kastrasyon hücreleri olarak da adlandırılabilir.



Şekil 1. Hipotalamohipofizogondal aks

### 2.2.1.1 Gonadotropin Salgılatıcı hormon (GnRH)

Salgılanma merkezi hipotalamustur. Biyokimyasal olarak dekaeptid yapıdadır. düzenli periyotlarla 1 ile 3 saatte bir, birkaç dakikada salgılanır. GnRH sistemik dolaşıma geçmeden ön hipofize yüksek konsantrasyonlarda ulaşabilmektedir. Bunu hipotalamus - ön hipofiz ikilisinin birbirleri arasındaki çift yönlü mikrovasküler dolaşım ağı sağlamaktadır (26). Hipofizden sekrete edilen FSH ve LH, hipotalamustan GnRH salınım periyotunu ve salınmasını etkilemekte olan en önemli faktördür(27). Hipotalamustan salgılanıp hipofizden LH ve FSH salgılanmasını sağlar. GnRH'ın etkisi; Her periyotta sekrete edilen GnRH miktarı ve sekresyon periyotlarının sıklığına göre şekillenir. LH sekresyonu özellikle GnRH'tan daha çok etkilendiğinden; GnRH bazı kaynaklarda LH releasing hormon olarak tanımlanır(27, 28)

GnRH'ın üç farklı salınım periyodu vardır:

Birincisi ısı artışına bağlı olduğu düşünülen, özellikle yaz ayları başında pik yaparak kış mevsiminde en düşük düzeye iner.

İkincisi epifiz bezinden sekrete edilen melatonin etkili olduğu düşünülen; günün erken saatlerinde testosteronu en yüksek seviyeye çıkaran sirkadiyen ritimdir. Üçüncüsü ise günün her 90 – 120 dakikasında bir pik değere ulaşması (29).

GnRH'nın bu periyotlardan etkilenmeyen ve devamlı olan bazal sekresyon en çok FSH'ı etkiler. Testesteron(T) hipotalamus ve hipofiz üzerindeki negatif feed-back etkisiyle GnRH sekresyonunun kontrolünü sağlayan en önemli hormonlardan biridir (30). Bu etkisini hem doğrudan hem de dolaylı olarak Dihidrotestesteron(DHT) ve östradiol üzerinden gösterir. Son çalışmalarda negatif feed-back etki alanları çelişen sonuçlar verse de genel kanı Testesteron ve DHT'un hipotalamus düzeyinde GnRH'ı sekresyon frekansını inhibe ettiği; östrojenin ise hipofizden sekrete edilen LH ve FSH'nın salınım amplitüdünü düşürdüğünü kanıtlamakta(31).

Anosmin-1; ekstrasellüler matriks glikoproteinidir. GnRH nöronlarının migrasyonunda rol oynar. KAL1 gen tarafından kodlanır. Bu gen üzerindeki mutasyon ve/veya delesyon Kallmann Sendromu hastalarının bir kısmının etyolojisinden sorumludur. (32).

FGFR-1;diğer bir nöronal migrasyondan sorumlu olan ve mutasyonunda anosmiye neden olan diğer gen bölgesidir (32).

### **2.2.1.2. Gonadotropinler(FSH-LH)**

Yapısında alfa ve beta polipeptid zincir içeren, glikoprotein yapısındaki hormonlardır. Ön hipofizden sekrete edilerek gonad gelişimini sağlayarak, gonad fonksiyonlarını yönetirler. Biyokimyasal yapısı ayrıca vücuttaki Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve hCG ile alfa ve beta subünitleri açısından benzemektedirler(33). FSH, LH, TSH ve hCG hormonlarının birbirlerinden ayrıldıkları nokta beta alt üniteleridir. LH'nin beta subuniti 19. kromozom üzerinden kodlanırken, FSH'nin beta subuniti 11. kromozomun üzerinden kodlanır. LH ve hCG-beta subunitlerinin benzerlikleri fazla olmasından dolayı aynı reseptör üzerinden işlev gösterebilmektedirler(33).

FSH'nin yarılanma ömrü 2 saat iken LH'nin yarı ömrü yaklaşık 20 dakikadır. LH ve FSH'nin yarılanma ömrünün farklı olmasının nedeni terminal glikolizasyonların farklı olmasıdır. LH'nin yarı ömrünün FSH'tan daha kısa olmasının nedeni yapısındaki N-asetil glikozamin sülfat 'ın daha fazla olması ve Karaciğer üzerindeki reseptörler tarafından bu yapının tanınıp dolaşımdan daha hızlı uzaklaştırılmasıdır. LH 'ın FSH'tan daha pulsatil sekrete edilmesinin sebebi budur.

#### **2.2.1.2.1. Gonadotropinlerin sekresyonu**

GnRH uyarısıyla hipofizin Adenohipofiz bölgesindeki sekresyon granülleri içerisinde depolanan ve üretilen FSH ve LH sistemik dolaşıma katılırlar. Özellikle FSH granüllerde depolanmadan ziyade direk dolaşıma katılır. FSH ve LH'nin farklı salınım pulsatilerine sahip olmasının nedenleri arasında farklı reseptörlere sahip olmaları ve FSH'nin LH'a göre daha düşük periyotlu GnRH 'a cevap verebilmesi olarak gösterilebilir. Bunun yanı sıra FSH'nin Aktivin'den de etkilenmesi bu durumu açıklayabilir.

Fetal hayatın 10. Haftasında hipofizde, 12. haftasında ise fetüs kanında FSH ve LH seviyesi ölçülebilecek düzeye ulaşmaktadır. İntrauterin dönemde ve infantlarda FSH'nin salgılanması LH'a göre daha fazladır. Bu dönemde FSH/LH oranı kızlarda erkeklerden daha yüksektir.

Fetal hayatın 10.haftasında fetüsten salgılanan LH ve anne kaynaklı hCG'den dolayı Testesteron sekresyonu fetüs testisinde başlar.(34). hCG ile LH-beta subunitindeki

benzerlikten dolayı LH-beta subünit geninde meydana gelen mutasyona rağmen, bu mutasyonun görüldüğü fetüslerde seksüel maturasyonunun normal olması anneden sekrete edilen hCG'nin LH etkisi gösterdiği düşünülmektedir.

#### **2.2.1.2.2. Gonadotropinlerin Biyokimyasal Etki Mekanizması**

FSH ve LH etki edecekleri hücelere; genleri 2.kromozom üzerinde olan spesifik reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. FSH-LH ve reseptör birleşince G proteini aktive olur. Bunun sonucunda hücre içinde cAMP artar ve Protein Kinaz aktivasyonu meydana gelir.

FSH; Sertoli hücrelerini uyararak spermatogenezi başlatır. Sertoli hücrelerinde FSH uyarısıyla Aromataz enzimi aktivasyonu artarak testesteronun östrojene dönüştürür. Sertoli hücrelerinden Seks Hormon Bağlayıcı Globulin(SHBG) sentezini de uyarır.

LH ise Leyding hücrelerine etki ederek adenilat siklaz enzim aktivasyonuna yol açarak siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşmasını sağlar(35). cAMP; kolesterolden testesteron sentezini sağlayan 20,22 dezmozolaz enzimini aktifleştirir. Kanda yükselen testesteron seviyesi hipofiz ve hipotalamusa negatif feedback etki göstererek LH salgılanmasının inhibisyonuna yol açar.

#### **2.2.1.3 İnhibin-Aktivin-Folliastatin Sistemi**

İnhibin, Aktivin, folliastatin, transforming growth faktör-beta (TGF-beta) ve müllerian inhibe edici faktör (MIF) HHG aks regülasyonunda rol oynadığı tespit edilen ve biyokimyasal olarak benzer glikoprotein grubuna dahil edilen moleküller olarak karşımıza çıkar. inhibin A, inhibin B ve aktivin; İnhibinin alfa ve beta öncü moleküllerinin farklı kombinasyonu ile oluşmaktadır(36). Esas bu aksta önemi olan inhibin B'dir(37). FSH'ın Sertoli hücrelerini uarması sonucu Sertoli hücrelerinden İnhibin salgılanır. Bu nedenle İnhibin; Sertoli hücrelerinin fonksiyonun belirteci olarak kullanılabilenekte.

Aktivin, FSH salgısını uyaran bir moleküldür. Sertoli hücresi ve hipofiz ana salınım merkezleridir. GnRH etkisinden bağımsız olduğundan GnRH reseptör antagonistlerinden etkilenmemektedir. GnRH'dan farkı FSH'ın bazal sekresyonunu uyarmasıdır(36) .

Follistatin, testislerden ve hipofizden salınan, indirek etkisiyle FSH salınım inhibitörüdür. Etkisini aktivin proteinini bağlayarak gösterir. Bu nedenle aktivin bağlayıcı protein olarakta adlandırılır (36).

#### **2.2.1.4 Testesteron**

Steroid yapıda, küçük kısmı adrenal bezlerden, büyük kısmı ise testislerdeki Leyding hücrelerinden üretilip hem parakrin hemde endokrin etkisi olan hormonal yapıdır (38). Erkeklerde Adrenal bezde testesteron üretim miktarı testislerle kıyaslandığında ihmal edilecek düzeydedir.

Serbest Testosteron, hücre membranından pasif difüzyon veya kolaylaştırılmış difüzyonla hücre içine girer,.Hücre sitoplazmasında 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi Testesteronu reseptöre bağlanma afinitesi daha yüksek olan Dihidrottestesterona(DHT) dönüştürür. DHT ve testosteron hücreiçi reseptöre bağlanırlar ve her ikisi aynı reseptöre bağlanır. Bu nedenle DHT, testesterondan daha güçlü bir androjendir. Hücreiçinde oluşan hormon reseptör kompleksi nukleusa giderek kromatine bağlanıp RNA sentezini arttırıp ilgili protein sentezinin artmasına neden olur(39).

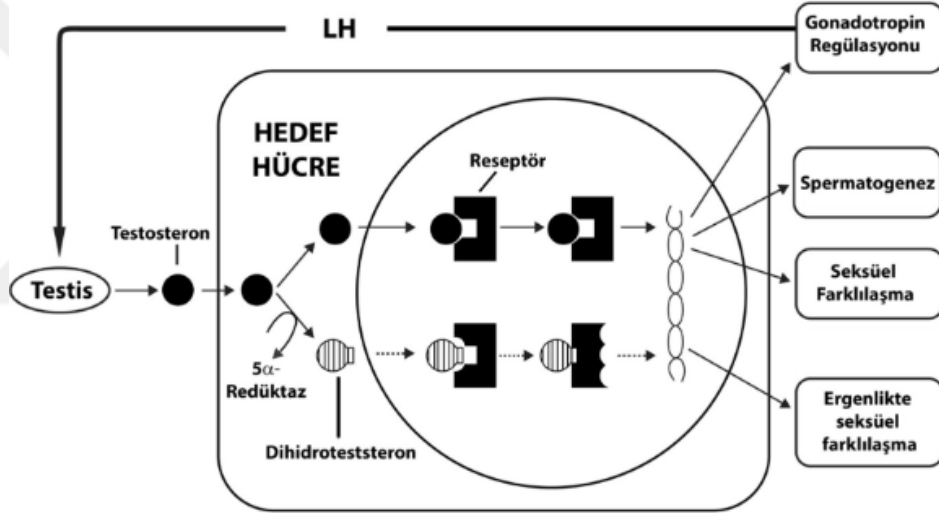
Testesteronun çoğu kanda plazmadaki proteinlere bağlı halde bulunur. %52'si albümine, %45'i Seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG)'e, %1'i ise kortizol bağlayıcı globüline bağlıdır(40). Testesteron albumine zayıf bağla bağlıyken SHGB ise güçlü bir bağla bağlıdır. Biyolojik olarak aktif form kandaki serbest testesterondur ve Total testosteronun sadece %2'sini oluşturur.

Testesteronun pulsatil salgılanma özelliği vardır. Testisten her 60-90 dakikada bir salgılanır. Ayrıca bu pulsatil salınım yanında gün içinde diurnal salınım özelliği de vardır. Özellikle sabah saatlerinde daha yüksekken akşam saatlerinde testesteron seviyesi düşer. Diurnal ve Pulsatil salınımdan dolayı testosteron düzeyine bakılacaksa, sağlıklı ölçümler

amacıyla sabahın erken saatlerinde, 15-20 dakika arayla alınan 3 serum örneğinde yapılmalıdır. Testosteron ulaştığı perifer dokuda  $5\alpha$ -redüktaz enzimi ile dihidrotestosteron (DHT)'a ve aromataz enzimi ile östradiole dönüştürülür(41).

### 2.2.1.5 Dihidrotestosteron(DHT):

Daha aktif bir testesteron formudur(41). Total testosteron seviyesinin %10'u kadardır. Dolaşımdaki DHT'nun %75 i özellikle prostat, böbrek, karaciğer, deri gibi organlarda  $5\alpha$ -redüktaz enzimi ile testosterondan sentezlenir.%25'i testisten salgılanır. Klinik pratikte DHT düzeyi rutin kullanılmaz çünkü birçok testiküler bozuklukta da normal sınırlar içerisindedir. Ayrıca Testesteronun aksine yaşlılıkta azalmaz.



Şekil 2. Testesteronun DHT'na dönüşümü ve vücuttaki etkileri

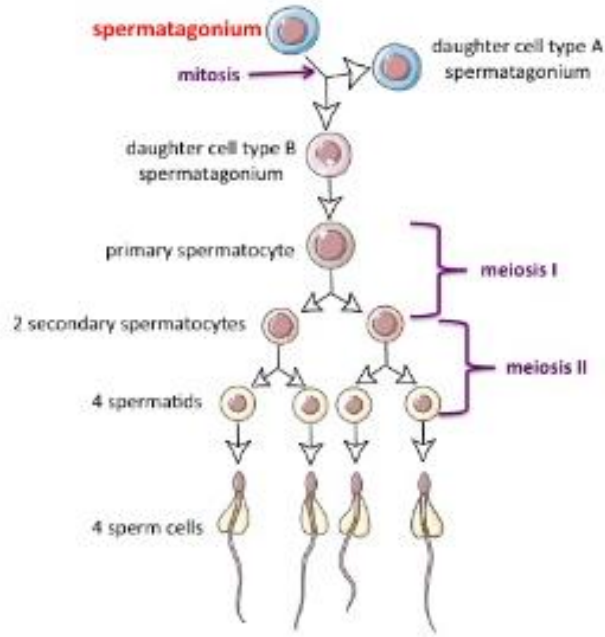
### 2.2.1.6 Spermatojeniz

Spermatogoniumların mitoz bölünmeye uğrayıp çoğalması fetal hayatta başlar. Embriyo dönemi ilerledikçe seminifer tübüllerdeki gonosit hücrelerinin sayısı artar. Doğum sonrasında yaklaşık 7 yaşına kadar spermatogonium sayısında çok fazla artış görülmez. Ortalama 7-8 yaşları civarı spermatogoniumlarda mitoz sayısı artıp gonosit sayıları artar. Spermatojeniz, ön hipofiz hormonlarının etkisiyle, erkekte ortalama 12-13

yaşında seminifer tübüllerde başlayıp yaşla azalsada ömür boyu sürer devam eder(42). Erkekte gamet hücrelerinde puberte dönemine kadar mayoz bölünme gerçekleşmez.

Puberte döneminde girildiğinde özellikle hipofizden sekrete edilen hormonların etkisiyle, spermatogoniumlar, primer spermatozite ( $2n$ ) dönüşür ve 1. mayoz bölünme sonunda aynı boyutta 2 adet sekonder spermatozite oluşur ( $n$ ) Sonrasında 2. mayoz gerçekleşir. İki mayoz bölünme sonunda 4 adet spermatid ( $n$ ) oluşur. Bu aşamadan sonra spermatidler, spermatozoa oluşturmak üzere ileri differansiyasyon (farklılaşma) ile olgun spermatozoaları oluşturur.

Spermatogoniumlardan spermatozoa oluşum aşaması yaklaşık 72 günde tamamlanır.



Şekil 3. Spermatogenez

### 2.3 Spermogram

Erkek infertilitesi etyolojisi araştırılırken istenmesi gereken en önemli laboratuvar tetkiklerinden biri spermogramdır. Dünya Sağlık Örgütünün 2010 da kabul ettiği spermogram tanımlamalarını bilmek tanı ve tedavide yol gösterici olmaktadır.

**Normozoospermi:** Spermogramda parametrelerin normal sınırlarda olması  
**Astenozoospermi:** Ejakulattaki spermilerin ileri hareketlilik oranının %32'nin altında olması

**Oligozoospermi:** Sperm sayısının ml' de 15milyon'un altında olması

**Teratozoospermi:** Normal morfolojili sperm miktarının %4'ün altında olması.

**Azospermi:** Spermogramda hiç sperm görülmemesi

**Oligoastenoteratozoospermi:** Spermogramda sperm sayısı, sperm motilitesi, sperm morfolojinin üçünün birden normal değerinin altında olması

**Lökospermi:** Spermogram örneğinde normalin üstünde lökosit olması durumu

**Kriptoospermi:** Santrifüj öncesinde sperm görülmeyip, yüksek hızlı santrifüj sonrasında ejakulatta sperm görülmesi

**Aspermi:** Hastada Ejakülata olmaması

**Nekrozoospermi:** Spermogram örneğinde hareketsiz görülen spermilerin cansız olması

**Tablo 1.** 2010 DSÖ Spermogram Parametreleri

<b>Parametreler</b>	<b>En düşük referans değer</b>
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı ( $10^6$ )	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu ( $10^6$ / ml)	15 (12-16)
Total motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
Progressive motilite (PR, %)	32 (31-34)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3.0-4.0)
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit ( $10^6$ / ml)	<1.0
MAR testi (%)	<50
Immunobead testi (%)	<50
Seminal çinko ( $\mu$ mol/ejakulat)	>2.4
Seminal fruktoz ( $\mu$ mol/ejakulat)	>13
Seminal nötral glukozidaz(mU/ejakulat)	>20

#### 2.4. Erkek Hipogonadizmi

İnfertil erkek hastalarda, infertilite araştırıldığında endokrinolojik nedenler etyolojilerin yaklaşık %3'ünden sorumludur.

Erkek hipogonadizmi, hipotalamus, hipofiz ve gonadlardan patolojinin olduğu bölgeye göre primer ve sekonder hipogonadizm olarak incelenir (43).

#### **2.4.1 Primer Hipogonadizm**

Hipotalamus-hipofiz-gonad üçlüsünden patoloji gonadlardadır. Testislerden sentezlenen en önemli hormonlardan biri olan testosteron salgılanmasında ve/veya spermatogenezde yetersizlik vardır. Testesteron yetersizliği negatif feedback mekanizmasıyla gonadotropin seviyesini yükseltmiştir. Yükselen gonadotropin nedeniyle bu hipogonadizme “hipergonadotropik hipogonadizm” adı verilebilir.(43). Klinefelter Sendromu; primer testiküler yetmezliğin en sık nedeni olarak karşımıza çıkar (44). Genetik karyotip XXY’dir. Fizik muayenelerinde genellikle uzun boy, testis boyutu azalmış ve jinekomasti gözlenir. Testosteron salgılanması sağlıklı erkeklerdekinin yaklaşık yarısı kadardır, bu nedenle bazen erken virilizasyon görülebilir. Eğer hastanın spermogramda azospermili, fizik muayenede testis boyutları normal ve laboratuvar tetkiklerinden hormon değerleri normal ise hastaların sperm yollarındaki obstrüksiyon yönünden ileri incelemelerin yapılması gerekir

Primer hipogonadizmin sebepleri incelendiğinde: kromozomal bozukluklar, konjenital testiküler agenezi, inmemiş testis, geçirilmiş orşit atakları, testis travmaları, testisi içine alan radyoterapi, kemoterapi, otoimmün testiküler yetmezliklerdir(45).

Primer hipogonadizmde fertilité mümkün olmadığından tedaviyle amaçlanan sekonder cinsiyet karakterlerini kazandırmaktır(46).

#### **2.4.2 Sekonder Hipogonadizm:**

Sekonder Hipogonadizm de ise hipotalamus-hipofiz-testis aksının hipotalamus ve/veya hipofiz basamağında patoloji mevcuttur. FSH ve LH salgılanmasında eksiklik sonucu testosteron konsantrasyonu düşük ve/veya sperm sayısı azalmıştır (45).Hipofiz ve/veya hipotalamustaki bu patoloji sonucu yetersiz salgılanan LH nedeniyle testisler yeterince testosteron salgılayamaz. Testis içerisindeki testosteron düzeyi düştüğünden sperm yapımı aynı oranlarda azalır. Hipogonadotropik hipogonadizmde düşük FSH ve

LH konsantrasyonlarından dolayı aromataz enzimi yeterince uyarılamaz. Bu enzimin yeterince fonksiyon göstermemesi sonucu Testosteronun östradiole dönüşümü aksar. Bu hastalarda jinekomasti primer hipogonadizmden daha seyrek görülmektedir. Hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında sperm üretiminin bozulması yanısıra, testesteron salgı bozukluğu sonucu hafif anemi, seksüel ve kognitif fonksiyonların gerilemesi, muskuler atrofi, PT/APTT değerlerindeki değişiklikler, kemik dansitesinin düşmesi, gibi sistemsel patolojilerden dolayı hipogonadotropik hipogonadizm hastalarının tanı ve tedavisi ayrıca önem kazanmaktadır(45).

Hipogonadotropik hipogonadizm diğer nedenleri: İzole Hipogonadotropik Hipogonadiz, gonadotropinlerin(FSH-LH) izole eksiklikleri, kafa travmaları hipotalamus ve hipofiz tümörleri veya bu bölgeyi tutan granülatöz hastalıklar, , ağır sistemik hastalıklar, hemokromatozis, üremi, sayılabilir. Hipogonadotropik Hipogonadizm'de uygun hormon replasman tedavileri fertilitate ve sekonder seks karakterlerinin geliştirilmesi sağlanabilmektedir(45)

#### **2.4.2.1 İzole Hipogonadotropik Hipogonadizm(IHH):**

Bu hasta grubunda Hipotalamus ve hipofiz alanı sağlam; bunun yanında hipofiz bezinin diğer hormonal fonksiyonları normaldir

#### **2.4.2.2 Hipogonadotropik Hipogonadizmin Klinik Özellikleri:**

Hipogonadizm; androjen eksikliği, infertilite ya da bu ikisiyle birlikte ortaya çıkabilir. Farklı yaş gruplarında farklı semptomlarla tanı konulabilir. Genellikle infertilitesi olan hastada etyoloji araştırılması ile tanı konulur.

Puberte öncesinde izole hipogonadizm tanısı koymak zordur. Bu dönemde genel bir gelişim geriliği ile ortaya çıkabileceği gibi pubertenin gecikmesi, androjen eksikliğine bağlı küçük penis, inmemiş testis ile de karşımıza çıkabilir(47). Mikrofallusu olan erkek çocukların hemen hemen yarısında GnRH'ın eksik olduğu görülmekte.

Testis Fonksiyon kaybı Puberte sonrasında; hasta şikayetlerinin ve klinik bulguların gelişiminin yavaşlamasına neden olur.İleri yaşlarda erkek hastalarda hipogonadizmin vücut kıllarının uzamasının yavaşlaması , Temporal saç dökülmesinin

olmaması gibi nonspesifik bulgularla kendini göstermesi ve bu bulgulara yaşlılığın neden olduğunun düşünülmesinedeniyle tanı koymak daha zordur.

#### **2.4.2.3 Hipogonadotropik Hipogonadizmde Fizik Muayene**

Fizik muayene en başta hastanın yaşı dikkate alınarak cinsel gelişiminin uygunluğu değerlendirilmeli. Androjen yetmezliği nedeniyle penis ve testis gelişimi yavaşladığından normal boyutundan daha küçük saptanır. Testislerin kıvamı daha yumuşaktır. Konjenital GnRH eksikliği olan hastalarda testis volümü, gonadotropin eksiklik miktarının ve tedavi yanıtının tahmin edilmesi için değerli bir parametredir. Testis volümü 4 ml'den düşük olan hastaların gonadotropin eksikliğinin daha belirgin olduğu tespit edilir.

Erkeklerde sakal ve diğer vücut kıllanması eksiktir. Beklenen Kas kütlesi ve hacminde artış oluşmaz. Ses kalınlığı meydana gelmez. Surrenallerden testesteron ve östrojen salgısı normal olduğundan belli düzeye kadar pubik kıllanma olabilir. Temporal alopesi gözlenmez.

Genotip-Fenotip bağlantısıyla ilgili çalışmalarda tek taraflı renal agenezi ve sinkinezinin olduğu hastaların X geçişli KS'nun fenotip göstergeleri olabileceği gösterilmiştir(48).

Palatognatus, Keilognatus gibi orta hat defektleri, tek taraflı renal agenezi, kriptorşidizm, anosmi ve sindaktili gibi konjenital anomaliler bu hastalarda daha sık görülür.

#### **2.4.2.4 Hipogonadotropik Hipogonadizmde Biyokimyasal Parametre ve Görüntüleme:**

Klinik veya fizik muayene ile Hipogonadotropik Hipogonadizmden şüphelenilen hastada tanı koyulması amacıyla bazı biyokimyasal parametrelerin gösterilmeli(47). Tanı için;

1. Androjen seviyesinin düşük olması (erkeklerde serum testosteronun 3,5 nmol/L (100 ng/dL) 'den düşük tespit edilmesi)
2. FSH ve LH Primer hipogonadizmin aksine düşük ya da normal düzeydedir(genelde 4-5 IU/L 'nin altı),

3. Geri kalan anterior hipofiz fonksiyonlarının normal görülmesi
4. Her hastada gerekli olmamakla birlikte seçilmiş hastalarda Magnetik rezonans da hipotalamus ve hipofiz bölgesinin normal görüntülenmesi.

#### **Ayırıcı Tanı:**

Sekonder hipogonadizme yol açan tümöral oluşumlar(kraniofaringeoma, prolaktinoma), KBY, Siroz, orak hücreli anemi, beslenme bozukluğuna bağlı hastalıklar, poliglandüler otoimmün hastalıklar, genetik sendromlar(Prader-Willi ve Laurence-Moon-Biedl) ilaçlar gibi nedenler ayırıcı tanıda düşünölmeli

#### **2.4.3 Hipogonadizmde Tedavi:**

Hipogonadizm tedavisi; hipogonadizmin ne zaman başladığı( konjenital, puberte öncesi yada puberte sonrası mı) ve puberte sonrası ise fertilitte isteğı olup olmamasına göre şekillenir.

Primer hipogonadizmde fertilitte mümkün değildir. Bu nedenle tedavi sekonder seks karakterlerini kazandırılması amaçlanır. Testosteron replasman tedavisi uygulanır.

Hipogonadotropik Hipogonadizm’de hipergonodotropik hipogonadizmden ayrıldığı nokta; fertilitte mümkündür. Bu nedenle tedavi sadece sekonder seks karakterlerinin gelişimi değil çocuk isteğı varsa fertilitteyi de sağlaması amaçlanır. Bu nedenle, hipotalamus-hipofiz bozukluk seviyesi dikkate alınıp, GnRH veya gonadotropin tedavisi uygulanır(49).

#### **2.4.3.1-Testosteron replasman tedavisi**

Testosteron replasman tedavisi her iki hipogonadizm idame tedavisinde kullanılmaktadır. Cinsel fonksiyonların korunması ve sekonder seks karakterlerinin kazandırılmasının dışında testesteron eksikliğinin sistemik etkilerinden korumak amacıyla uygulanır (50).

Piyasada; intramuskuler, subkutan implant, oral, dilaltı, rektal ve transdermal kullanılabilen birçok testesteron preparatı mevcuttur.

### **2.4.3.2 -Gonadotropin tedavisi:**

Hipotalamus ve/veya Hipofiz yetmezliğine sonucu oluşan Hipogonadotropik Hipogonadizmde, fertilité sağlanması amacıyla kullanılır(51). 2 tipi vardır.

**2.4.3.2.a-Konvansiyonel gonadotropin tedavisi:** hCG ve hMG (Human Menopausal Gonadotropine) preparatları kullanılır. Her iki preparatta da insan idrarından saflaştırma yöntemiyle. hCG, vücuttaki LH'a benzeyen biyokimyasal yapıdadır ve LH gibi Leydig hücrelerine bağlanıp testosteron salgısına neden olur(51).

hMG 'de FSH ile biyokimyasal yapısı benzemektedir. FSH gibi spermatogenezi uyarabilir. hMG'in az da olsa LH benzeri etkisi vardır. Ancak istenen FSH benzeri etki için verilen doz Leyding hücrelerinin stimüle edilmesine yetmediğinden testesteron sekresyonunun sağlanması için tedaviye hCG'de eklenmelidir.

Bu tedavi şemasında hastaya önce hCG, haftada 2-3 kez 1000- 2500 IÜ uygulanır. İntamusküler veya subkütan yolla uygulanır. Testesteron seviyesin normal aralıkta tutacak düzeyde doz ayarlanır.

Yaklaşık 8-12 hafta kadar hCG tedavisinden sonra ek olarak tedaviye hMG veya rekombinant FSH eklenir. İntamusküler veya subkütan yolla uygulanabilir. Önerilen doz Haftada 2-3 kez 75-150 IÜ dir. Bazen tedavide başarızlığa neden olabilen gonadotropinlere karşı antikorlar oluşabilir(52) . hCG tedavisi verilen bazı hastalarda aromataz enzimi aktivasyonu sonucu testosteron östradiole aromatisasyonu oluşup jinekomasti gelişebilir.

### **2.4.3.2 b-Konvansiyonel olmayan gonadotropin tedavisi:**

(u-hFSH): İleri saflaştırma yöntemiyle insan idrarından elde edilen FSH preparatıdır. r-hFSH: insan fetal karaciğer hücrelerinden ayrıştırılan genlerin çin faresine verilmesiyle elde edilen FSH'tır.

hMG preparatları yapısında büyük çoğunlukla FSH'ın etkisini azaltan ve allerji olaylarından sorumlu olan kopriyfe protein bulundurur. Allerji olaylarının önüne geçip

tedaviden daha yüksek verim almak amacıyla bu preparatlar geliştirilmiştir. hCG preparatlarına karşı da bu tip alerjik olaylar gelişmesinden dolayı rekombinant insan LH (r-hLH) geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Her iki gonadotropin tedavisinin etkinliğini ve avantajını karşılaştıran literatürde çok az çalışma olmasından dolayı hangi tedavinin kullanılması gerektiği konusuna netlik kazandırarak amacıyla daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hipogonadotropik Hipogonadizm’li erkek hastalara testosteronu yükseltmek amacıyla tedavide hCG verilmesinin testosteron replasman tedavisine göre bazı avantajları vardır. Bu avantajlardan en önemlisi testis hacminin artmasıdır(53). Puberte öncesi dönemde uygulanan hCG tedavisinde Testis hacim artışı olgularda daha belirgin olarak ortaya çıkar. hCG tedavisi libido daha iyi libido artışı ve daha stabil testosteron düzeyi sağlanır(53). Ayrıca uygulanan hCG intratestiküler testosteron üretimini de indükler.

Testosteron replasman tedavisine göre hCG tedavisinde; Enjeksiyon sıklığı fazla ve daha maliyetlidir. (53). Bazı hastalarda hCG aromataz enzimini uyarıp vücutta östrodiol seviyesinin artışına neden olarak jinekomasti ve libido azalmasına yol. Bazı hastalarda ise tedavide kullanılan hCG’nin etkisi vücudun hCG’ye karşı antikor geliştirmesi sonucu azalabilir(52) .

**2.4.3.3- GnRH tedavisi:** Hipotalamus yetmezliğe bağlı izole hipogonadotropik hipogonadizmde fertilitenin sağlanmasında etkilidir(54). Subkutan yerleştirilen ve belirli periyotlarda GnRH enjeksiyonu yapabilen pompa ile uygulanır

## **2.5 Testis Elastografisi**

Elastografi öncelikle meme, karaciğer, tiroid gibi dokularda kullanılmış, son yıllarda testis, prostat, kardiyak, lenf nodu, beyin gibi farklı organlarda farklı klinik durumların araştırılması amacıyla kullanılmaya başlanmıştır(55). USG’ye yardımcı bir görüntüleme tekniğidir.

Dokunun sertliğini; kantitatif ve/veya kalitatif değerlerini ölçebilir. Genel olarak benign kitleler yumuşak, malign kitleler ise sert özelliktedir.

Bu görüntüleme yönteminin temelinde incelenen dokunun çevre dokuya karşı gösterdiği deformasyon derecesine dayanır. Yumuşak dokular komprese edildiğinde daha fazla deforme olur ve çevre dokuya göre daha çok gerilme gösterir. Sert dokular ise daha az deforme olurlar ve daha az derecede gerilim oluştururlar(55).

Son yıllarda elastografi objektifliğinin sağlanması için doku sertliğinin kantitatif olarak ölçülebildiği “Shear Wave” elastografi (SWE ) geliştirilmiştir. USG probu içerisindeki transducer aracılığı ile oluşturulan, geçici mekanik itici dalgaların kullanıldığı, yeni bir yöntemdir(56) .

Bu yöntem ile elastikiyetin uzaysal varyasyonları B-Mod sayesinde görüntülenip kaydedilebilmektedir. SWE ile özellikle bazı parametreler dikkate alınmakla. Bunlardan biri testis dokusunun elastikiyeti hakkında kantitatif bilgi veren kilopascal (kPa) .Diğeri ise m/s birimi ile ifade edilen testis kan akımı.

Ayrıca Elastografide değerlendirilebilen diğer parametre Rezistif İndekstir. Bu parametre, küçük vasküler yapıların incelenmesi açısından önemlidir. Bu değer organ perfüzyonu ve kan akımına karşı gösterilen direnci ölçmede değerlidir(57).

Rezistif İndex = (Sistolik akım tepesiz - en düşük diastolik akım hızı)/(Sistolik kan akım tepe hızı) formülüyle ölçülür.

Testis dokusunun normal rezistif indeks değerleri araştırılmış ve şu sonuçlara ulaşılmış:

- Testis superiorun vasküler yapıların RI:0.63-1.00 (ortalama, 0.84)
- Kapsül vasküler RI:0.46-0.78 (ortalama, 0.66)
- Testis inferior vasküler RI:0.48-0.75 (ortalama, 0.62) olarak saptanmıştır(58).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 11.04.2022 tarihinde Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik onayı almıştır.

Çalışmada Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Üroloji Poliklinğine Mart 2021 ile Mart 2023 tarihleri arasında başvuran 30 Hipogonadotropik Hipogonadizm hastası prospektif olarak incelendi.

Çalışmaya 18 yaş üzeri hipogonadotropik hipogonadizm hastaları dahil edilmiştir. 18 yaş altı, Kemoterapi almış, Hematolojik hastalar, tek testisli hastalar ve kraniyal cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalara tanı; hastalıkla uyumlu anamnez ve fizik muayene bulgularının tespit edilmesi ve LH, FSH, total testosteron düzeylerinin düşük ölçülmesi ile kondu.

**Tablo 2.** Hormon Profili normal sınırlar

Hormon Profili	Normal sınırlar
Testosteron	2,18-9,05 mg/dl
LH	1,7-8,6 mIU/ml
FSH	1,5-12,4 mIU/ml

Hastalara koku alma bozukluğu ve herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olup olmadığı sorgulandı. Hipogonadotropik Hipogonadizm tanısı konulan hastalara testis elastografisi istendi. Testis Elastografisinde testis kanlanması (m/sn), Rezistif İndeks ve testis doku elastikiyetinin kantitatif değerlendirilmesi olan kilopascal (kPa) parametreleri incelendi.

Daha sonra hastalara hCG 2500-5000 IU haftada iki kez, rekombinant FSH 75-225 IU haftada iki kez başlandı. Hastalar 2 ayda bir fizik muayene spermogram, Hormon Profili(FSH, LH, Testesteron) ile değerlendirildi. Testesteron düzeyine göre hCG dozu

düzenlendi. Tedavinin 6.ayında hormon tetkikleri(FSH, LH, Testesteron),spermiogram parametreleri ve testis elastografisi değerlendirildi. Tedavi öncesinde bütün hipogonadotropik hipogonadizm hastaları azospermikti. 6. Ayda ejakülatta sperm saptanması başarı olarak görüldü.Tedaviden fayda görmeyen grup:Grup 1 olarak değerlendirildi.Tedaviden fayda gören grup: Grup 2 olarak değerlendirildi.

### **3.1 İstatistiksel Analiz**

Elde edilen bulguların verileri istatistiksel analizi SPSS (V23 NY: IBM Corp.) kullanılarak istatistik analizi yapıldı. Kategorik değişiklikler sayı ve frekans olarak verildi. Sürekli değişkenler ise Median ve Çeyrekler Arası Aralık(ÇAD) şeklinde verildi. Normal dağılımı değerlendirmek için Shapiro-Wilk Testi kullanıldı. Kategorik değişiklikler için Ki-Kare Testi, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistik analizi yapıldı.  $p<0.005$  istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplan 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortanca yaşı 29.0 (23.0-35.0) yıl idi. Hastaların ortanca kilosu 76.0 (72.0-85.0) kg idi. Tüm hastalar tedavi öncesi azospermikti. Hastaların 13'ün de tedavi sonrası sperm elde edilmiştir.

Tablo 3'te gösterildiği üzere:Tedavi öncesi Testesteron düzeyi ortalama 1,0 mg/dl iken (0.38-1.43),tedavi sonrasında 5,6 mg/dl (4,2-8,04) idi. Tedavi öncesi FSH ortalama 0.61 mIU/ml iken (0.3-0.99), tedavi sonrasında 2.89 mIU/ml (1.6-5.4). Tedavi öncesi LH ortalama 0.13 mIU/ml(0.07-0.35) iken, Tedavi sonrasında 0.14 mIU/ml (0.04-0.3).Testis Elastografi değerlerine bakarsak; Tedavi öncesi sağ testis Rezistif İndeks 0.81 iken(0.6-1) tedavi sonrası sağ testis Rezistif İndeks 0.61 (0.5-0.74). Tedavi öncesi sol testis Rezistif İndeks 0.8 (0.61-1) iken, tedavi sonrası sol Rezistif İndeks 0.63 (0.5-0.79). Testis elastografisinde tedavi önce sağ testis kan akımı=0.88 m/s (0.69-0.88) tedavi sonrası sağ testis akımı 1.09 m/s (0.84-1.32). Sol testis kan akımı tedavi öncesinde 0.73 m/s(0.61-0.87) iken; tedavi sonrası sol testis kan akımı=0.95 m/s(0.89-1.17). Tedavi öncesinde sağ testis stiffness 2.44 kPa (1.83-3.14) iken, tedavi sonrası 3.13 kPa (2.41-4.1). Sol Testis tedavi öncesi stiffness 1.8 kPa(1.5-2.67),tedavi sonrası 2.68 kPa (1.97-3.42)

**Tablo 3.**Hastaların genel verileri

	<b>Ortanca</b>	<b>Çeyrekler Arası Aralık</b>
<b>Yaş</b>	29.0	23.0-35.0
<b>Kilo</b>	76.0	72.0-85.0
<b>Tedavi öncesi sperm sayısı</b>	0.0	0.0-0.0
<b>Tedavisonrası6.ay sperm sayısı</b>	0.0	0.0-7000000
<b>0.ay testesteron</b>	1.00	0.38-1.43
<b>6.ay testesteron</b>	5.60	4.20-8.04
<b>0.ay fsh</b>	0.61	0.30-0.99
<b>6.ay fsh</b>	2.89	1.60-5.40
<b>0.ay lh</b>	0.13	0.07-0.35
<b>6.ay lh</b>	0.14	0.04-0.30
<b>0.ay elastografisağ RI</b>	0.81	0.60-1.00
<b>0.ay elastografi sol RI</b>	0.80	0.61-1.00
<b>0.ay sağakım</b>	0.88	0.69-0.98
<b>0.ay sol akım</b>	0.73	0.61-0.87
<b>6.ay elastografisağ RI</b>	0.61	0.50-0.74
<b>6.ay elastografi sol RI</b>	0.63	0.50-0.79
<b>6.ay sağakım</b>	1.09	0.84-1.32
<b>6.ay sol akım</b>	0.95	0.89-1.17
<b>0.ay sağstifness</b>	2.44	1.83-3.14
<b>0.ay solstifness</b>	1.80	1.50-2.67
<b>6.ay sağstifnes</b>	3.13	2.41-4.10
<b>6.ay sol stifnes</b>	2.68	1.97-3.42

Tablo 4'te gösterildiği üzere:Hastaların tedavi sonuçlarına göre gruplara ayrıldığında tedaviye yanıt alınamayan grup 1 de median yaş tedaviye yanıt alınan grup 2' ye göre yüksek olsa da gruplar arasında istatistiki anlamlı fark yoktu (p=0.200).

Gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda testosteron düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası FSH düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu(sırasıyla  $p=0.473$  ve  $p=0.544$ ). Tedavi ile yanıt alınana ve alınamayan gruplar arasında LH düzeyleri arasında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark yoktu(sırasıyla  $p=0.008$  ve  $p=0.101$ ).

Ek olarak tedaviyle yanıt alınan ve alınamayan gruplar arasında tedavi öncesi testis elastografisinde sağ testis rezistif indeks (RI) tedaviye yanıt verenlerde anlamlı olarak daha düşüktü( $p=0.002$ ). Tedavi öncesi testis elastografisinde sol testis RI tedaviye yanıt verenlerde anlamlı olarak daha düşüktü( $p=0.002$ ). Yine gruplar arasında tedavi öncesi testiselastografisinde sol testis akımı tedaviye yanıt verenlerde daha yüksek saptanmasına rağmen anlamlı fark görülmedi( $p=0.236$ ). Tedavi öncesi testis elastografisinde sağ testis stiffness tedaviye yanıt veren grupta daha yüksek saptanmasına rağmen anlamlı fark görülmedi( $p=0.336$ ). Gruplar arasında tedavi öncesi testis elastografisinde sol testis stiffness her iki grupta eşit saptandı.

Tedavi sonrası tedaviye yanıt veren grupta yanıt alınamayan gruba göre testis elastografisinde sağ testis rezistif indeks anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0.001$ ). Tedavi sonrası tedaviye yanıt veren grupta yanıt alınamayan gruba göre testis elastografisinde sol testis rezistif indeks anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0.001$ ). Tedaviye yanıt veren grupta yanıt alınamayan gruba göre, tedavi sonrası testis elastografisi sağ akım anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.006$ ). Ek olarak, tedaviye yanıt veren grupta, tedavi sonrası testis elastografisi sol akım anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.007$ ). Yine tedaviye yanıt veren grupta yanıt alınamayan gruba göre, tedavi sonrası testis elastografisinde sağ stiffness anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.025$ ). Ayrıca tedaviye yanıt veren grupta yanıt alınamayan gruba göre, tedavi sonrası testis elastografisinde sol stiffness daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiki anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.143$ ).

**Tablo 4.** Tedavi sonuç gruplarının karşılaştırılması

	<b>Grup1</b> <b>Ortanca(Çeyrekler</b> <b>Arası Aralık)</b>	<b>Grup2</b> <b>Ortanca(Çeyrekler</b> <b>Arası Aralık)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	32.0 (24.0-35.0)	25.0 (23.0-33.0)	0.200
<b>Kilo</b>	74.0 (71.0-76.0)	79.0 (74.0-100)	0.071
<b>0.ay testesteron</b>	1.03 (0.25-1.50)	0.60 (0.41-1.26)	0.630
<b>6.ay testesteron</b>	4.90 (4.38-7.16)	6.40 (3.87-9.73)	0.241
<b>0.ay fsh</b>	0.63 (0.30-1.17)	0.47 (0.30-0.79)	0.473
<b>6.ay fsh</b>	2.01 (1.55-5.40)	2.97 (1.80-5.20)	0.544
<b>0.ay lh</b>	0.27 (0.13-0.50)	0.07 (0.06-0.12)	0.008
<b>6.ay lh</b>	0.20 (0.07-0.30)	0.07 (0.03-0.20)	0.101
<b>0.ay elastografisağ RI</b>	0.90 (0.80-1.00)	0.56 (0.52-0.70)	<b>0.002</b>
<b>0.ay elastografi sol RI</b>	0.93 (0.78-1.00)	0.58 (0.48-0.81)	<b>0.002</b>
<b>0.ay sağakım</b>	0.71 (0.60-0.92)	0.91 (0.88-1.02)	<b>0.036</b>
<b>0.ay sol akım</b>	0.72 (0.61-0.77)	0.78 (0.71-0.89)	0.236
<b>6.ay elastografisağ RI</b>	0.72 (0.68-0.79)	0.48 (0.42-0.52)	<b>&lt;0.001</b>
<b>6.ay elastografi sol RI</b>	0.72 (0.70-0.80)	0.49 (0.42-0.55)	<b>&lt;0.001</b>
<b>6.ay sağakım</b>	1.02 (0.80-1.17)	1.28 (1.04-1.38)	<b>0.006</b>
<b>6.ay sol akım</b>	0.90 (0.81-1.00)	1.04 (0.96-1.36)	<b>0.007</b>
<b>0.ay sağstifness</b>	2.19 (1.41-3.10)	2.97 (2.08-3.14)	0.336
<b>0.ay solstifness</b>	1.80 (1.50-2.67)	1.80 (1.57-2.60)	0.917
<b>6.ay sağstifnes</b>	2.70 (1.89-3.47)	3.90 (2.96-4.19)	<b>0.025</b>
<b>6.ay sol stifnes</b>	2.30 (1.89-3.209)	3.21 (2.04-3.48)	0.143

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda çocuk istemi olması nedeniyle konvansiyonel gonadotropin tedavisi yani hCG + FSH preparatları ile tedavi verilen 30 hipogonadotropik hipogonadizm hastasının 6 aylık tedavi öncesi ve tedavi sonrası testis elastografileri sonucunda sperm çıkışı olan grupta tedavi öncesi testis elastografisinde sağ testis ve sol testis rezistif indeks değeri sperm çıkışı olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Tedavi sonrasında ise aynı şekilde sperm çıkışı olan grupta Rezistif indeks sperm çıkışı olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Hipogonadotropik hipogonadizm; Hipofizden gonadotropin sekresyonundaki defekt sonucunda gelişen klinik tablo olarak karşımıza çıkar. Leyding hücresinden testosteron salgısı ve Sertoli hücresinden de sperm yapımı yetersizdir. infertilite, sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi, genital organlardaki yetersiz gelişim, erektil disfonksiyon, psikolojik, sosyal ve kültürel sorunlar gibi durumların bir arada olduğu bir hastalık olarak karşımıza çıkar. Hipogonadotropik hipogonadizmin primer hipogonadizmden en önemli farkı ise infertilite açısından tedavi edilebilir ve üreme fonksiyonlarının kazandırılabilir olmasıdır, fakat fertilizasyon için hipogonadotropik hipogonadizimli hastada tedaviye olan testosteron yanıtı, testis volümü, spermiyogramdaki nitelik ve nicelikler fertilite için önem arz etmektedir.

Hastaların tedavisinde gerekli olan ilaç dozları ve kullanım süreleri farklılık gösterdiğinden, net bir tedavi protokolünden söz etmek mümkün değildir. Tedavide testosteron, GnRH ve Gonadotropinler (HCG/ LH +FSH) kullanılmaktadır.

Hipogonadotropik Hipogonadizm hastalarındaki tedavi seçenekleri; hastanın fertilite isteyip istememesine göre değişebilmektedir. Testesteron Replasman Tedavisi kolay uygulanabilir ve daha düşük maliyetli olduğundan, fertilite istemeyen hastalarda rahatlıkla uygulanabilmektedir. Fertilite isteyen hastalarda Testesteron Replasman Tedavisi'ne ara verilip, GnRH veya HCG/LH+FSH tedavisine geçilmelidir. Bu tedavilerin spermatogenez sonuçları oldukça değişkendir. Boeri ve arkadaşlarının 2021

de yaptığı 2019 yılına kadar ki gonadotropin tedavisi verilen hipogonadotropik hipogonadizm hastalarını içeren derleme çalışması sonucunda 12-24 ay boyunca hCG + FSH preparatları verilen hastaların %80 inde sperm çıkışı tespit edilmiş. Çalışmanın sonucunda yazarlar fertilité isteği olan hipogonadotropik hipogonadizm hastalarının tedavisinde kombine hCG + FSH tedavisiyle daha iyi sonuç alındığını göstermişlerdir(51). Yine güncel bir çalışma ise Çin'de Yinwei ve arkadaşlarının 2020 de yaptıkları 110 hipogonadotropik hipogonadizm hastasında konvansiyonel gonadotropin tedavisi (hCG + FSH) sonrası hastaların %54,5 inde sperm çıkışı gözlenmiş(59). Çalışmamızda bütün hastaların çocuk istemi olması üzerine preparatlara ulaşım kolaylığı açısından konvansiyonel gonadotropin tedavisi uygulandı. hCG + FSH preparatları ile tedavi sonrasında 6.ayda 30 hastanın 13'ünde(%43.3) sperm çıkışı gözlendi.

Yukarda bahsedildiği gibi hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında tedavi seçenekleri geniş ve tedavi sonuçları ise değişkenlik göstermektedir. Standart bir tedavi protokolü olmamakla birlikte tedavi her hastaya özel tedavi protokolleri düzenlenmelidir. Tedaviye yanıt verecek hastaları önceden tahmin edilmesi ise pek olası değildir. Özellikle TESE uygulanacak hastalar için bu durum ayrıca önem taşımaktadır. Bu nedenle Testis fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla noninvazif bir tetkik olan testis elastografisi ile ilgili çalışmalar son yıllarda artarak devam etmektedir. Daha çok meme, tiroid ve karaciğer gibi organlarda kullanılan elastografi tetkikin son yıllarda testis dokusu içinde kullanılabileceği öngörölmüş. Elastografinin testisle ilgili literatürdeki ilk çalışmalardan olan Trottmann ve arkadaşlarının 2016 da 66 sağlıklı hastayla yapılan çalışmanın amacı testis kanlanması ve testis stiffness değerlerini incelemektir. Çalışma sonucunda testis üst ve alt kısımlarında velosite 1.15 m/s iken orta kısımda 0,9 m/s olarak tespit edilmiş(6).Kayalı ve arkadaşlarının 2022 de 62 hasta ile yaptıkları varikoseli olan testis ile varikosel olmayan testisler arasındaki shear wave elastografi değerleri incelenmiş. Çalışmada 55 varikoseli olan,69 varikoseli olmayan toplamda 124 testis incelenmiş. Elastografide testis ortalama akım hızı(m/s) ve ortalama stiffness(sertlik)(kPa) değerleri incelenmiş.Varikoseli olan hastalarda ortalama akım hızı  $0,76 \pm 0,08$  m/s iken,varikoseli olmayan grupta  $0,85 \pm 0,13$  m/s saptanmış.Varikoseli olan grupta, varikoseli olmayan gruba göre ortalama akım hızı istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük saptanmış(p=0.002).Stiffness değerleri ise Varikoseli olan grupta 1,76

$\pm 0,37$  kPa iken, varikoseli olmayan grupta  $2,25 \pm 0,54$  kPa saptanmış. Varikoseli olan grupta stiffness değeri anlamlı olarak varikoseli olmayan gruba göre daha düşük saptanmış ( $p=0.003$ ) (60). Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesinde tedaviye yanıt vermeyen hasta grubunda sol testis akım hızı  $0,72$  m/s iken tedaviye yanıt veren grupta  $0,78$  m/s olarak tespit edilmiş ve iki grup arasında anlamlı fark görülmemiş. Tedavi öncesi sağ testis kan akımı tedaviye yanıt vermeyen grupta  $0,71$  m/s iken, tedaviye yanıt veren grupta  $0,91$  m/s saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı görülmüş. Tedavi sonrasında ise tedaviye yanıt vermeyen grupta sol testis kan akımı  $0,9$  m/s iken, tedaviye yanıt veren grupta  $1.04$  m/s olarak görülerek istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Tedavi sonrasında ise sağ testis kan akımı tedaviye yanıt vermeyen grupta  $1.02$  m/s iken, tedaviye yanıt veren grupta  $1.28$  m/s olarak saptanarak anlamlı farklılık görülmüş. Tedavi sonrasında tedaviye yanıt veren grubun elastografik olarak testis kan akımı tedaviye yanıt vermeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında tedavi ile testis hacmi artmasının yanısıra testis kanlanması da artmaktadır. Tedavi öncesinde elastografide testis akımı daha yüksek olan hastalarda tedaviye yanıt verme ihtimalinin daha yüksek olabilir.

Testis elastografisi ile ayrıca testisin stiffness değeri denilen sertlik değeri de incelenilebilir. Testis stiffness değeri kPa ile gösterilir. İlliano ve arkadaşlarının 2021 de yayınlanan çalışmasında Oligoastenoteratozo (OAT) spermi olan hastalar ile normal hastalar testis elastografisiyle değerlendirilmiş. Çalışmada 50 OAT hastası ve 50 normal hasta değerlendirilmiş. OAT hastalarının elastografide testis stiffness değerinin normal hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (61). Zhang ve arkadaşlarının 2015 te yayınlanan 18 Yeni Zelanda beyaz erkek tavşanı ile yapılan çalışmada; denekler 2 gruba ayrılmış. Birinci gruba yapay testis torsiyonu uygulanmış. Diğer grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiş. Sonuç olarak torsiyone olmuş testis grubunda testis elastografisinde stiffness değeri daha yüksek saptanmış. Bunun sebebinin histolojik olarak doku fibrozis artışının testis sertlik değeri olan stiffness değerini arttırdığı olarak düşünülmekte (62). Bizim çalışmamızda tedaviden fayda gören grupta tedavi öncesinde stiffness değeri sağ testiste daha yüksek saptanmasına rağmen aralarında anlamlı farklılık görülmedi. Tedavi öncesi sol testis stiffness değeri her iki grupta aynıydı. Tedavi sonrasında sol testis stiffness değeri tedaviden fayda gören gruba göre daha yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı farklılık saptanmadı. Tedaviden fayda gören grupta

Sağ testi stiffness değeri tedaviden fayda görmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bununla beraber rezidif indeks ise çalışmamızda tedaviden fayda görmeyen hastalara göre fayda gören hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu bu da bu değerin özellikle testikuler fonksiyonların değerlendirilmesinde önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.



## 6. SONUÇ

Hipogonadotropik hipogonadizm olan hastalarda tedavi ile fertilizasyonun sağlanabilmesi bu hasta grubunun tedavi protokollerinin önem arz etmesine neden olmaktadır. Azospermik hastalarda spontan sperm elde etmenin yanı sıra cerrahi yöntemlerle sperm elde edilebilmesi ve bu esnada elastografinin önemi giderek artmaktadır. Hipogonadotropik Hipogonadizm hastalarında tedaviye yanıtı öngörmede testiküler akım, stiffness ile birlikte Rezistif İndeksin de önemli bir parametre olabileceği gösterilmiştir. Bu konuda ilerleyen çalışmalarda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sharma A, Minhas S, Dhillo WS, Jayasena CN. Male infertility due to testicular disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021;106(2):e442-e59.
2. Sigman M. Male infertility. *Medicine and health, Rhode Island*. 1997;80(12):406-9.
3. Sofikitis N, Giotitsas N, Tsounapi P, Baltogiannis D, Giannakis D, Pardalidis N. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2008;109(3-5):323-30.
4. Bertelli E, M DIF, Cappa M, Salerno M, Wasniewska M, Bizzarri C, et al. Hypogonadism in male and female: which is the best treatment? *Minerva pediatrics*. 2021;73(6):572-87.
5. Ross A, Bhasin S. Hypogonadism: Its Prevalence and Diagnosis. *The Urologic clinics of North America*. 2016;43(2):163-76.
6. Trottmann M, Marcon J, D'Anastasi M, Bruce MF, Stief CG, Reiser MF, et al. Shear-wave elastography of the testis in the healthy man - determination of standard values. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2016;62(3):273-81.
7. Nayak SB, Vasudeva SK. Innervation of the scrotum by the anterior division of the obturator nerve - a rare variation. *Morphologie : bulletin de l'Association des anatomistes*. 2022;106(353):128-31.
8. Wakayama T, Yokota S, Noguchi K, Sugawara T, Sonoda K, Wanta A. Quantitative evaluation of spermatogenesis by fluorescent histochemistry. *Histochemistry and cell biology*. 2022;157(3):287-95.
9. Velasquez J, Boniface MP, Mohseni M, Haddad LM. Acute Scrotum Pain (Nursing). *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Michael Boniface declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Michael Mohseni declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Lisa Haddad declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
10. Killick SR, Leary C, Trussell J, Guthrie KA. Sperm content of pre-ejaculatory fluid. *Human fertility (Cambridge, England)*. 2011;14(1):48-52.

11. Lee JC, Bhatt S, Dogra VS. Imaging of the epididymis. *Ultrasound quarterly*. 2008;24(1):3-16.
12. Piomboni P. Microanatomy of the epididymis and vas deferens. *Journal of submicroscopic cytology and pathology*. 1997;29(4):583-93.
13. Smith JF, Walsh TJ, Turek PJ. Ejaculatory duct obstruction. *The Urologic clinics of North America*. 2008;35(2):221-7, viii.
14. Yeates WK. Ejaculation and its disorders. *Archivio italiano di urologia, nefrologia, andrologia : organo ufficiale dell'Associazione per la ricerca in urologia = Urological, nephrological, and andrological sciences*. 1990;62(1):137-48.
15. Tu LH, Spektor M, Ferrante M, Mathur M. MRI of the Penis: Indications, Anatomy, and Pathology. *Current problems in diagnostic radiology*. 2020;49(1):54-63.
16. Guay AT. Testosterone and erectile physiology. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2006;9(4):201-6.
17. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. 2017;20(5):476-94.
18. Yang C, Li P, Li Z. Clinical application of aromatase inhibitors to treat male infertility. *Human reproduction update*. 2021;28(1):30-50.
19. Neumann AM, Schmidt CX, Brockmann RM, Oster H. Circadian regulation of endocrine systems. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. 2019;216:1-8.
20. Kerr JB, Maddocks S, Sharpe RM. Testosterone and FSH have independent, synergistic and stage-dependent effects upon spermatogenesis in the rat testis. *Cell and tissue research*. 1992;268(1):179-89.
21. Barakat B, O'Connor AE, Gold E, de Kretser DM, Loveland KL. Inhibin, activin, follistatin and FSH serum levels and testicular production are highly modulated during the first spermatogenic wave in mice. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2008;136(3):345-59.
22. Stamatiades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Molecular and cellular endocrinology*. 2018;463:131-41.
23. Bear MH, Reddy V, Bollu PC. Neuroanatomy, Hypothalamus. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Vamsi Reddy declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Pradeep Bollu declares

no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

24. Lechan RM, Toni R. Functional Anatomy of the Hypothalamus and Pituitary. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
25. Rawindraraj AD, Basit H, Jialal I. Physiology, Anterior Pituitary. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Hajira Basit declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Ishwarlal Jialal declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
26. Millar RP. GnRHs and GnRH receptors. *Animal reproduction science*. 2005;88(1-2):5-28.
27. Kazmi SRH, Can AS. Luteinizing Hormone Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Ahmet Can declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
28. McNeilly AS, Crawford JL, Taragnat C, Nicol L, McNeilly JR. The differential secretion of FSH and LH: regulation through genes, feedback and packaging. *Reproduction (Cambridge, England) Supplement*. 2003;61:463-76.
29. Nunemaker CS, Satin LS. Episodic hormone secretion: a comparison of the basis of pulsatile secretion of insulin and GnRH. *Endocrine*. 2014;47(1):49-63.
30. Bhasin S, Valderrábano RJ, Gagliano-Jucá T. Age-Related Changes in the Male Reproductive System. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
31. Winters SJ, Wang C. LH and non-SHBG testosterone and estradiol levels during testosterone replacement of hypogonadal men: further evidence that steroid negative feedback increases as men grow older. *Journal of andrology*. 2010;31(3):281-7.
32. Di Schiavi E, Vistoli G, Moretti RM, Corrado I, Zuccarini G, Gervasoni S, et al. Anosmin-1-Like Effect of UMODL1/Olfactorin on the Chemomigration of Mouse GnRH Neurons and Zebrafish Olfactory Axons Development. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2022;10:836179.

33. Verboost P, Sloot WN, Rose UM, de Leeuw R, Hanssen RG, Verheijden GF. Pharmacologic profiling of corifollitropin alfa, the first developed sustained follicle stimulant. *European journal of pharmacology*. 2011;651(1-3):227-33.
34. Christine Knickmeyer R, Baron-Cohen S. Fetal testosterone and sex differences. *Early human development*. 2006;82(12):755-60.
35. Misrahi M, Beau I, Ghinea N, Vannier B, Loosfelt H, Meduri G, et al. The LH/CG and FSH receptors: different molecular forms and intracellular traffic. *Molecular and cellular endocrinology*. 1996;125(1-2):161-7.
36. Gregory SJ, Kaiser UB. Regulation of gonadotropins by inhibin and activin. *Seminars in reproductive medicine*. 2004;22(3):253-67.
37. Johnson PA, Woodcock JR, Kent TR. Effect of activin A and inhibin A on expression of the inhibin/activin beta-B-subunit and gonadotropin receptors in granulosa cells of the hen. *General and comparative endocrinology*. 2006;147(2):102-7.
38. Naamneh Elzenaty R, du Toit T, Flück CE. Basics of androgen synthesis and action. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2022;36(4):101665.
39. Nassar GN, Leslie SW. Physiology, Testosterone. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Stephen Leslie declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
40. Winters SJ. Laboratory Assessment of Testicular Function. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
41. Asfour L, Cranwell W, Sinclair R. Male Androgenetic Alopecia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
42. Christin-Maitre S, Young J. Androgens and spermatogenesis. *Annales d'endocrinologie*. 2022;83(3):155-8.
43. Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9924):1250-63.
44. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *Journal of endocrinological investigation*. 2017;40(2):123-34.

45. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):81-8.
46. Pickett KA. Evaluation and treatment of male hypogonadism in primary care. *The Nurse practitioner*. 2016;41(8):1-6.
47. Salenave S, Trabado S, Maione L, Brailly-Tabard S, Young J. Male acquired hypogonadotropic hypogonadism: diagnosis and treatment. *Annales d'endocrinologie*. 2012;73(2):141-6.
48. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism: clinical and experimental*. 2018;86:124-34.
49. Yang L, Chen HS, Qu R, Zhang SX. [Diagnosis and treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in males]. *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology*. 2018;24(8):744-7.
50. Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, Barth JH, MacKenzie F, Wilkes S, et al. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clinical endocrinology*. 2022;96(2):200-19.
51. Boeri L, Capogrosso P, Salonia A. Gonadotropin Treatment for the Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Current pharmaceutical design*. 2021;27(24):2775-83.
52. Yesilova Z, Ozata M, Kocar IH, Turan M, Pekel A, Sengul A, et al. The effects of gonadotropin treatment on the immunological features of male patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(1):66-70.
53. Agarwal S, Tu DD, Austin PF, Scheurer ME, Karaviti LP. Testosterone versus hCG in Hypogonadotropic Hypogonadism - Comparing Clinical Effects and Evaluating Current Practice. *Global pediatric health*. 2020;7:2333794x20958980.
54. Bettocchi C, Rinaldi M, Sebastiani F. GnRH in the Treatment of Hypogonadotropic Hypogonadism. *Current pharmaceutical design*. 2021;27(24):2754-6.
55. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-29.
56. Fejes Z, Pásztor N, Karczagi L, Brzózka Á, Király I, Morvay Z, et al. [The role of ultrasonography in the investigation of male infertility]. *Orvosi hetilap*. 2018;159(21):815-22.

57. Bitkin A, Başak Ozbalci A, Aydın M, Keles M, Akgunes E, Atilla MK, et al. Effects of varicocele on testicles: Value of strain elastography: A prospective controlled study. *Andrologia*. 2019;51(1):e13161.
58. Horstman WG, Middleton WD, Melson GL, Siegel BA. Color Doppler US of the scrotum. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 1991;11(6):941-57; discussion 58.
59. Chen Y, Sun T, Niu Y, Wang D, Xiong Z, Li C, et al. Correlations Among Genotype and Outcome in Chinese Male Patients With Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism Under HCG Treatment. *The journal of sexual medicine*. 2020;17(4):645-57.
60. Alperen K, Ayca S, Unal T, Han GK, Sadik G. Testes Parenchymal Shear Wave Elastography Findings in Varicocele. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2022;32(7):855-9.
61. Illiano E, Trama F, Ruffo A, Romeo G, Riccardo F, Crocetto F, et al. Testicular shear wave elastography in oligo-astheno-teratozoospermic individuals: a prospective case-control study. *International urology and nephrology*. 2021;53(9):1773-83.
62. Zhang X, Lv F, Tang J. Shear wave elastography (SWE) is reliable method for testicular spermatogenesis evaluation after torsion. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(5):7089-97.

## 8. EKLER

HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hormon replasman tedavisi alan hipogonadotropik hipogonadizimli olgularda testis elastografisinin testiküler fonksiyon spermatogenez ve cinsiyet hormonlarını öngörmedeki rolü
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/36

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11/04/2022-37	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
		<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 01	Tarih: 11/04/2022					
	<b>KARAR 01-</b> Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Sadık GÖRÜR'ün (Arş.Gör.Dr.Nezih TAMKAÇ'ın uzmanlık tezi) "Hormon replasman tedavisi alan hipogonadotropik hipogonadizimli olgularda testis elastografisinin testiküler fonksiyon spermatogenez ve cinsiyet hormonlarını öngörmedeki rolü" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ				<input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Pr						<input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>

HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hormon replasman tedavisi alan hipogonadotropik hipogonadizimli olgularda testis elastografisinin testiküler fonksiyon spermatogenez ve cinsiyet hormonlarını öngörmedeki rolü
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/36

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR E
	AÇIK ADRESİ:	[Redacted] Antakya HATAY
	TELEFON	[Redacted]
	FAKS	[Redacted]
	E-POSTA	[Redacted]

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Sadık GÖRÜR (Arş.Gör.Dr.Nezih TAMKAÇ'ın uzmanlık tezi)			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	HMKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

*Not: Etik kurul kararının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.*

HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Hormon replasman tedavisi alan hipogonadotropik hipogonadizimli olgularda testis elastografisinin testiküler fonksiyon spermatogenez ve cinsiyet hormonlarını öngörmedeki rolü					
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2022/36					
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓
Gül Ayşe GÜLPINAR	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaf	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓
Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓
Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA	Ruh Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E ✓	H □	E ✓
Dr. Öğr. Üyesi Uğur KOÇAK	Adli Tıp	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KAHRAMAN	Biyofizik	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E □
Dr. Öğr. Üyesi Umut BAKKALOĞLU	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E □

\*:Toplantıda Bulunma

## 9. ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■■■■■ tarihinde ■■■■■■■■■■ doğdum. İlköğretimimi Hatay Kırıkhan'da 2007'de tamamladım. Adana Fen Lisesi'nden 2011'de mezun oldum. Aynı yıl Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım.2017'de tıp fakültesinden mezun oldum. Kasım 2017 de Hatay Kırıkhan Devlet Hastanesinde 7 ay pratisyen hekim olarak çalıştım. Temmuz 2018'de Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde ihtisasa başladım. Temmuz 2023 tarihinde ihtisasımı tamamlayarak uzman doktor oldum.

