



T.C

İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI

**NON - OBSTRÜKTİF AZOSPERMİK HASTALARDA YAPILAN
MİKRO-TESE SONUÇLARININ VE GEBELİK ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SELEN KAHRAMAN

TEZ DANIŞMANLARI

PROF. DR. ERSİ ABACI KALFOĞLU

DR. ÖĞR. ÜYESİ ERKAN ERDEM

İSTANBUL
HAZİRAN 2018

TC
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Klinik Embriyoloji Yüksek lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “**Non - Obstrüktif Azospermik Hastalarda Yapılan Mikro-Tese Sonuçlarının Ve Gebelik Oranlarının Değerlendirilmesi**” isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/06/2018

Jüri Başkanı

Prof. Dr. İmer OKAR

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Prof. Dr. Ersi Abacı KALFOĞLU

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Dr. Öğr. Üy. Erkan ERDEM

İstanbul Bilgi Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri M.Y.O

Doç. Dr. Meriç KARACAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Dr. Öğr. Üy. Gül İpek GÜNDOĞAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Tıp Fakültesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazılmasına kadar olan bütün safhalarında etik dışı bir davranışım olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

SELEN KAHRAMAN

İTHAF

Doğduğum günden beri benden hiç bir zaman maddi manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman onlar için doğru da olsa yanlış da olsa her türlü kararında yanımda olan ve daima da yanımda olacaklarını bildiğim değerli aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca tez danışmanlığımı üstlenerek, değerli bilgilerini ve desteğini benden esirgemeyen, sabır ve anlayışla bana her daim yardımcı olan değerli tez danışmanım **Dr. Öğr. Üyesi Erkan Erdem'e**,

Yüksek lisans eğitimim ve tez süreci boyunca her türlü desteğini esirgemeyen değerli enstitü müdürümüz ve aynı zamanda tez danışmanlarımdan biri olan **Prof. Dr. Ersi Abacı Kalfoğlu'na**,

Yüksek lisans eğitimim sırasında her türlü bilgisini ve tez çalışmam boyunca da desteğini esirgemeyen değerli hocam **Doç. Dr. Meriç Karacan'a**

Doğduğum andan bu yaşıma kadar her zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem **Sebahat Kahraman'a**, babam **Selami Kahraman'a** ve her zaman manevi desteğini benden hiç esirgemeyen en büyük güç kaynağım canım kardeşim **Eren Kahraman'a**,

Bu zorlu süreçte bana göstermiş oldukları anlayış ve destekten dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	ii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Erkek Genital Sistemi.....	4
2.1.1. Testisin Embriyolojisi.....	4
2.1.2. Testisin Anatomisi	5
2.1.3. Testisin Histolojisi.....	7
2. 1.3.1. Spermatojenik Hücreler	8
2. 1.3.2. Spermatogenez Süreci	9
2.1.4. Testisin Fizyolojisi	14
2.2. Erkek İnfertilitesi ve Sebepleri.....	18
2.2.1. Erkek Hipogonadizmi	19

2.2.2.	Klinefelter Sendromu.....	19
2.2.3.	Kriptorşidizm	20
2.2.4.	Varikosel	20
2.2.5.	Germinal Hücre Aplazisi (Sertoli Cell-Only Sendromu)	21
2.2.6.	Erkekte İmmünolojik İnfertilite	21
2.2.7.	Y Kromozomu Delesyonu.....	22
2.2.8.	Diğer Nedenler	22
2.2.9.	İdiopatik İnfertilite	23
2.3.	Erkek Genital Sistem Tedavisi.....	24
2.3.1.	Fizik Muayene.....	24
2.3.2.	Laboratuvar Değerlendirmesi.....	25
2.3.2.1.	Semen Analizi.....	25
2.3.2.2.	Hormonal Testler.....	28
2.4.	Radyolojik Tetkikler.....	30
2.4.1.	Transrektal Ultrasonografi	30
2.4.2.	Skrotal ve Abdominal Ultrasonografi	30
2.4.3.	Vazografi	31
2.5.	Genetik İncelemeler.....	31
2.6.	Yardımcı Üreme Teknikleri	33
2.6.1.	Yapay İnseminasyon	33
2.6.2.	İn vitro Fertilizasyon (IVF) / İnter Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu..	33
2.7.	Azospermik Hastaya Yaklaşım	34
2.8.	Cerrahi Sperm Elde Etme Teknikleri.....	36
2.8.1.	Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA).....	36
2.8.2.	Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA)	36
2.8.3.	Testis Biyopsisi.....	37
2.8.4.	Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA)	38

2.8.5. Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE).....	38
2.8.6. Mikroskopik Testisküler Sperm Ekstraksiyonu (m – TESE).....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR.....	55
8. EKLER	62
9. ÖZGEÇMİŞ	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Testisin anatomisi (18)	6
Şekil 2: Seminifer tübüldeki spermatogenik hücreler ile Sertoli hücreler (24).....	9
Şekil 3: Seminifer tübülün enine kesit görüntüsü (25)	10
Şekil 4: Spermatogenez ve spermiyogenez aşamaları (Her bir hücre tipinde kromozom sayıları gösterilmiştir)(32)	12
Şekil 5: Spermatidin farklılaşması ve spermiyogenez (24).....	14
Şekil 6: Anterior Hipofiz ve Testis.....	17
Şekil 7: M-TESE operasyonundaki insizyonun şematik çizimi ve derin parankimal dokuya ulaşılabilirliğin gösterilmesi (15).	40
Şekil 8: m-TESE işlemi sırasında seçilen seminifer tübüller.....	43
Şekil 9: Hastalarda motil sperm bulunma oranları	47
Şekil 10: Hastalarda İCSİ ile gebelik oranları	48
Şekil 11: İCSİ ile canlı doğum oranları	49

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 sınıflamasına göre semen analizi değerleri (3, 55).....	27
Tablo 2: Farklı tanılarda endokrin test sonuçları (19)	29
Tablo 3: Mikro-TESE ile sperm elde etme oranları (15)	41
Tablo 4: İnfertilite etiyojisi	46
Tablo 5: OA ve NOA Gruplarında Temel Özelliklerin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 6: Sperm bulunamayan NOA'lı hastaların histopatoloji bulguları.....	50

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Santigrat derece
ABP	Androjen-Bağlayıcı Protein
AMH	Anti müllerian Hormon
ASA	Anti Sperm Antikorları
AZF	Azospermik Faktör
cm	Santimetre
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
DHT	Dihidrotestosteron
dk	Dakika
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
gr	Gram
hCG	İnsan Koriyonik Gonadotropin
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
İH	İleri hareketli
İVF	İn Vitro Fertilizasyon
KS	Klinefelter Sendromu
LH	Luteinizan Hormon
LP	Lamina Propria
m	metre

MAR	Karma antiglobulin reaksiyonu
mL	Mililitre
MT	Mediastinum testis
mM	Milimetre
MESA	Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu
m – TESE	Mikroskopik Testisküler Sperm Ekstraksiyonu
nM	Nanometre
NOA	Non-Obstrüktif azospermi
OA	Obstrüktif azospermi
PESA	Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu
pg	Piko gram
pm	Pikometre
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RT	Rete Testis
SCOS	Sertoli Cell Only Syndrome
SE	Seminifer Epitel
SRY	Sex Determining Region on Y (Testis Belirleyici Gen)
ST	Seminifer Tübül
TA	Tunika albuginea
TESA	Testiküler Sperm Aspirasyonu
TSH	Tirotropin Uyarıcı Hormon
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YH	Yerinde hareketli

ÖZET

Selen Kahraman, Non - Obstrüktif Azospermik Hastalarda Yapılan Mikro – TESE Sonuçlarının Ve Gebelik Oranlarının Değerlendirilmesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.

Amaç: Bu çalışmada azospermik hastalarda m-TESE ile sperm bulma oranları, motil sperm bulunan OA ve NOA hastalarda ise İCSİ sonuçları ve sperm bulunamayan hastalarda ise testiküler patolojiler incelenmiştir.

Gereç ve yöntem: Ocak 2005-Nisan 2017 tarihleri arasında OTA-Jinemed Hastanesi İVF ünitesinde m-TESE yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Kayıtlarına ulaşılan, düzenli takipleri yapılmış ve m-TESE yapılan 342 azospermik hasta (117 OA ve 225 NOA olgusu) çalışmaya dahil edildi. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde IBM Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics; Armonk, NY, ABD) Statistics Software 22 programı kullanılmıştır.

Bulgular: OA hastalarının serum FSH değerleri $11,7\pm 3,7$ mIU/mL ve testis hacimleri $12,5\pm 2,6$ mL, NOA hastalarının serum FSH değerleri $13,7\pm 5,4$ mIU/mL ve testis hacimleri $9,8\pm 3,4$ mL olarak ölçüldü. m-TESE işleminde OA hastalarının tamamında ve NOA hastalarının %52,4'ünde (118/225) motil sperm bulundu. Motil sperm bulunarak İCSİ uygulanan çiftlerde OA grubunda klinik gebelik oranı %29,9 (35/117) ve canlı doğum oranı %25,6 (30/117); NOA grubunda klinik gebelik oranı %27,1 (32/118) ve canlı doğum oranı %23,7 (27/118) saptandı. NOA grubunda m-TESE yapıp sperm bulunamayan 107 hastada histopatolojik değerlendirme yapılmış; 59 olguda germ hücre aplazisi (sertoli-cell only), 42 olguda maturasyon arresti, 6 olguda hipospermatogenez tespit edildi.

Sonuç: Azospermik hastalarda m-TESE ile motil sperm bulunması durumunda İCSİ uygulaması ile yaklaşık 4 çiftin 1'inde canlı doğumla sonuçlanan gebelik elde edilebilmektedir. m-TESE'de bulunan spermle yapılan İVF-İCSİ uygulamaları sonrası OA ve NOA olgularında canlı doğum oranları arasında fark tespit edilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Azospermi; histopatoloji; infertilite; m-TESE; gebelik.

ABSTRACT

Selen Kahraman, Evaluation of Made Micro-TESE Outcomes and Pregnancy Rates in Non-Obstructive Azoospermic Patients, Institute of Health Sciences, 2018.

Objective: In this study, we examined the sperm retrieval rates with m-TESE in azoospermic patients, the results of ICSI in OA and NOA patients with sperm and the underlying testicular pathologies in patients without sperm.

Material and methods: Patients who underwent m-TESE at IVF unit of OTA-Jinemed Hospital between January 2005 and April 2017 were retrospectively reviewed. A total of 342 azoospermic patients (117 OA and 225 NOA cases) with regular follow-up were included in the study. In these cases, sperm retrieval and clinical pregnancy rates after ICSI were compared. IBM Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics; Armonk, NY, ABD) Statistics Software 22 was used to evaluate the obtained data.

Result: OA patients had a mean serum FSH level of 11.7 ± 3.7 mIU/mL and mean testicular volume of 12.5 ± 2.6 mL, NOA patients had a mean serum FSH level of 13.7 ± 5.4 mIU/mL and mean testicular volume of 9.8 ± 3.4 mL. In the m-TESE procedure, motile sperm was found in all of the OA patients and in 52.4% (118/225) of the NOA patients. Clinical pregnancy rate in the OA group was 29.9% (35/117) and live birth rate was 25.6% (30/117). In the NOA group, the clinical pregnancy rate was 27.1% (32/118) and the live birth rate was 23.7% (27/118). Histopathologic evaluation was made in 107 cases in the NOA group with no testicular sperm, revealing that 59 cases with germ-cell aplasia (sertoli-cell only syndrome), 42 cases with maturation arrest, and 6 cases with hypospermatogenesis.

Conclusion: If motile sperm is retrieved with m-TESE application in azoospermic patients, pregnancy resulting in one live birth in about 4 couples who undergo ICSI application can be achieved. In the presence of motile sperm, live birth rates are similar between OA and NOA cases.

Keywords: Azoospermia; histopathology; infertility; m-TESE; pregnancy.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya çapında yaklaşık 186 milyon insanın infertilite problemi yaşadığı tahmin edilmektedir. Çocuk sahibi olamayan bu bireylerin % 50 sinde, infertilite sebebinin erkek faktöründen kaynaklandığı bildirilmiştir. Tüm bu bilgiler ele alındığında, infertilite sorunu, her sekiz çiftten birinde izlenirken, % 60 oranında erkek kaynaklı faktör ya tek başına ya da dolaylı olarak etki eder (1,2).

Sperm hücresinin oluşmasına ve kalitesine etki eden herhangi bir dış müdahale, erkek bireylerin üreme sağlığı üzerine potansiyel olarak zarar verir. Varikosel, genital sistem obstrüksiyonu, inmemiş testis, sebebi bilinmeyen idiopatik infertilite, gonadotoksik etmenler, genetik, immünolojik, hormonal ve sistemik hastalıklar erkek infertilitesinin başlıca nedenleri arasındadır (3). Erkek bireylerde ortaya çıkan infertilite problemlerinin etiolojisinde ise; düşük sperm üretimi (oligospermi), yetersiz sperm motilitesi (astenospermi), anormal sperm morfolojisi (teratozoospermi), bunların bir kombinasyonu olan oligoastenoteratozoospermi ve semen sıvısında sperm hücresinin bulunmaması (azospermi) gibi sebepler sıralanmaktadır (4).

Azoospermi, ejakulatta hiç sperm bulunmaması anlamına gelmektedir ve azospermik semen örnekleri, yetişkin erkek nüfusunda en fazla % 2, infertil problemi olan erkek bireylerde ise % 10- 20 oranında bulunmakta olup (5), bu bireylerin 2/3'ünde erkek infertilitesinin en şiddetli problemi olarak tanımlanan, spermatojenik yetersizlik bulunmaktadır. Bahsi geçen durum, tedavi edilemeyen testiküler bozukluk ile ilişkilidir. Sperm üretimindeki sorunlar ve kanallardaki tıkanıklıklar nedeniyle, ejakülatta hiç sperm olmasa da, sperm elde etme teknikleri ile azospermik bireylerin çocuk sahibi olabilme problemleri

çözölebilmektedir (6,7). Nonobströktif azospermi (NOA), testislerde matür sperm minimal olması ya da hiç üretilememesi nedeniyle ejakulatta sperm yokluğu olarak tanımlanmaktadır. Obströktif azospermide (OA) ise testiköler sperm üretimi olurken, ejakölatör kanallarda obströksiyon vardır. NOA olgularında sperm elde edebilmek için konvansiyonel testiköler sperm ekstraksiyonu (TESE) veya mikroskobik sperm ekstraksiyonu (m-TESE) yöntemleri kullanılmaktadır (8). TESE uygulamasından önce, sperm bulunup bulunamayacağı veya spermatogenezin gerçekteştiği tüböllerin nerelerde lokalize olduğunun tahmin edilmesi imkansız olduğundan, testis biyopsileri alınır ve incelenir (7). TESE işlemleri ile alınan biyopsilerin incelenmesi sonucu; maturasyon arresti (primer ya da sekonder), germ hücre aplazisi (SCOS), hipospermatogenez, tüböler skleroz ve normal spermatogenez bulguları elde edilmektedir (9). TESE ya da m-TESE uygulaması sonrasında işlem sonucunda elde edilen sperm intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (İCSİ) yöntemiyle sağlıklı gebelik elde etmede kullanılabilir. İCSİ, Palermo tarafından 1992 yılında uygulanmış ve ilk gebelik gerçekteşmiştir (8).

Yapılan araştırmalar sonucunda konvansiyonel yöntem ile yapılan TESE operasyonlarında alınan biyopsi sayısının artması sperm bulma ihtimalinin arttığını göstermektedir (10). Ancak fazla sayıda doku alınmasının dezavantajları arasında intratestiköler hematoma, enfeksiyon ve kistik fibrozis riskini arttırabilmesi ayrıca serum testosteron seviyesinde düşme bulunmaktadır (11,12). m- TESE ilk defa 1998 yılında Schlegel tarafından tanımlanmıştır (13). Günümüzde sperm bulma oranının yüksek olması ve komplikasyon oranının düşük olması sebebi ile azospermik hastalarda en çok tercih edilen sperm elde yöntemi ise m-TESE'dir.

Bu tez çalışmasında infertilite nedeniyle başvuran hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Azospermide (obströktif ve non – obströktif)

bağlı infertilite nedeniyle OTA – Jinemed Hastanesi IVF kliniğine başvuran hastalara mikro TESE işlemi uygulanmıştır. Bu hastalarda sperm bulma oranlarının, İCSİ sonrasında klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının ve ayrıca sperm bulunmayan hastalarda ise infertilitenin sebebi olarak altta yatan primer testiküler patolojilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erkek Genital Sistemi

2.1.1. Testisin Embriyolojisi

Embriyoda, genetik olarak programlanma, hormonal düzenlenme, enzimatik reaksiyonlar, hücresele seviyelerde farklılaşma ve dokuların organizasyonu gibi kompleks süreçlerde iç ve dış genital organlar şekillenir (1-3). Cinsiyet gelişiminde, döllenme sırasında oositden kaynaklanan X kromozomu ile spermde bulunan X ya da Y kromozomu önemli rol oynamaktadırlar (4-6). Bununla birlikte, cinsiyetin fertilizasyonda belirlenmesine rağmen, embriyonun dışı ya da erkek morfolojik özellikleri embriyonel dönemin (farklılaşmamış dönem) 7. haftasına kadar gelişmez (7, 9, 14). Gonadal gelişimin başlaması ilk olarak embriyonik siklusun 5. haftasında oluşur ve mezotelde bir yoğunlaşma görülür. Altında yer alan mezenşimin çoğalması ile gonadal kabartı oluşur. Bu sırada yolk kesesinin arka duvarında bulunan ve epiblasttan köken alan primordiyal germ hücreleri, oluşan genital kabartının içine göç ederler (15). Bu hücrelerin, gonadların testis ya da overe diferansiye olmasında indükleyici etkileri bulunmaktadır. Gonadal sırtta yer alan primordiyal germ hücreleri 6. haftada gonadal kordonların içine dahil olurlar. Bu aşamadan itibaren testis belirleyici faktör (TBF) için esas olan cinsiyet belirleyici faktör (SRY) geni testiküler farklılaşmada rol oynar. Bu faktörün etkisi ile gonadal kordonların stimülasyonu ve dallanmaları gerçekleşerek rete testis ile seminiferöz tübüller oluşur. Bu oluşumlardan sonra kalın bir fibröz kapsül olan ve testisin gelişiminde oldukça karakteristik olan tunika albuginea farklılaşır. Embriyonik gelişimde, 8. haftadan itibaren fetal testislerin interstisyel (Leydig) hücreleri tarafından testosteron hormonu salgılanırken, destek (Sertoli) hücrelerince de anti mülleriyen hormon (AMH) salgılanır ve bu hormonun etkisi ile tuba uterina ve uterusun farklılaşması da baskılanmış olur (14, 16).

Testis Deskenti: Fetal testisin, toraks ve pelvis arasındaki abdomenden inguinal kanallar aracılığı ile skrotuma inmesi durumudur. Bu kanallardan testisin inişi 28. haftada başlar ve yaklaşık 2-3 gün sürer. 32. haftada ise processus vaginalis ve peritonun arka tarafından geçerek skrotuma ulaşır. Testiküler inişte, karın boşluğunda yer alan organların büyümesi ile oluşan intraabdominal basınç ve üretilen androjenlerin rol oynadığı bilinmektedir (9, 17).

2.1.2. Testisin Anatomisi

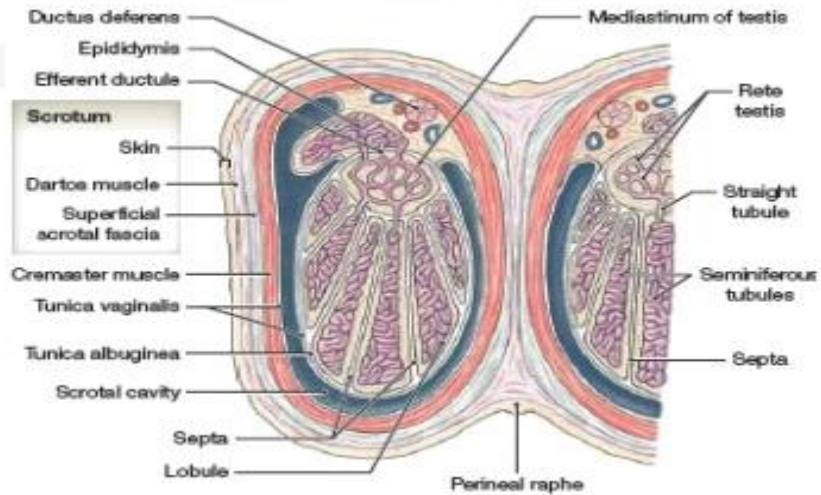
Erkek bireylerde bir çift ve sperm üretildiği oval şekilli testis, penis kökünde abdominal kavitenin alt ve dış kısmında asılı olan yüzeysel fasya ve derinin kesesi olan skrotumda yer almaktadır. Skrotum seyrek tüylerle kaplıdır. Orta hatta yer alan bir septum, her bir testis için bölme sağlayarak, skrotumu sağ ve sol ikiye böler. Optimal vücut sıcaklığı olan 37°C'de sperm üretimi olamayacağından dolayı, skrotumun süperfisyal pozisyonu önemli bir adaptasyondur ve testisler için yaklaşık 3°C daha soğuk bir ortam sağlar. Her bir testis ortalama 2,5 cm genişlikte, 4 cm uzunlukta ve 10 - 15 gr ağırlığındadır. Skrotum içinde, her testis tunika vaginalis adı verilen seröz kese ile kısmen çevrelenmiştir. Bu kese, skrotum içine inen testisin önünde yer alan karın periton boşluğunun, dışa doğru cepleşmesi olarak gelişir. Tunika vaginalis; yüzeysel parietal tabaka, seröz sıvı (periton boşluğunun bir kalıntısı) içeren bir ara kavite ve testis yüzeyini saran derin bir visseral tabakadan oluşur. Tunika vaginalisin sadece derin visseral tabakası, fibröz testiküler kapsül olan tunika albugineaaya uzanır.

Tunika albuginea'nın septal uzantıları, testisi, lobul adı verilen yılanbaşı şeklinde 250-300 bölüme ayırmak için içeriye doğru yönelirler. Posterior olarak her bir lobülün seminifer tübülleri, Rete testise sperm taşıyan düz tübülleri oluşturmak için birleşirler. Rete testis, testisin arka kısmında yoğun

bağ dokusu bölgesi olan mediastinum testisde yer almaktadır. Sperm rete testisten, eferent kanallar boyunca testisten ayrılır ve bu eferent kanallar, testisin arka dış yüzeyini çevreleyen epididimise girerler (Şekil 1).

Testislerin, abdomenin üstündeki aorttan dallanan uzun testiküler arterlerden kendi arteriyel kanlanmaları sağlanır. Testiküler venler, arka karın duvarında testis arterlerine paraleldirler ve pampiniform pleksus olarak adlandırılan skrotumda venöz ağdan meydana gelirler. Testiküler arterleri çevreleyen bu pleksusun venleri arteriyel kandan ısıyı absorbe ederek testise girmeden önce soğumasını gerçekleştirirler, böylece testisin daha düşük ısıda kalması sağlanır.

Testisler otonom sinir sisteminin her iki bölümü tarafından innerve edilir. Testisler kuvvetli bir şekilde darbe aldığıında, çok fazla sayıda visceral duyu sinirleri ağrı ve bulantıya neden olan sinyalleri iletir. Bu testisin damarları ve sinirleri arka karın duvarında yaklaşık L2 seviyesinden testise uzanmaktadır (18, 19).



Şekil 1: Testisin anatomisi (18)

2.1.3. Testisin Histolojisi

Testisler primer erkek seksüel organlar olup, spermin üretimi için bileşik tübüler ekzokrin bez ve erkek cinsiyet hormonu testosteronun üretimi için ise endokrin bez olarak yapılanmışlardır. Her bir testis aşağıdaki yapılar ile karakterizedir:

Sıkı bağ dokunun kalın bir kapsülünü içeren Stroma, testisin posteriyöründe konik bir kalınlaşma oluşturan Tunika albuginea (TA) ve Mediastinum testis (MT).

Tunika albugineadan çok ince gevşek bağ doku olan ve mediastinum testise doğru yaklaşan Septula testis oluşur. Septa, testis parankimasını yaklaşık 250-370 adet lobüle böler ve her lobülün uç kısmı da, kan ve lenf damarları ile sinir liflerinin girip ayrıldığı yer olan mediastinum testise doğru yönelmektedir. Parankim, 500-1000 adet sarmal şekilli seminifer tübüller (ST) içerir. ST'lerin başlangıç ve bitiş yerleri mediastinum testisteki rete testise (RT) açılırlar. Her bir lobçuk, toplam uzunluğu 250-300 m. ulaşan ve her biri 30 - 70 cm uzunluğunda olan 2 ya da 3 seminifer tübül içerir. ST'ler spermatogenez ile spermin üretilmesinden sorumlu olan tübüllerdir. (20)

Seminifer tübüller arasında yer alan ve testosteron hormonu salgılayan Leydig interstisyel hücreler de testis parankimasının parçasıdır ve testis hacminin yaklaşık % 3'ünü oluştururlar.

Büyük ovoid ya da poligonal şekilli ve asidofil hücreler olan Leydig (İnterstisyel) hücreleri, tipik lipid damlacıkları içerirler. Golgi aygıtları iyi gelişmiştir ve çok sayıda mitokondriye sahiptirler. Ayrıca bu hücreler,

fonksiyonları tam olarak açıklanamayan, çubuk biçimli Reinke kristalleri bulundurlar (21)

Seminifer tübüller 60- 80 µm kalınlıkta seminifer epitel (SE) ile kaplı ve bazal lamina tarafından çevrenmiştir. Bunu peritubuler miyofibroblastların bir ya da birkaç katmanından oluşan ince bir lamina propria (LP) izler. Sinir impulslarından bağımsız miyofibroblastların ritmik kasılmaları, hareketsiz spermleri rete testise doğru iletir. Seminifer epitel seminifer tübülleri kaplayan son derece özelleşmiş karmaşık bir epiteldir ve spermatojenik hücreler ile sertoli destek hücrelerini içerir (22).

Spermatojenik (germ) hücreler, mayoz bölünme ve maturasyonu da içeren gelişimin birkaç döngüsünden geçerler ve sadece spermatojenik kök hücreler olan spermatogonyumlar ve sertoli hücreleri bazal membranda yerleşmişlerdir. Sertoli hücreleri birbirlerine sıkı bağlantılarla (tight junctions) bağlı olup, kan-testis bariyerinin oluşumunda önemli rol oynarlar. Kan-testis bariyerinin varlığı, sperme spesifik antikor oluşumunu önleyerek germ hücrelerini otoimmün reaksiyondan korunmalarını sağlar (20).

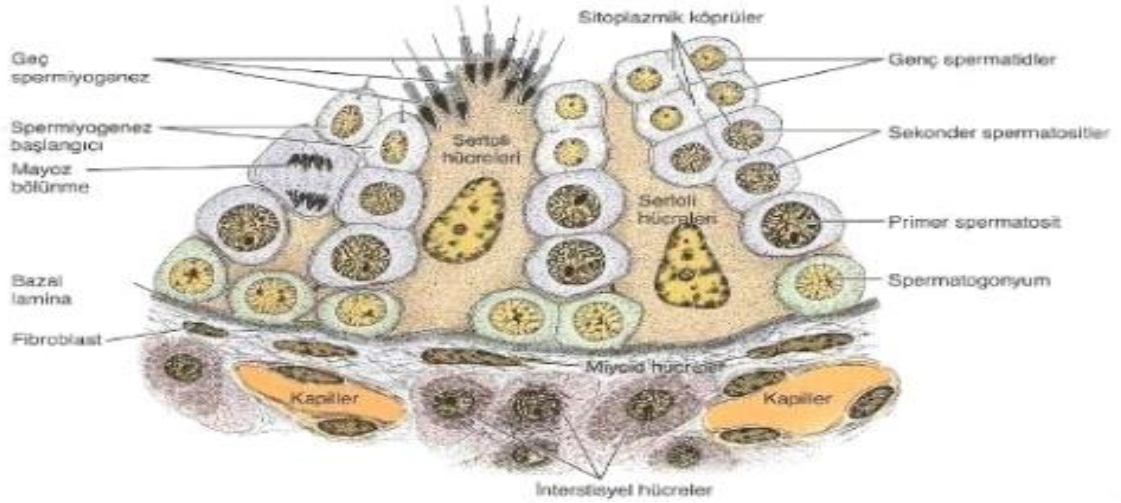
Sertoli hücrelerinin ayrıca;

- Androjen-bağlayıcı proteininin (ABP) salgılanması,
- Seminifer epitelden olgun spermlerin salınması,
- Embriyonun gelişimine katkı sağlamak amacıyla Anti Müllerian hormonun (AMH) salgılanması,
- Hücresel iskeleti sayesinde spermatojenik hücrelerin desteklenmesi ve beslenmesi,
- Spermijenezin son evresinde artık cisimciklerin fagositoz ile ortadan kaldırılması,

- Spermiasyon sürecinde düzenleyici olması gibi önemli görevleri de bulunmaktadır (23).

2.1.3.1. Spermatojenik Hücreler (Germ Hücreleri)

Germ Hücreleri, bazal membran ile seminifer tübülün lümeni arasında 4 ila 8 tabaka halinde yerleşmişlerdir. Spermatogonyum hücrelerinden spermier oluşana kadar görülen hücre çeşitleridir. Embriyonik dönemde oluşan primordiyal germ hücreleri puberteye doğru spermatogonyumlara dönüşürler ve seminifer tübüllerin lümenleri açık hale gelir. Tip A ve Tip B spermatogonyumlar olarak iki hücre tipine ayrılırlar (Şekil 2) (24).

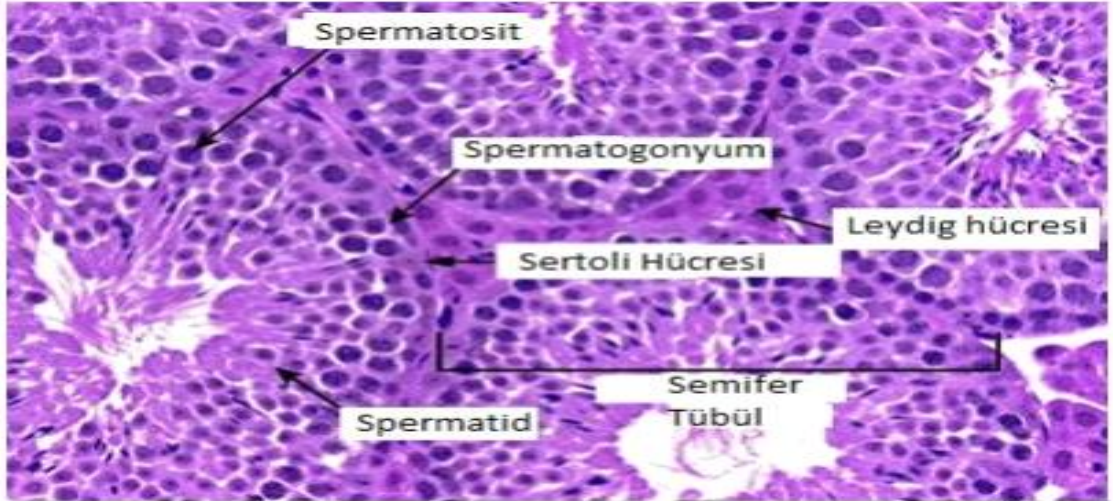


Şekil 2: Seminifer tübüldeki spermatojenik hücreler ile Sertoli hücreler (24)

2.1.3.2. Spermatogenez Süreci

Mitoz bölünmeler ile oval çekirdeğe sahip Tip A spermatogonyumlar sürekli bölünürler. Tip A spermatogonyumun açık ve koyu olan 2 alt tipi mevcuttur: Açık Tip A, Koyu Tip A'dan oluşabilen, nükleusu soluk boyanan, nükleolusu belirgin şekilde izlenen hücrelerdir. Koyu Tip A

spermatogonyumlar ise oval heterokromatik çekirdeğe sahip depo hücrelerdir. Mitoz bölünmeler sonucunda açık A tipi spermatogonyumlardan A1, A2, A3, A4 hücreleri oluşur. Açık A tipi spermatogonyumlardan sonra B tipi spermatogonyum farklılaşır. Tip B hücreleri, kondanse bir kromatine sahip olup, yuvarlak bir nükleolus içerirler. Spermatogonyumlar, ST duvarını kaplayan seminifer epitelin bazalinde yerleşen ve bazal membrana direkt temas halinde olan hücrelerdir. Tip B spermatogonyumlar öncül (progenitor) hücrelerdir ve mitoz bölünme ile en büyük germ hücreleri olan Primer spermatozoidlere ($2n$, 46) dönüşürler. Bu büyük germ hücreleri tübül duvarının daha orta kısımlarına göçleri sırasında kendi DNA larını eşlerler ve kromozom içerikleri $4n$ olur. Burada 1. mayoz bölünmenin profaz safhası başlar ve 20-22 gün boyunca sürer. Bu sırada 2 tane sekonder spermatozoid ($2n$, 23) oluşur (25, 26).



Şekil 3: Seminifer tübülün enine kesit görüntüsü (25)

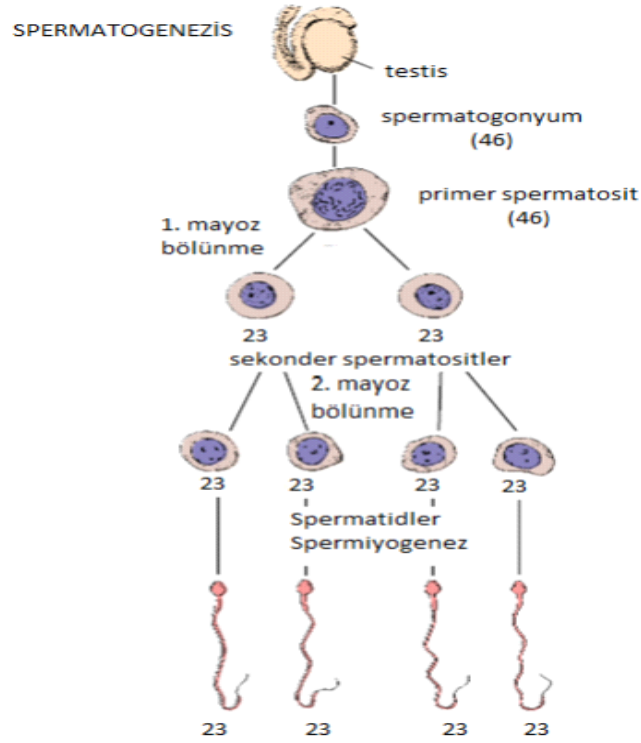
İnsan vücudunda, aktif cinsel hayat boyunca devam eden, oldukça uzun ve kompleks hücresel süreçlerden birisi olan spermatogenez, seminifer tübüllerde gerçekleşen spermatogonyumlardan matür spermin üretilmesidir.

İnsanlarda bu süreç yaklaşık 64 gün iken, matür sperm hücrelerinin ejakülatta izlenmesi 74 gündür. Ergenlik döneminin öncesinde germinal epitelin büyük bir kısmını Sertoli hücreleri oluştururken, ergenlikten hemen önce hipofiz bezinden sekrete edilen gonadotropinlerin uyarısıyla spermatogonyumların gelişimi başlar. Yetişkin bir bireyde spermatogonyum hücrelerinin Sertoli hücrelerine oranı 13:1 dir (27-29).

Spermatogenez süreci; Spermatositogenez (spermatogonial), Spermatozoid (mayoz) ve Spermatozoid (spermiyogenez) fazları ile açıklanabilir. Spermatositogenez (Spermatogonial) Faz: Seminifer tübülün bazal membranı üzerinde yerleşmiş olan spermatogonyumlar, yaklaşık 12 mm çapındaki diploid germ (üreme) hücreleridir ve ergenlik dönemine kadar hücresel bölünme geçirmezler. Pubertede spermatositogenez fazı, spermatogonyumların mitoz bölünmesi ile başlar ve oluşan Tip B spermatogonyumlardan primer spermatozoidler oluşur (30,31).

Spermatozoid (Mayoz) Fazı: Primer spermatozoidlerin oluşumunun ardından (preleptoten safhasında) bu hücreler adlüminal kompartımana doğru hareket ederler. Mayoz bölünmeye girmeden önce primer spermatozoidler DNA materyallerini iki katına çıkarırlar ve böylece diploid kromozumlu DNA (4C) içerirler. Oluşan bu hücreler mayoz bölünmeye girerler ve birinci mayoz bölünmenin ardından sekonder spermatozoid olarak isimlendirilen, 22+X veya 22+Y şeklinde kromozom sayısına ve 2C DNA miktarına sahip olan küçük hücreler meydana gelir. Mayoz 2'ye (eşitleme bölünmesi) girmeden önce interfaz ve belirli bir DNA sentez aşamaları bulunmaz. İkinci mayoz bölünme ile her bir sekonder spermatozoidten, yaklaşık çapları 9 pm olan, haploid kromozoma ve 1C DNA miktarına sahip 4 adet spermatozoid olarak adlandırılan hücreler oluşur.

Spermatid (Spermiyogenez) Fazı: Tek bir spermatogonyumdan oluşan spermatidler, hücreler arası bağlantılarla birbirlerine bağlıdırlar. Oluşan spermatidler tekrar bir bölünme döngüsüne girmeyerek spermiyogenez adı verilen farklılaşma sürecine girerler. Spermiyogenez süreci, lümene doğru ilerleyen spermatidlerden olgun spermiumların oluşumudur ve insanlarda yaklaşık 16-22 gün kadar sürer. Oldukça yoğun transformasyon olaylarının gerçekleştiği bu süreçte, spermatidlerin çekirdeklerinin yoğunlaşma ve uzaması, akrozom oluşumu, kamçı (flagellum) gelişmesi, mitokondriyal organizasyon ve oluşan sitoplazmik artıkların elimine edilmesi gerçekleşir. Erkek bir bireyde sperm üretimi pubertede başlar ve yaşam boyu devam eder. Fakat oluşan bu spermiumların motilite ve fertilize etme yetenekleri yoktur (Şekil 4) (9, 20, 32,33)



Şekil 4: Spermatogenez ve spermiyogenez aşamaları (Her bir hücre tipinde kromozom sayıları gösterilmiştir)(32)

Spermiyogenez aşamasında birtakım evreler bulunmaktadır;

Golgi Evresi: Akrozomun öncülleri olarak bilinen ve Golgi aparatından küçük salgı granülleri meydana gelir. Sonrasında birleşerek büyük bir granül oluştururlar. Membranla çevrili olan ve çekirdek zarını örten bu büyük granüle akrozom vezikülü denir. Akrozoma, içerisinde yer alan akrozom enzimlerinden dolayı(hiyaluronidaz, nöraminidaz, asit-fosfataz, proteaz, asit-peptidaz, akrozin), özel tip lizozom da denmektedir.

Sentriyollerin yer değiştirmesi ve kuyruk oluşumu: Çekirdeğin ön kutbundaki değişikliklerin yanı sıra, arka kutbunda da sentriyoller oluşur. Nükleusa yakın şekilde yerleşmiş olan proksimal sentriyolden filum aksiyale gelişir. Kuyruğun uzaması boyunca bir kılıf oluşur ve bu kılıf distal sentriyolden başlar ve kuyruk boyunca devam eder.

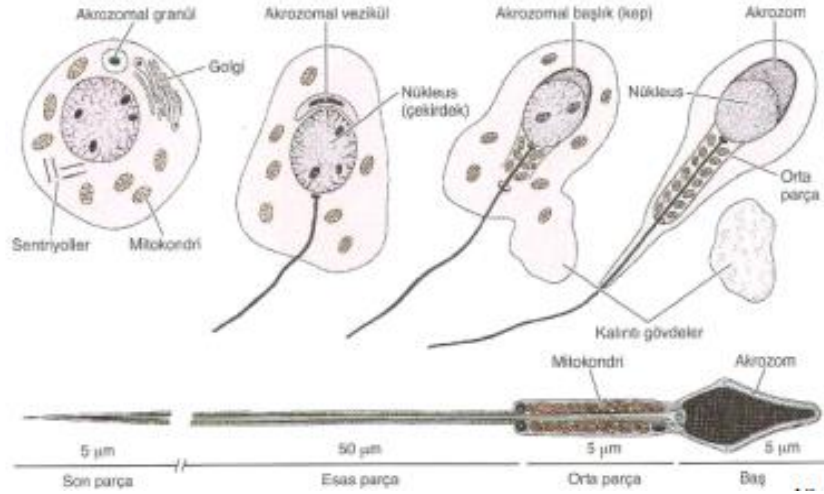
Sitoplazmik kayıp: Farklılaşma devam ederken, bir kısım sitoplazma kuyruğu kuşatır. Geri kalanı ise boğumlanma şeklinde oluşumlarla ayrılır ve ayrılan bu yapılar Sertoli hücrelerince elimine edilirler.

Mitokondri organellerinin göçü: Mitokondriler, kuyruktaki proksimal sentriyol ile distal sentriyol arasında spiral şekilde lokalize olurlar ve kuyruğun bu ilk bölümü mitokondriyal bir kılıf ile sarılmış olur. Spermin hareketi kuyruk kısmında yer alan bu organellerin sağlamış olduğu enerji sayesinde gerçekleşir.

Çekirdekteki değişimler: Kromatinin yoğunlaşması ile çekirdek çapında küçülme meydana gelir ve çekirdek akrozom ile beraber spermin baş kısmını oluşturur. Nükleer yoğunlaşma, somatik hücrelerde bulunan histonların

(H1, H2A, H2B, H4) protaminlerle yer değiştirmesi sonucu gerçekleşir. Bu esnada oluşan spermier morfolojik açıdan olgun ama fonksiyonel açıdan hareketsiz ve oositi fertilize etme kabiliyetinde değildirler (34,35).

Spermiyogenez sureci ile oluşan yaklaşık 55 pm uzunluğunda olan olgun bir sperm hücresi, en dıştan hücre zarı ile çevrili **baş**, kuyruk orta parçası ile baş kısmını birbirine bağlayan kısa bölüm olan **boyun**, spiral lokalize olan mitokondriilerin bulunduğu **orta parça** ile esas ve son parçaları içeren **kuyruk** olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır (şekil 5) (24).



şekil 5: Spermatidin farklılaşması ve spermiyogenez (24)

2.1.4. Testisin Fizyolojisi

2.1.4.1. Testis Fonksiyonunda Hormonal Kontrol

Üremenin merkezi bir düzenleyicisi olan Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH), anterior hipotalamus boyunca diffuz olarak lokalize olan çok az

sayıda nöronda bulunur. Aksonlardan gelen GnRH kapillerlere girer ve ön hipofiz hücrelerine, hipotalamik portal kanda taşınır. GnRH, yapısında 9 aminoasit bulunan C- terminali amit bağlı bir dekapeptittir. GnRH'nin hipotalamik portal kandaki ortalama konsantrasyonu 20 pg/mL (0.002 nM) dir (36).

GnRH, ön hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 6-10'nu oluşturan gonadotrop hücreler, gonadotropik hormonların (Luteinizan hormon (LH) ve folikül stimüle eden hormon (FSH)) aktive olmasını sağlarlar ve böylece hem kısa hem de uzun süreli mekanizmalar yoluyla testosteron üretimi ve spermatogenez uyarılır. Gonadotrop hücreler, küçük/yuvarlak veya daha büyük/ovoid yapılı olabildiklerinden dolayı morfolojik kriterlere göre tespit edilmeleri zor olan hücrelerdir. Bu yüzden gonadotropolar, özel antikorlar kullanılarak immünohistokimyasal analizlerle belirlenebilirler. GnRH, hipofize ulaştıktan sonra gonadotrop hücreleri için spesifik olan hücre yüzeyi G proteine bağlı reseptörle (GnRH-R) birleşerek aktive eder (37).

LH ve FSH, tirotropin uyarıcı hormon (TSH) ve insan koriyonik gonadotropinini de (hCG) içeren, glikoprotein hormon ailesinin üyeleridir. GnRH'nin etkisiyle ön hipofizden sekrete edilen bu gonadotropinler, testis dokusunda yer alan ve testosteron ile az miktarda östrojen üreten Leydig ve Sertoli hücreleri üzerine etki ederler (38).

LH'nin etkisi ile interstisyel Leydig hücrelerince salgılanan testosteron hormonu, diğer androjenlere (dihidrotestosteron (DHT), androstenedion) oranla daha fazla salgılanması gerçekleştiğinden en önemli testis hormonu olarak kabul edilir. Fakat bazı hedef organlarda (prostat bezi) 5 alfa-redüktaz enzimi ile testosteronun DHT'a dönüşümü bilinmektedir. Testosteron ve dihidrotestosteron gibi androjenlerin hepsi steroid yapıdaki bileşikler olup testosteron, dehidrojenaz bağımlı enzimatik reaksiyonlar ve

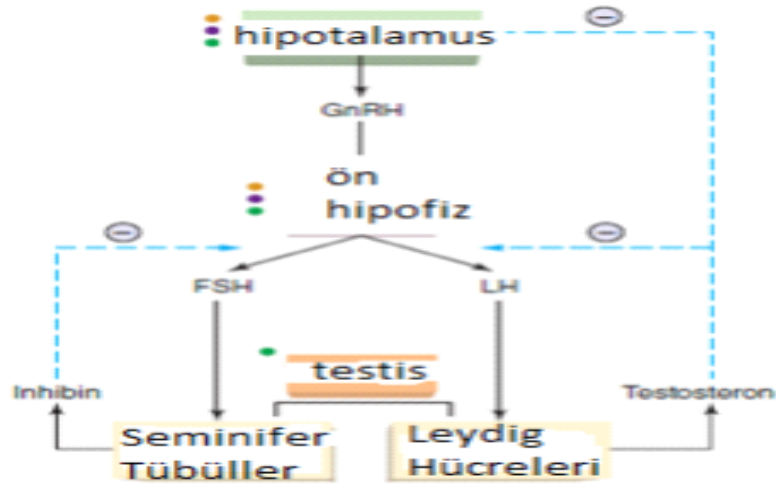
sitokrom P450 aracılığı ile kolesterolden sentezlenmektedir. Testislerden salgılanan testosteron, afinitesinin düşük olduğu albümine zayıf bağlarla bağlanır veya daha yüksek ilgi ile seks hormonu bağlayan globüline bağlanarak, dolaşımında yaklaşık 30-60 dk kalır. Testosteronun inaktive edilmesi ise karaciğerde meydana gelir. Testosteronun birincil ve ikincil erkek cinsiyet karakterlerinin oluşumunda etkileri vardır ve bilinen başlıca fonksiyonları şunlardır:

- Vücut kıllarının dağılımına etki eder.
- Kellik oluşumunda etkisi vardır.
- Ses üzerine etkilidir.
- Deri kalınlığının artması ve sivilce oluşumunda rol oynar.
- Protein oluşumunda ve kas gelişiminin artmasında önemlidir.
- Kemiklerin büyümesi ve Ca^{+2} 'un depolanmasını arttıran faktörlerdendir.
- Bazal metabolizma ve eritrositlerin artmasında etkindir.
- Elektrolit ve su dengesi üzerine, böbrek tübüllerinde sodyumun geri emilimine az da olsa etki eder (37, 38).

Diğer yandan FSH reseptörleri, seminifer tübüllerde lokalize olan Sertoli hücrelerinin yüzeyinde bulunurlar ve adenilil siklaz- cAMP ikinci haberci sistemi ile fonksiyonel olurlar. FSH, reseptörlere bağlandığında, seminifer tübül içine Leydig hücrelerinden gelen testosteron hormonu ile birlikte hücre büyümesi ve çeşitli spermatojenik etkenlerin salınmasına yol açar. Sertoli hücreleri, tübül ABP testosteron ile birlikte sekrete eder ve spermatogenez sürecinde testosteron hormonunun seviyesi bu protein ile devam ettirilir. Yine sağlıklı erkek bireylerde testosterondan östradiyol alınımı gerçekleşir. Bu süreçte aromataz enziminin katalizör etkisi ile FSH tarafından artırılmaktadır. Östradiyol, Leydig hücrelerinin nükleusunda protein sentezinde regülatör olarak görev alır. Testosteron ayrıca Sertoli hücrelerinden inhibinin salınmasını da stimüle eder ve

bu hormonun ön hipofizdeki FSH salgılanmasında negatif feed back etkisiyle baskılama özelliğine sahiptir. Bu baskılama seminifer tübüllerde spermatogenezin çok hızlı bir şekilde artması ile korelidir (38).

Steroidlerin geri bildirimini ise GnRH'ın upregüle edilmesiyle, gonadotropinlerin sekresyonu gerçekleşse de fizyolojik seviyelerde sürdürülmeleri testiküler negatif geri besleme mekanizmalarıyla gerçekleşir. LH'nin etkisiyle sekresyonu yapılan testosteron hormonu, ön hipofizden LH'nin baskılanmasını, hipotalamustaki GnRH'ın salgılanmasını azaltarak gerçekleştirir. Bu durum daha sonra LH ve FSH salgısının azalmasına ve böylece de LH azalmasına bağlı testosteron seviyesinde de azalma başlar. Testosteron hormonunun negatif geri bildirim etkisi ile azalması hormon düzeyinin normale getirilmesi ile sonuçlanır. Bu sürecin tam tersi olarak ise testosteron seviyesinin çok fazla azalması, hipotalamustan GnRH'ın sekresyonunun, ön hipofizden de LH ve FSH salgılanmasının artması ve testis dokusundan testosteron seviyesinin artmasına yol açar (Şekil 6) (4, 36-39).



Şekil 6: Anterior Hipofiz ve Testis

2.2. Erkek İnfertilitesi ve Sebepleri

İnfertilite (kısırlık) uygun bir şekilde zamanlanmış ve korunmasız cinsel ilişkiyi takip eden bir yıl boyunca, bir çiftin gebelik elde etmesindeki yetersizlik olarak tanımlanır. Erkek faktörlü infertilite ise, erkek partnerde belirlenen problemlerle ilişkili olan ve gebelik elde edemeyen çiftleri tanımlamada kullanılan genel bir terimdir. Bu problemlerin etiyolojileri şu şekilde sınıflandırılabilir: düşük sperm üretimi (oligospermi), yetersiz sperm motilitesi (astenospermi), anormal sperm morfolojisi (teratozoospermi), bunların bir kombinasyonu olan (oligoastenoteratozoospermi) ve semen sıvısında spermin bulunmaması (azospermi). Erkek infertilitesi aynı zamanda hem normal sperm üreten hem de cinsel ilişki sırasında vajinaya sperm iletilmesini önleyen durumları sergileyen erkek bireyleri tanımlamak için de kullanılmaktadır (örneğin; ejakülasyon disfonksiyonu veya üreme yolu tıkanması) (4).

Erkek üreme disfonksiyon gerçeği, söz konusu olan erkek hastanın olgun ve üreme çağında olduğunu kabul eder. Ancak, çeşitli nedenlerden dolayı oluşan ergenlik ve büyümedeki yapısal gecikmeler, testis torsiyonu, hipogonadotropik hipogonadizm, kriptorşidizm gibi gelişimsel bozukluklar, orak hücre anemisi ve Klinefelter Sendromu (KS) gibi genetik defektler ve vas deferensin bilateral yokluğu gibi konjenital bozukluklar da erkek bireyin gelecekteki doğurganlığını etkiler. Benzer şekilde, geçmişte cinsel yönden aktif olunan yıllar boyunca, genital enfeksiyonlar, tehlikeli maddeler veya yetersiz beslenme gibi kronik çevre sorunlarına maruz kalmanın olduğu durumlar da göz ardı edilmemelidir. Aynı zamanda diyabet veya kardiyovasküler problemlerin eşlik ettiği sistematik hastalıkların öyküsü de infertiliteye neden olan önemli faktörler olabilir (4, 15, 40).

2.2.1. Erkek Hipogonadizmi

Hipogonadizm androjen sekresyonu ve / veya sperm üretiminde yetersizlik anlamına gelir. Androjen yetersizliği olan hastaların çoğu infertil iken, infertil bireylerin büyük bir kısmı normal sınırlarda serum testosteron düzeyine sahiptir. Leydig hücresi tarafından steroid salgısının bozukluğu primer veya sekonder olabilir. Androjen sekresyon yetersizliği olan hastalar, hem primer testiküler disfonksiyonlu hem de hipotalamus-hipofiz bozukluğu olanlar olarak sınıflandırılabilir. Ancak bunların kombinasyonu, hepatik siroz, tip 2 diyabet ve orak hücreli anemi hastalığında olduğu gibi veya yaşlanma boyunca da oluşabilir. Düşük testosteron, FSH ve LH konsantrasyonları da hipogonadotropik hipogonadizmin göstergesidir (4, 15).

2.2.2. Klinefelter Sendromu

Klinefelter tarafından küçük testis, androjen eksikliği, azospermi, bilateral jinekomasti ve artan idrar gonadotropin atılımına sahip 9 erkek bireyde doğuştan kaynaklı primer erkek hipogonadizmin (500-1000 erkek doğum) en sık görülen formu olarak tanımlanmıştır. KS (47, XXY), spontan düşüklüklerde 300'de 1 ve canlı doğumlarda 1: 600 insidansı olan bireylerde en yaygın cinsiyet kromozomu anomalisidir. Azospermi sergileyen bireylerde de sık rastlanır (% 14) (41). Azospermi ve hipogonadizm dışında, KS'li erkek bireylerin çoğunun, belli bir derecede öğrenme güçlüğü çektiği ve bir takım psikolojik sorunlar yaşadıkları belirlenmiş ve bu hastaların testislerinin küçük boyutlarda olduğu izlenmiştir. Bu hastaların testis histopatolojilerinde ise seminifer tübüllerde hiyalinizasyon ve fibrozis ile Leydig hücrelerinde hiperplazinin geliştiği gösterilmiştir. Yapılan başka çalışmada da Klinefelter Sendromlu hastaların seminifer tübüllerinde disgenezi ve artmış serum gonadotropin konsantrasyonlarının olduğu bildirilmiştir (42, 43).

2.2.3. Kriptorşidizm

Kriptorşidizm, prenatal dönemde skrotum içerisine bir ya da iki testisin inememesidir. İnmemiş testis(ler) olarak da bilinir ve yeni doğanların yaklaşık % 2,4- 5'inde görülen bir durumdur. Doğumdan kısa bir süre sonra spontan bir şekilde testislerin inişi gerçekleşir. İnmemiş testis etiyolojisinin, endokrinal, çevresel, genetik, anatomik ve mekanik faktörler gibi birçok faktörle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarla kriptorşidizimli bireylerin dokuları incelendiğinde, Leydig ve total germ hücrelerinde azalma olduğu bununla birlikte tübüler ve interstisyel hasarın bulunduğu gösterilmiştir (44, 45)

2.2.4. Varikosel

Venöz konjesyon aracılığıyla testis ısını arttırdığı düşünülen pampiniform pleksus venlerindeki bir dilatasyon olan testiküler varikosel, yaygın bir şekilde erkek infertilitesiyle ilişkili olan ve primer infertilitesi olan erkek bireylerin yaklaşık % 19 ile % 41'inde görülen bir durumdur. Hücresel ve moleküler seviyede varikoselin, testiste DNA polimeraz aktivitesini azalttığı, reaktif oksijen türleri (ROS) ve testiküler hücre apoptozunu arttırdığı, Sertoli hücrelerinde fonksiyonel değişikliğe sebep olduğu ve Leydig hücrelerince salgılanan testosteron hormonunu azalttığı yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Ayrıca varikosel bulunan bireylerde azalmış testis hacmi (testiküler atrofi), anormal semen parametreleri, bozulmuş sperm kalitesi, sperm morfoloji ve motilitesinde negatif etkilerin olduğu da saptanmıştır. Varikoselli hastaların yaklaşık % 90'ında normal olmayan sperm motilitesi ve şekil bozukluğu gelişmektedir. Varikoselektomi yapılmasının ardından, bu hastaların % 66'sında semen değerlerinin düzeldiği ve gebelik oranında % 40 artma olduğu belirtilmiştir (15, 46-47).

2.2.5. Germinal Hücre Aplazisi (Sertoli Cell-Only Sendromu)

Germinal aplazi, testis dokusunda, seminifer tübüllerde germ hücrelerinin tamamen olmamasıdır. Erkek infertilitesine neden olduğu bilinmektedir. Germ hücre aplazisi, non-obstrüktif azospermi durumunun (NOA) yaygın sebeplerinden biridir. Yapılan çalışmalarda, germinal aplazi olan bireylerin testis tübüllerinin çapında azalma olduğu, seminifer tübüllerde sadece sertoli hücrelerinin bulunduğu bununla birlikte spermatogenezise katılan diğer hücrelerin olmadığı belirlenmiştir (48). Ayrıca seminifer tübüllerinin bazal membranının artmış kollajen tip IV'den dolayı bazal laminasının ve lamina proprianın da kalınlaşmış olduğu histopatolojik değerlendirmelerde gösterilmiştir. Radyasyon ya da kemoterapi ile anti-neoplastik terapiler, kabakulak kaynaklı orşit gibi testislerin viral enfeksiyonları germ hücrelerinin tamamen kaybına neden olmaktadır (49, 50)

2.2.6. Erkekte İmmünolojik İnfertilite

İmmün infertilite, üreme yetmezliği açısından, üreme çağındaki yaklaşık 5 çiftten 1'ini kapsayan ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Sperme karşı immün reaksiyonların gelişmesi son yıllarda çalışılan önemli bir faktördür. Testiste sperm hücreleri, kan testis bariyeri ile otoimmün saldırıya karşı korunmaktadır. Bu sayede bağışıklık sisteminin saldırısından korunurlar ancak kan testis bariyerleri fonksiyonel olarak engellendiklerinde ise "Anti Sperm Antikorları (ASA)" adı verilen antikorların üretimi gerçekleşir ve doğrudan sperm yüzey membranına bağlanabilirler. Ayrıca oluşan antikorlar kan serumu ve seminal plazmada saptanabilirler. ASA çoğunlukla genital enfeksiyon (örneğin, orşit), epididim travma, genital cerrahi, inmemiş testis ve varikosel ile ilişkilidir. ASA, hem kadın hem de erkekte oluşabilmekte ve sperm ile oosit etkileşmesini bozmaktadır. Spermilerin dışı genital sistemde bağışıklık sisteminin saldırıya uğraması gerçekleşir ve gebeliğin oluşmaması durumu ortaya çıkar (51, 52).

2.2.7. Y Kromozomu Delesyonu

Delesyon, genetikte bir kromozomun bir parçasının kopması ile meydana gelen kromozom anomalileridir. Y kromozomu embriyonun erkek cinsiyette oluşmasında rol alan en küçük kromozomlar arasındadır. Kısa kolunda SRY gen bölgesi içerir ve bu genin yokluğunda gonadal gelişim ovaryuma doğru ilerler.

Azospermik Faktör (AZF) olarak tanımlanan Y kromozomunun uzun kolundaki spermatojenik lokus bölgesi bulunmaktadır ve erkekte infertiliteye yol açan patolojik durumlarda AZF gen bölgesindeki mikradelesyonların sebep olduğu bilinmektedir. Bu mikradelesyonlar sonucu şiddetli oligospermi (% 3-7) ve azospermi (% 13) durumları oluşarak erkek bireylerde infertilite meydana gelmektedir (53).

2.2.8. Diğer Nedenler

Erkek infertilitesine neden olabilecek birçok durum yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Testis travmaları ve testis torsiyonu dokuda atrofiye neden olarak ASA'ların üretimi gerçekleştirilmektedir. Omurilik yaralanmaları, diabetes mellitus, multiple sklerozis, böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozu gibi sistemik hastalıkların ejakülasyon ve erektil disfonksiyonu ile testiküler atrofiye neden olduğu ve infertiliteye oluşturdukları bilinmektedir. Hipertiroidi veya hipotiroidi olan erkek hastalarda ise steroid hormonlarının sentezlenmelerinde azalmaya bağlı seks hormonlarının üretimi etkilenmekte ve bu durumun da fertilitede azalmaya sebep olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte testis kanseri ve lenfomalı bireylerin yaklaşık % 60'ında oligozoospermi olduğu saptanmıştır. Testis dokusunda oluşan tümör yapısı etrafındaki dokunun yapısını bozarak dokuda ısı ve kan akımının artmasına neden olmakta ve spermatogenez süreci bozulmaktadır. Kanser tedavisi

süresince hastanın kullandığı kemoterapi ajanları ve radyoterapi spermatojenik hücreler üzerinde direkt olarak sitotoksik etki yaptığı da bilinmektedir (54). Tüm bunların yanı sıra;

- Testis dokusu veya hipofiz bezinde biriken hemokromatozis,
- Seminifer tübüllerde bozukluğa, interstisiyel alanda kollajen artışına, hipotalamohipofizer aksta bozukluğa ve reaktif oksijen türlerinin artışına bağlı olarak oksidatif strese neden olan sigara ve alkol kullanımı,
- Özellikle atletlerin kullandığı ve LH ile FSH üretimini azaltan anabolik steroidler,
- Fertilizasyonu etkileyen bir takım ilaçlar,
- Endüstriyel alanlarda kullanılan gonadotoksik etmenler,
- Skrotumda ısı değişikliğine neden olarak testiküler disfonksiyona sebep olan hipertermi ve
- Hızlı bir şekilde bölünme yeteneğine sahip olan germ hücrelerinin duyarlı hale gelmesi ile spermatogenezisi olumsuz etkileyen radyasyon infertiliteye neden olan diğer etmenler arasındadır (15).

2.2.9. İdiyopatik İnfertilite

Sebebi bilinemeyen ve açıklanamayan infertilite olarak tanımlanan idiyopatik infertilite, tüm laboratuvar ve fizik muayene sonrasında infertilite faktörlerinden hiçbirine rastlanılmayan hastalar için kullanılan terimdir. Genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin etkisi ile oluşan idiyopatik infertilite, erkek infertil bireylerin yaklaşık % 25'inde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, idiyopatik infertilitenin moleküler mekanizma temelleri açıklanamasa da en önemli faktörlerin başında ROS üretimi olduğu gösterilmiştir. Artan ROS üretimi ile oluşan oksidatif strese bağlı spermatozoa hasarının azaltılmasında vitaminler, çinko ve karnitin gibi antioksidanlar yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Diğer

tarafından, idiopatik infertilite için hormonal tedavi yöntemleri de önerilmektedir. Anti-östrojen, testosteron ve androjenlerden oluşan kombine edilmiş hormonların kullanımı, sperm parametrelerini ve spontan doğum oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (55).

2.3. ERKEK GENİTAL SİSTEM TEDAVİSİ

2.3.1. Fizik Muayene

İnfertilite nedenlerini ortaya koymak ve gerekli tedavi planını belirlemede fizik muayenenin yeri çok önemlidir. Bazı ipuçlarını yakalamak ve sistemik bir hastalığa sekonder infertilite nedenlerini tespit etmek için öncelikle tam bir sistemik muayene yapılmalıdır. Azalmış vücut kıllanması, temporal kelliğin olmaması, önükoid vücut yapısı, jinekomasti olması gibi fizik muayene bulguları serum testosteron düşüklüğü, östrojen/testosteron oranı bozukluğu, hiperprolaktinemi, adrenal disfonksiyon gibi endokrinopatiler, Klinefelter sendromu gibi genetik sendromları akla getirmelidir. Tiroid fonksiyon bozuklukları da infertiliteye neden olabileceği için olası tiroid nodülleri palpasyonu yapılmalıdır (19, 23).

Sistemik muayenenin ardından genital muayene yapılmalıdır. Genital muayenede penisin anatomik bozuklukları (kurvatür, kordi, hipospadias) ejakülasyon sırasında semenin vajene iletilmesinde aksaklıklara yol açabilmektedir. Testisler soğuk olmayan bir odada hem ayakta hem de supin pozisyonda dikkatlice muayene edilmelidir. Testis kıvamı, boyutu, ve kitle açısından yüzeyi incelenmelidir. İnfertilitenin testis kanseri için risk faktörü olarak gösterilmesinden dolayı testis muayenesi ayrıca önemlidir (52). Orşidometre, çap pergeli ya da ultrasonografik yöntemlerle testis boyutları değerlendirilmelidir. Testis hacminin büyük bölümü sperm yapımında görev aldığından testis volümündeki azalma bozulmuş spermatogeneze işaret edebilir. Normal erişkin

testis boyutları en az 4x3 cm veya 15 mL hacminde olmalıdır (51). Testisten sonra epididimler dikkatlice muayene edilmelidir. Genişlemeler veya endürasyona dikkat edilmelidir. Epididimdeki granülatöz değişiklikler tüberküloz, sarkoidoz veya Bacillus Calmette-Guerin tedavisi ile ilişkili olabilir. Epididimde palpe edilen genellikle küçük lezyonlar spermatozoidlerdir. Obstrüksiyona sıklıkla yol açmazlar (19).

Spermatik kord muayenesi hem supin pozisyonda hem de ayakta yapılmalıdır. Spermatik kord içindeki pleksus pampiniformisin genişlemesi varikozel olarak adlandırılır. Varikozel normal erkeklerin %15'inde, primer infertil erkeklerin % 19-41'inde, sekonder infertil erkeklerin ise %81'inde görülür. Varikozel sol tarafta daha sık görülür. Sağ tarafta görülen unilateral varikozelin veya supin pozisyonda dekomprese olmayan varikozel retroperitoneal kitle ve vena kava patolojilerini akla getirilmelidir (53). Vaz deferenslerin bilateral varlığı palpe edilerek ortaya konmalıdır. Müller kanal kistlerinin belirlenmesinde ve akut prostatitte rektal muayene yardımcı olabilir. Muayenede endürasyon ve hassasiyet prostatiti düşündürür. Normalde palpe edilemeyen seminal veziküller olası bir obstrüksiyonda belirgin hale gelebilir (19). Önceki operasyonlara ait skar izleri not edilmelidir (23).

2.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

2.3.2.1. Semen Analizi

Semen analizi infertilite ile başvuran bir erkekte temel testlerden birisidir. Semen analizi spermatozoanın, seminal plazmanın ve sperm dışı hücrelerin durumu da dahil birçok faktörü değerlendirmede anahtar role sahip bir tanısal testtir.

Semen analizi öncesinde 2-7 günlük bir cinsel perhiz süresi gerekmektedir ve en az iki semen analizi yapılması gerekmektedir. Bu iki semen analizi arasında da en az 7 günlük bir zaman dilimi olmalıdır. Lubrikan maddeler veya koitus interruptus semen toplamak için önerilmeyen yöntemlerdir. Glans ve penis ıslak bir kağıt mendille silinmeli, sabun kullanılmamalıdır. Önerilen yöntem hiçbir yabancı maddeyle temas etmeden, mastürbasyonla semenin steril bir kaba alınmasıdır. Mutlaka kayganlaştırıcı kullanılmak istenirse glansa temas etmemelidir. Eretil disfonksiyonu veya ejakülasyon bozukluğu olan hastalarda fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri kullanımı gerekebilir. Mastürbasyonla sperm verme konusunda sıkıntı yaşayan hastalara verilecek spermid içermeyen seminal poşlarla cinsel ilişki ile semen verilebilmesi sağlanabilmektedir.

Spinal kord hasarlı ve seviyesi T8 ve üzeri olan hastalarda vibrasyonla stimülasyon uygulanabilir. Rektal proba elektrostimülasyon da ejakülasyon sağlamak için kullanılır ancak özellikle T6 ve üzeri seviyede hasarlı kişilerde mortal seyredebilecek otonomik disrefleksiye neden olabileceği bilinmelidir. Semen örneği alındıktan sonra 1 saat içinde incelenmelidir. İncelemedeki gecikmeler motilitede bozukluklara neden olabilmektedir (19, 54). Semen analizinin normal değerleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 sınıflamasına göre semen analizi değerleri (3, 55)

Parametreler	Alt limit değerleri
Semen hacmi (mL)	1.5 (1.4-1.7)
Toplam sperm sayısı (10 ⁶ /ejakülat)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ /mL)	15 (12-16)
Toplam motilite (İH + YH)	40 (38-42)
İleri hareketli (İH, %)	32 (31-34)
Canlılık (canlı spermatozoa, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3-4)
Diğer parametreler	
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit (10 ⁶ /ml)	<1
Opsiyonel incelemeler	
MAR test (%)	<50
İmmunobead test (%)	<50
Seminal çinko (pmol/ejakülat)	≥2.4
Seminal fruktoz (pmol/ejakülat)	≥13
Seminal nötral glikozidaz (mU/ejakülat)	≤20

İH: İleri hareketli **YH:** Yerinde hareketli **MAR:** Karma antiglobulin reaksiyonu

Sperm sayısı 15 milyon/mL'den düşük ise oligospermi, ileri hareketli sperma sayısı < %32 ise astenospermi, normal formlar %4'ün altında ise teratospermi olarak adlandırılır. Bu üç anomali genelde birlikte bulunmaktadır. Azospermisi ve ciddi oligospermisi olan hastalarda genital sistem obstrüksiyonu ve genetik anomali insidansı artmaktadır (3).

2.3.2.2. Hormonal Testler

Bazı yazarlar tüm infertil hastalarda hipotalamo-hipofizo-gonadal aksın rutin incelemesini önerse de daha çok uygulanan görüş düşük sperm konsantrasyonu (özellikle <10 milyon sperm/mL), bozulmuş seksüel fonksiyon ve testis hacminin anlamlı derecede düşük olması veya jinekomasti gibi endokrinopatiji düşündürecek durumlarda hormonal değerlendirme yapılmasıdır (19). Başlangıç hormonal testler FSH ve serum testosteron düzeyi tayinidir. Gonadotropinler ve testosteron pulsatil bir salınımına sahiptir. Testosteron seviyesi gün içinde fizyolojik bir düşüş gösterdiğinden numunenin sabah alınması önerilmektedir. Folikül stimulan hormon salınımı Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin-B tarafından inhibe edilir. Serum FSH düzeyindeki artış primer testiküler yetmezlik (hipergonadotropik hipogonadizm) gibi spermatogenez bozukluklarına işaret ederken, normal serum FSH spermatogenez bozukluğunu ekarte ettirmez. Başlangıç hormonal değerlendirme için istenmiş olan FSH ve testosteronda bir anormallik varsa serbest ve total serum testosteron düzeylerini içeren testosteron tekrarı, LH ve serum prolaktin düzeyleri ölçümleri istenmelidir. Düşük FSH ve LH düzeyleri, Kallman Sendromu gibi hipogonadotropik hipogonadizme yol açan hastalıklara bağlı olabilir. Bu hastalarda tiroid stimulan hormon, adrenokortikotropik hormon ve büyüme hormonu ölçümlerini içeren tam bir hipofizer değerlendirme yapılmalıdır. Maliyeti ve geniş kullanım alanı olmamasından dolayı inhibin-B düzeyleri rutinde çok istenmese de spermatogenez olup olmadığı hakkında FSH düzeyinden daha güvenilir bilgi verebilir (19). Tablo 2'de farklı tanılarda olabilecek hormonal değişiklikler belirtilmiştir.

Tablo 2: Farklı tanılarda endokrin test sonuçları (19)

Tanı	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	Testosteron (ng/dL)
Normal	Normal	Normal	Normal
Obstrüksiyon	Normal	Normal	Normal
Primer testiküler yetmezlikler			
Hipospermatogenez	Yüksek	Normal veya Yüksek	Düşük
Germ hücre aplazisi	Yüksek	Normal veya yüksek	Normal veya Düşük
Matürasyon arresti	Normal	Normal	Normal
Klinefelter sendromu	Yüksek	Yüksek	Düşük
Hipogonadotropik hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük

Östrojen fazlalığı klinik olarak jinekomasti, azalmış libido, erektil disfonksiyon ve düşük testosteron düzeyleri ile birliktelik gösterir. Artmış serum östradiol seviyeleri ekzojen alımın yanında adipoz dokuda testosteronun östradiole aromatzasyonuna bağıdır. Östradiol ayrıca karaciğerde serum serbest testosteron seviyesini düşüren seks hormon bağılayıcı globulin üretimini artırır (55).

Konjenital adrenal hiperplazi hastaları genellikle fertil olmakla birlikte çoğunda artmış androjenlere bağı hipofizier inhibisyona bağı testiküler yetmezlik tablosu mevcuttur. Hiper ve hipotiroidizm infertilite ile ilişkili olabilirlerse de subklinik hipotiroidizm semen parametrelerini etkilemez (55).

2.4. Radyolojik Tetkikler

Radyolojik tetkikler çoğu hastada gerekli olmamakla birlikte tanıya yardımcı olabileceği durumlarda kullanılmalıdır.

2.4.1. Transrektal Ultrasonografi

Prostat, seminal veziküller, vaz deferenslerin ampulları ve ejakülatuar kanal hakkında mükemmel bilgi verir. Transrektal ultrasonografi ejakülatuar duktus obstrüksiyonu şüphesi olan hastalarda kullanılır. Bu hastalar genellikle düşük semen volümlü (< 1 mL) azospermi, asidik pH ve negatif semen fruktozu ile görülür. Seminal vezikül genişliğinin 12-15 mm'nin üzerinde olması veya ejakülatuar kanal çapının 2.3 mm'nin üzerinde olması obstrüksiyon lehinedir (56).

2.4.2. Skrotal ve Abdominal Ultrasonografi

Skrotal ultrasonografi; infertil erkeklerde erkeklerde kullanım amacı varikozel varlığını ortaya koymaktır. Fizik muayenede belirlenebilmesine rağmen muayenenin zor olduğu durumlarda faydalı olmaktadır. Valsalva manevrası sırasında venöz reflü görülmesi veya spermatik ven çaplarının 3 mm'den büyük olması varikozel tanısını destekler. Testis tümörleri infertil hastalarda daha sık görülmektedir. Palpe edilemeyen (<0.5 cm) tümörlerde bile skrotal ultrasonografi işe yaramaktadır. Vaz deferensi olmayan hastalarda ise, eşlik edebilecek renal anomalilerin tanısında abdominal ultrasonografi kullanılabilir. Tek taraflı vaz deferansı gelişmemiş erkeklerin %80'inde aynı tarafta en sık agenezi olmak üzere böbrek anomalileride bulunur (54).

2.4.3. Vazografi

Duktus deferens patolojilerinin belirlenmesinde halen altın standart olan tetkik vazografidir. Testis biyopsisinde normal spermatogenez saptanan azospermik hastalarda tıkanıklığın seviyesini belirlemede kullanılır. Geçirilmiş inguinal cerrahi sonrasında unilateral vaz obstrüksiyon şüphesi olan ciddi oligozospermik hastalarda kullanılır. Tanı amaçlı kullanılan invaziv bir tetkik olması nedeniyle tanı sonrası eş seanslı obstrüksiyon onarımı mantıklı bir seçenek olacaktır (50).

2.5. **Genetik İncelemeler**

Klinefelter Sendromu (47,XXY) NOA'nın en sık rastlanılan genetik sebebidir. Canlı erkek doğumların 1/500 ile 1/1000'inde görülmektedir (23). Klinefelter Sendromu ilk kez 1942 yılında tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda bu sendrom ile ilgili birçok farklı özellik ortaya konmuştur. Önükoid vücut yapısı, gecikmiş puberte, küçük testis hacimleri (<8-10 mL), artmış gonadotropin düzeyleri ve azospermi gibi klinik özellikleri vardır. Klinefelter sendromu hastalarında meme kanseri, non-Hodgkin lenfoma, ekstragonadal mediastinal germ hücre tümörü görülme riski artmıştır (46). Çoğu hastada azospermi olmakla birlikte, mozaik grup hastalarda yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç kalmadan gebelik elde edilebilmektedir. Yardımcı üreme teknikleri ile Klinefelter sendromu hastalarında %69'a varan sperm elde etme başarısı sağlamıştır. Elde edilen spermler ve ICSI yöntemi ile başarılı gebelikler elde edilebilmektedir. Elde edilen gebeliklerden doğan bebeklerde Klinefelter sendromu genotipi olabileceği için hastalara detaylı genetik danışmanlık verilmelidir (46).

46,XX erkek sendromu (seks reversal sendromu) 20,000 canlı doğumda bir görülmektedir. Küçük testis boyutu, jinekomasti ve azospermi ile Klinefelter sendromuna benzerken, boyları ortalama bir erkekten daha kısadır.

Hipospadias insidansı artmıştır. Bu hastalarda spermatogenez yoktur. Başarılı sperm elde edilme vakası bildirilmemiştir. Bu nedenle biyopsi endikasyonu yoktur (55).

47,XYY sendromu canlı erkek doğumların 1/1000'inde görülür. Normal erkek fenotipi ve endokrin profili mevcuttur. Oligospermi veya azospermi ile başvururlar. Spermatogenez bir miktar korunmuştur (32).

Noonan sendromu, 46,XY genotipine sahiptir. Kısa yapı, yele boyun, kubitus valgus, pulmoner stenoz, hipertrofik kardiyomyopati, düşük ense çizgisi, pitozis temel özellikleridir ve kadınlarda görülen Turner sendromuyla benzer özelliklere sahiptir. Fertilité normal olabilmekle birlikte artmış kriptorşidizm görülmesinden dolayı bozulmuş spermatogeneze sekonder artmış gonadotropin düzeyleri bulunabilir (19).

Nonobstrüktif azospermisi olan veya ağır oligospermisi (sperm konsantrasyonu <5 milyon/mL) olan hastalarda sperm ekstraksiyonunda prognozu belirlemede ve çiftlere genetik danışmanlık verilmesi amacıyla Y kromozomu mikrolelesyonuna bakılmalıdır. Y kromozomundaki önemli bölgelerin mutasyonu veya delesyonu ciddi spermatogenez bozulmasıyla sonuçlanabilir. Y kromozomunun kısa kolunda bulunan azospermik faktörün (AZF) normal spermatogenezde anahtar rol oynadığı bilinmektedir (15).

Azospermik faktör bölgesi mutasyonları AZFa, AZFb, AZFc olmak üzere üç farklı çeşittir. Non-obstrüktif azospermik hastaların %1'inde AZFa mutasyonu görülür. Testiste germinal hücre aplazisinden dolayı sperm bulma şansı çok düşük olduğundan TESE endikasyonu yoktur. Aynı şekilde AZFb mutasyonları da çok sık görülmez ve yine çok düşük başarı şansı mevcuttur. En sık görülen mikrolelesyon olan AZFc mikrolelesyonu azospermik hastaların

%13'ünde, ağır oligozospermik hastaların %6'sında görülür. AZFc mikrolezyonlarının prognozu daha iyidir (49).

Kistik Fibrozisin en hafif formu olan konjenital bilateral vaz deferens yokluğu obstrüktif azospermi vakalarının %6'sını oluşturur. Bu hastalarda vaz agenezisine ek olarak seminal vezikül atrofisi veya hipoplazisi olması sebebiyle düşük semen hacimli (<0.5 mL) azospermi, prostat sekresyonlarının tamponlanamamasına bağlı olarak asidik pH olacaktır (pH 6.5). Bu hastalarda spermatogenez normal olduğundan istendiğinde sperm ekstraksiyon yöntemleriyle başarılı gebelikler elde edilebilmektedir (23).

2.6. Yardımcı Üreme Teknikleri

İdiopatik erkek infertilitesi, açıklanamayan infertilite ve tedavisi olmayan durumlar ile başarısız infertilite tedavileri sonucu yardımcı üreme teknikleri gündeme gelebilir.

2.6.1. Yapay İnseminasyon

Diğer yardımcı üreme tekniklerine göre ucuz ve daha az invaziv bir tekniktir. Amaç fertilizasyonun gerçekleşeceği bölgedeki gamet sayısını artırarak gebelik şansını yakalamaktır. İlk başlarda işlenmemiş semen örneğinin vajen üst kısımlarına bırakıldığı teknik daha sonra intraservikal inseminasyonla daha yüksek gebelik elde etmeyi sağlamıştır (29).

2.6.2. İn vitro Fertilizasyon (IVF) / İnter Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu

İn vitro fertilizasyonda kontrollü ovaryan hiperstimülasyon kullanılarak ovumlar ovulasyondan önce ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile toplanarak işlenmiş semen örneği ile karıştırılır. Elde edilen embriyo 2-3 gün kültür ortamının inkübe edildikten sonra transservikal olarak

uterus içine yerleştirilir. Genellikle tranfer edilen embriyoların %20-30'luk bölümünden klinik gebelik elde edilir. İn vitro fertilizasyonun başarısız olduğu veya yeterli sayıda sperm elde edilemediği durumlarda spermin tek bir oosit ile intrasitoplazmik enjeksiyon yoluyla döllendiği teknik kullanılır. Bu yöntem ile %45'e kadar klinik gebelik şansı bulunabilmektedir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile spermin fonksiyonel kalitesinden bağımsız olarak epididim veya testisten elde edilecek immatür spermatozoa dahil fertilizasyon için kullanılabilir (41).

2.7. Azospermik Hastaya Yaklaşım

Azospermi ejakülatta sperm bulunmaması olarak tanımlanır. Erkeklerin %1'inde, infertilite yakınması olanların ise %10-15'inde azospermi görülmektedir. İleri tanı testlerine geçmeden önce en az iki ayrı santrifüj edilmiş semen örneğiyle azospermi doğrulanmalıdır. Bunun yanısıra arasında iki haftadan uzun süre geçmiş olan en az iki semen analizi yapılmalıdır. Santrifüj edilmiş semende 1 adet bile sperm görülmesi komplet duktal obstrüksiyonu ekarte ettirir ve gerektiğinde İCSI için kullanılmak üzere sperm kriyoprezervasyonu yapılabilir. Non - obstrüktif azospermi ise, gelişimini tamamlamış spermin testislerde çok az miktarda bulunması ya da hiç üretilmemesi nedeniyle ejakülatta spermatozoa yokluğu olarak tanımlanmaktadır (5,7). Bir çalışmada, NOA hastaların %35'inde semen santrifüjü ile sperm bulunduğunu gösterilmiştir. Azosperminin birçok nedeni olsa da temel olarak üç ana başlıkta toplanabilir (55).

Pretestiküler nedenler: Azospermi nedenlerinin çok küçük bir kısmından sorumludur. Sekonder testiküler yetmezlik olarak da adlandırılırlar ve genellikle endokrin nedenlere bağlı ortaya çıkarlar. Konjenital (Kallman Sendromu) veya edinsel hipogonadotropik hipogonadizme bağlı olarak görülebilir (3, 19).

Testiküler nedenler: Azosperminin en sık görülen nedenidir. Primer testiküler yetmezliğe neden olan patolojiler ciddi oligospermiye veya NOA'ya neden olabilir. Primer testiküler yetmezliğe yol açan patolojiler, anorşi, inmemiş testis, genetik anomaliler, travma, testis torsiyonu, enfeksiyonlar, ilaçlar, sistemik hastalıklar, testis tümörleri, varikosel, testisin kanlanması bozarak testis atrofisine neden oluncerrahiler şeklinde sıralanabilir (3).

Posttestiküler nedenler: Ejakülatuar disfonksiyon ve genital trakt obstrüksiyonlarına bağlı görülebilir. Obstrüktif azospermi tüm azospermi nedenlerinin %15-20'sinden sorumludur. Obstrüktif azospermili hastalarda normal FSH, normal boyutlu testisler ve genişlemiş epididimler görülür. Bazen vaz deferensler genetik sebeplere bağlı ya da geçirilmiş skrotal cerrahlere sekonder olmayabilir. Azospermik hastalarda testis biyopsisinin normal olması obstrüksiyon için patognomoniktir. Obstrüktif azospermi ve buna bağlı olarak infertilitenin en sık nedeni elektif vazektomidir. Düşük semen volümü ve palpable vaz deferens ile birlikte azospermi olması genellikle ejakülatuar kanal obstrüksiyonu ile ilişkilidir, ancak küçük bir kısmında ejakülatuar disfonksiyon da olabilir. Retrograt ejakülasyon gibi ejakülasyon bozukluklarında sıklıkla oligospermi, düşük semen volümü ve ejakülasyon sonrası idrarda sperm saptanacaktır. Düşük semen volümü, asidik pH ve semen fruktozu olmayan hastalarda ejakülatuar kanal obstrüksiyonu düşünülmelidir. Transrektal ultrasonografide orta hat prostat kistleri, dilate ejakülatuar duktuslar veya dilate seminal veziküller tespit edilebilir (3, 19).

Pretestiküler ve posttestiküler patolojiler tedaviye daha iyi cevap verip fertilitenin geri kazanılmasına olanak sağlarken, testiküler nedenlerde bu şans daha düşüktür. Serum FSH düzeyindeki yükselmenin sperm elde etmede belirleyici olmadığı gösterilmiştir. Testis boyutu normal olan, FSH düzeyleri normal olan infertil hastalarda genital trakt obstrüksiyonunu matürasyon arresti

gibi spermatogenez bozukluklarından ayırt etmek için seçili hastalarda testis biyopsisi uygulanabilir (19).

2.8. Cerrahi Sperm Elde Etme Teknikleri

2.8.1. Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)

Bu teknik, vazoepididimostomi sırasında intraoperatif olarak veya konjenital vazal agenez veya düzeltilemeyen obstrüksiyon saptanan erkeklerde izole işlem olarak kullanılabilir (32). Skrotum cildi rafeden açılır, testis doğurtulduktan sonra tunika vajinalis açılır ve mikroskop altında epididim inspekte edilir. Dilate bir tübül izole edilir ve mikrobıçak ile kesilir. Kesi yerindeki epididimal sıvıya bir cam slayt dokundurulur ve üzerine insan tubal medyumuna damlatılır. Slaytın üzeri lamel ile kapatılarak mikroskop altında incelenir. Sıvıda sperm bulunmaz ise epididimal tübül ve tunika sırasıyla 10-0 ve 9-0 monofilamen naylon sütün ile kapatılır ve sperm bulunana kadar epididime daha proksimalden veya yine bulunmaz ise efferent kanal seviyesinden bir kesi yapılır. Motil sperm bulununca, kuru bir mikropipet ile kesi yerinden epididimal eflüks çekilir. Spermeler basit kapiller hareket ile mikropipet içine geçmektedir. Mikropipet içeriği, mikropipete bağlanan 3-5 cm uzunluğunda silikon bir tüp ve şırınga yardımıyla steril bir toplama kabına alınır. Bu teknik ile elde edilen taze veya dondurulmuş epididimal spermeler ile İCSİ uygulayarak %60 oranında gebelik elde edilebilir (16).

2.8.2. Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA)

Sperm elde etmek ve gebelik oluşturmak için ince iğne ile perkütan olarak epididime giriş işlemidir. Teknik, açık elde etme yöntemine göre daha az güvenilirdir ve elde edilen sperm örneği bazen dondurmaya yetersiz kalabilir.

Bazı çalışmalarda bu yöntemle elde edilen gebelik oranlarının açık teknik ile elde edilenin yarısı kadar olduğu saptanmıştır. In vitro fertilizasyon için harcanan emek ve büyük paralar göz önüne alındığında, mikroskop altında yapılan açık epididimal sperm eldesi önerilen tetkiktir (22).

2.8.3. Testis Biyopsisi

Testis biyopsisi günümüzde tanısıl malı değil, İCSI ncesi TESE'de tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Biyopsi sonucuna göre azospermik hastalarda obstrktif veya non- obstrktif testiküler patolojinin ayırımı yapılabilir. Obstrüksiyona yol açacağı bilinen durumlarda (vazektomi, vaz agenezi) testis biyopsisine gerek yoktur. Testis biyopsi yapıldığı zaman histopatolojik olarak normal spermatogenez, hipospermatogenez, matürasyon arresti veya germinal aplazi (*Sertoli cell only* sendromu) saptanabilir. Hipospermatogenezde tüm germ hücre sayıları azalmıştır ancak spermatogenezin tüm basamakları mevcuttur. Azalmanın derecesi azospermik veya oligozospermik olmayı belirler. Matürasyon arrestinde daha çok primer spermatozit veya geç spermatoit bulunmaktadır. Germinal aplazide ise küçük volümlü testisler, yüksek FSH düzeyi görülür (14, 19).

Açık Testis Biyopsisi: In vitro fertilizasyon için sperm eldesi ve doğru tanı için yeterli miktarlarda doku sağladığı için açık testis biyopsisi altın standart olarak kabul edilir. Açık testis biyopsisi genel, lokal veya spinal anestezi altında yapılabilir. Operasyon sırasında testise ulaşıldıktan sonra mignifikasyon lupu veya daha iyisi operasyon mikroskobu kullanımı tunika albuginea altındaki damarları iyi göstereceği için biyopsi için kansız bir bölge rahatlıkla belirlenebilir. Tunika albugineaya 3-4 mm'lik bir kesi yapılarak biyopsi materyali alınır (19).

Perkütan Testis Biyopsisi: Prostat biyopsisinde kullanıldığı gibi biyopsi tabancası ve 14 G iğne kullanılarak kör olarak uygulanır ve epididim veya testisküler arterde istenmeyen yaralanmalara neden olabilir. Önceki cerrahi girişimlerle skarlaşmanın olduğu ve normal anatominin kaybolduğu testislerde uygulanmamalıdır. Normal spermatogenezli obstrüktif azospermik erkeklerde İVF/İCSİ için taze sperm bulunmasında en kullanışlı yöntemdir (19).

2.8.4. Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA)

Yüksek emme gücü olan cam şırınga ve 23 G iğne ile yapılır. Perkütan biyopsiye göre daha az ağrılıdır. En az invaziv yöntem olmasına rağmen, yeterli örnek içim 10-20 kez testise giriş gerekmektedir. Obstrüktif azospermili hastalarda epididimden sperm elde edilmediği zaman testiküler aspirasyon ile elde edilen spermeler İVF/İCSİ 'de kullanılabilir (19).

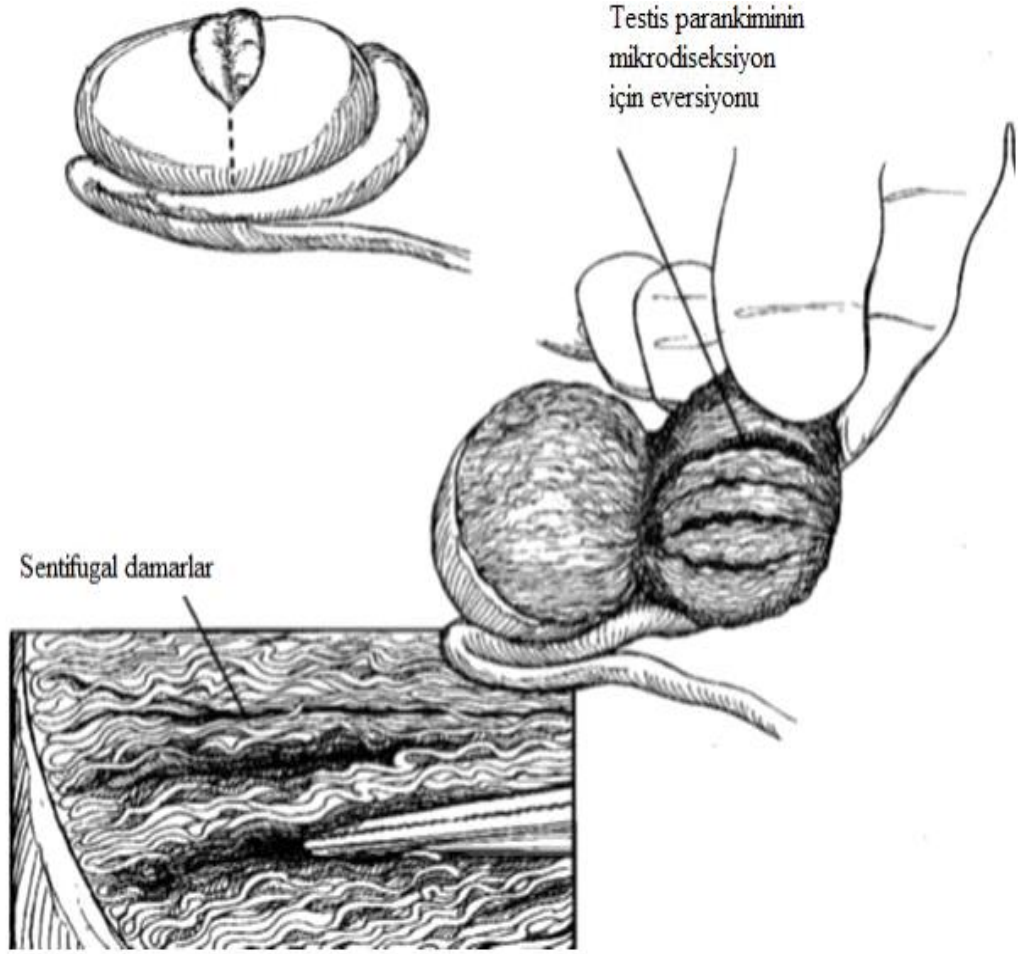
2.8.5. Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE)

Testiküler sperm ekstraksiyonu, ağır oligospermik ve azospermik hastalarda ya da başarısız intrauterin inseminasyon sonrasında uygulanan üremeye yardımcı tedavi yöntemidir. Daha önce TESE işlemi testisin sadece bir odağından biyopsi alınarak yapılmaktayken günümüzde çoklu biyopsilerle yapılan TESE sonrasında spermatozoa bulma oranının arttığı görülmüştür (14). Biyopsi sayısının artırılması İCSİ yapılma şansını artıracaksa da bu işlem önemli riskler de taşımaktadır. Doku travması ve kaybının küçük testislerde serum testosteronunda geçici düşüş yapması olasıdır. Günümüzde birçok klinikte m-TESE uygulanmaktadır. Non-obstrüktif azospermi tanılı hastalarda TESE ile spermatozoa bulma oranı ortalama %50'dir ve ICSI sonrası %35 ile %52 arasında değişen oranlarda gebelik gerçekleşebilmektedir. Non-obstrüktif azospermi hastalarında sperm kalitesi obstrüktif azospermi hastalarına göre

daha düşüktür. Buna bağlı olarak fertilizasyon, embriyo implantasyonu ve gebelik oranları da daha düşüktür. Testiküler sperm ekstraksiyonu işlemi genel, spinal ya da spermatik kord ve skrotal cildin yüzeysel lokal anestezi ile yapılır. Orta hat üzerinden ya da her iki hemiskrotuma ayrı ayrı insizyonlarla skrotal kesi yapılarak işleme başlanır. Obstrüktif ya da hipospermatogeneze bağlı azospermi olgularında, tek testisten sperm bulma olasılığı yüksek olduğu için, bunlarda tek taraflı kesi tercih edilebilir. Tunika vaginalis açılarak o taraf testis dışarı alınır. Epididim ve vaz deferens obstrüktif bulgular ve konjenital anomaliler bakımından muayene edilir. Testisin heterojen yapısının olabileceği düşünülerek NOA hastalarında konvansiyonel TESE halen birçok klinikte uygulanmaktadır. Her testis için tunika albuginea'ya 3-7 odaktan 3-4 mm'lik insizyonlar yapılır. Testisin damarlanmasının en az olduğu bölgeler alt kutup iç, dış ve ön yüzü ile üst kutup iç ve dış bölgeleridir ve insizyon sıklıkla bu bölgelere yapılır. Hemostaz bipolar koter ile uygulanır. Testis dokusundan 2-3 mm uzunluktaki materyaller diseksiyon makası ile alınır ve yıkama mediumu içeren tüp ya da Petri kutularına konulur. İşlem sonunda tunika genellikle ince emilebilir bir suture ile kapatılır (14).

2.8.6. Mikroskopik Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m – TESE)

Non-obstrüktif azospermi hastalarında sperm elde etmede kullanılan en başarılı yöntem m-TESE'dir (15). İlk defa Schlegel tarafından 1999 yılında tanımlanmıştır. Daha önce bir skrotal girişim veya biyopsi yapıldıysa en az 6 aylık süre sonrasında m-TESE yapılmalıdır. m-TESE testis içerisindeki tüm seminifer tübüllere ulaşma imkanı vermektedir. Seminifer tübüller testis içerisinde septumlarla ayrılmış olarak bulunur ve sentrifugal damarlar tübül ve septumlara paralel olarak uzanırlar. Seminifer tübül ve tunika arasında kanamayı kontrol etmesi güç olan subtunikal damarlar bulunur (Şekil 7). Diğerlerine göre daha dolgun, içerisinde olgun spermatozoa bulunma ihtimali yüksek olan seminifer tübüller bulunmaya çalışılır (15).



Şekil 7:m-TESE operasyonundaki insizyonun şematik çizimi ve derin parankimal dokuya ulaşılabilirliğin gösterilmesi (15).

Ortalama operasyon süresi 1.8 saattir (0.5-6.6 saat). Spermin bulunmadığı operasyonlarda ortalama süre 2.7 saate çıkmaktadır (0,8-7,5 saat) (15). Değişik klinik durumlardaki m-TESE sonucunda spermatozoa bulunma oranları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Mikro-TESE ile sperm elde etme oranları (15)

Klinik durumlar	%
Post Kemoterapi	52
Klinefelter Sendromu	65
Kriptorşidizm	64
AZFc mikrodelesyonu	72
Tüm hastalarda	56

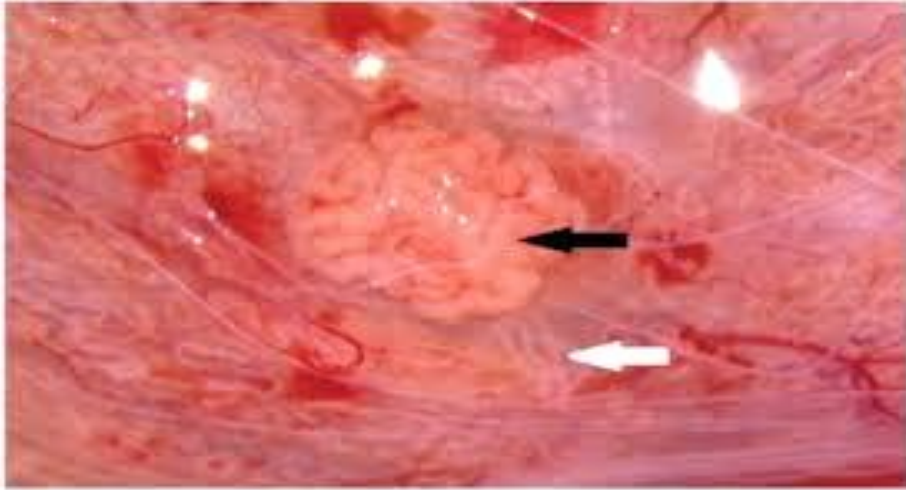
3. GEREÇ VE YÖNTEM

İnfertilite nedeniyle Ocak 2005 – nisan 2017 tarihleri arasında OTA – Jinemed Hastanesinde İVF ünitesi merkezine başvuran hastaların yapılan klinik incelemeleri ve laboratuvar tetkikleri sonucunda obstrüktif (n=117) ve non-obstrüktif azospermi (n=225) olduğu saptanan ve m-TESE yapılmasına karar verilen 342 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Araştırmaya dahil edilen OA grubundaki 24 hastaya daha önce bir defa, 13 hastada ise iki defa m-TESE işlemi olmuş ve sperm bulunmuştur. NOA grubu hastalarda ise; 46 hastaya daha önce bir defa, 21 hastaya ise iki defa m-TESE işlemi yapılmış ve sperm bulunmuştur. NOA grubunda bulunan 19 hastada ise daha önceki m-TESE işleminde sperm bulunamamıştır.

Araştırmaya dahil edilen OA grubundaki hastaların infertilite süresi ortalama 28.2 ± 7.8 ay, hastaların yaşı erkekler için 34.2 ± 5.4 , kadınlar için 30.3 ± 2.9 yıl; NOA grubundaki hastaların infertilite süresi ortalama 30.3 ± 6.5 ay, hastaların yaşı erkekler için 35.3 ± 3.4 , kadınlar için 30.6 ± 3.3 yıl olarak tespit edilmiştir.

Azospermi tanısının konulması: Hastalara azospermi tanısı konulurken hastaların ayrıntılı özgeçmişleri ve anamnezleri, üreme hikayeleri öğrenilmiştir. Fizik muayeneleri yapılmıştır. 15 gün arayla 2 defa semen analizi yapılmış ve azospermik oldukları görülmüştür. Renkli doppler ultrasonografi kullanılarak testis boyutları ve ekojenitesi değerlendirilmiştir. Serum FSH değerleri ölçülmüştür. Hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konulan ve hormonal tedavi uygulanan hastalar çalışma dahiline alınmadığı görülmüştür. Hastalara m-TESE öncesinde AZF delesyonlarında sperm bulma oranı azalacağı anlatılmıştır ve karyotip analizi yapılmamıştır.

m-TESE işlemi: m-TESE işlemi kadınlarda oosit toplanmasından bir gün önce veya oosit toplanma gününde yapılmıştır. m-TESE işlemi öncesinde hastalardan son kez meni örneği alınarak azospermik oldukları doğrulanmıştır. Hastaların ejakülat miktarları kayıt edilmemiştir ve ejakülatta sperm bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya sadece motil/matür sperm bulunan hastalar dahil edilmiştir. İmmatür ya da motil olmayan sperm bulunan hastalar ise çalışmaya dahil edilmemiştir. m-TESE işlemi, ameliyathane koşullarında genel anestezi altında yapılır. İşlem esnasında skrotum orta hattına yapılan insizyon ile skrotal katlar geçilir. Ardından 8x optik büyütme altında avasküler alan içerisinde tunika albuginea üzerinden testisin volümüne uygun olarak 2-3 cm'lik transvers bir kesi yapılarak giriş sağlanır. Daha sonra 20x optik büyütmeye geçilerek testis parankimi değerlendirilir. Diğerlerinden daha dilate ve dolgun olduğu gözlenen opak-beyaz renkli seminifer tübüller ayırt edilir ve mikrocerrahi penset yardımıyla tutulduktan sonra makas ile kesilir. Normal tübül görülememesi durumunda daha geniş alanlarda aramaya devam edilir (Şekil 8).



Şekil 8: m-TESE işlemi sırasında seçilen seminifer tübüller (20x büyütme).

Testis parankim bölgesinde yapılan incelemede normal tubül seçilemeyen hastalarda, diğerlerinden daha geniş olan tübüller çıkarılır. Bütün tübüllerin benzer yapı ve boyutlarda olması halinde ise random örnekler alınır.

Alınan doku örnekleri, içerisinde HEPES'li modifiye Eagle's MEM solüsyonu bulunan petri kaplarına alınır. Cerrahi işlem esnasında çıkarılan dilate tübülleri içeren doku örnekleri ameliyathanede hazır bulunan embriyologlara teslim edilir. Doku örnekleri embriyologlar tarafından disseke edilerek parçalanır ve tübül içerisindeki seminal plazma ve materyalin dışarıya çıkması sağlanır. 200 ve 400 büyütme mikroskoplar ile parçalanmış tübüllerin içerisinde sperm araştırılır. Doku örnekleri içerisinde sperm saptanması durumunda mikro-TESE operasyonuna son verilir. Bununla birlikte, sperm tespit edilememesi halinde diğer testis için de aynı cerrahi işlem uygulanarak doku örnekleri alınır. Sonrasında açılan testisler ve katlar anatomisine uygun olarak kapatılarak işlem sonlandırılır. Embriyologlar tarafından aynı işlemler bu dokular için de yapılır.

Histolojik değerlendirme ve sınıflama: Testis histolojileri hipospermatogenez (her seviyede spermatogenezin bulunduğu ama kantitatif olarak azalma görülmesi); maturasyon duraklaması (spermatogonium, spermatozoid ya da spermatozoid seviyesinde maturasyonun ilerlememesi); ya da germ hücre aplazisi (Sertoli cell-only (SCOS): seminifer tübüllerde hiç germ hücresi görülmemesi) şeklinde sınıflandırılır. Maturasyon duraklaması ya da germ hücre aplazisi bulunan örneklerde aynı zamanda spermatogenez odaklarının da bulunması durumu fokal spermatogenez olarak değerlendirilir.

Kadın Faktörünün Değerlendirilmesi: Kadın faktörünün araştırılması menstrüel siklusun üçüncü gününde transvajinal ultrasonografisi ile, antral folikül sayısı, tiroid stimülen hormon (TSH) ve prolaktin serum

düzeyleri ölçülür. Tubal pasaj ve uterin kavitenin değerlendirilebilmesi için histerosalpingografi ya da historoskopi yapılır.

Ovulasyon İndüksiyonu, Yumurta Toplama (OPU) ve İCSİ:

Yapılan incelemelerin sonucunda İCSİ siklusuna alınan hastalar gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist veya antagonist protokolüne uygun olarak stimülasyona alınır. Menstrüel siklusun üçüncü günü rekombinant FSH veya üriner gonadotropin kullanılarak stimülasyona başlanır. Takipler sırasında gün aşırı olarak vaginal ultrasonografi uygulanır ve hiperstimülasyon riski olan vakalarda ise kan estradiol seviyesi ölçülür. 17 mm ve üstü en az üç tane folikül varlığında final maturasyon için rekombinant human karyonik gonadotropin (hCG) injeksiyonu uygulanır. OPU işlemi hCG uygulanmasından 35 – 36 saat sonra yapılır. Ardından m-TESE ile elde edilen testiküler sperm kullanılarak İCSİ işlemi uygulanır. Fertilizasyon durumu izlenerek uygun olgularda 3. veya 5. gün embriyo transferi yapılır.

Dondurulmuş embriyo transfer siklusları ise çalışmaya dahil edilmemiştir.

İstatiksel analiz: IBM Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statics; Armonk, NY, ABD) Statistics Software 22 programı istatistiksel analiz için kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmada; Ocak 2005- Nisan 2017 tarihleri arasında OTA - Jinemed Hastanesi IVF Kliniğine başvuran, düzenli takipleri yapılan, kayıtlarına ulaşılan ve m-TESE yapılan azospermik hastalarda sperm bulma oranları, İCSİ sonrasında klinik gebelik ve canlı doğum oranları; sperm bulunmayanlarda ise testis histopatolojileri incelendi.

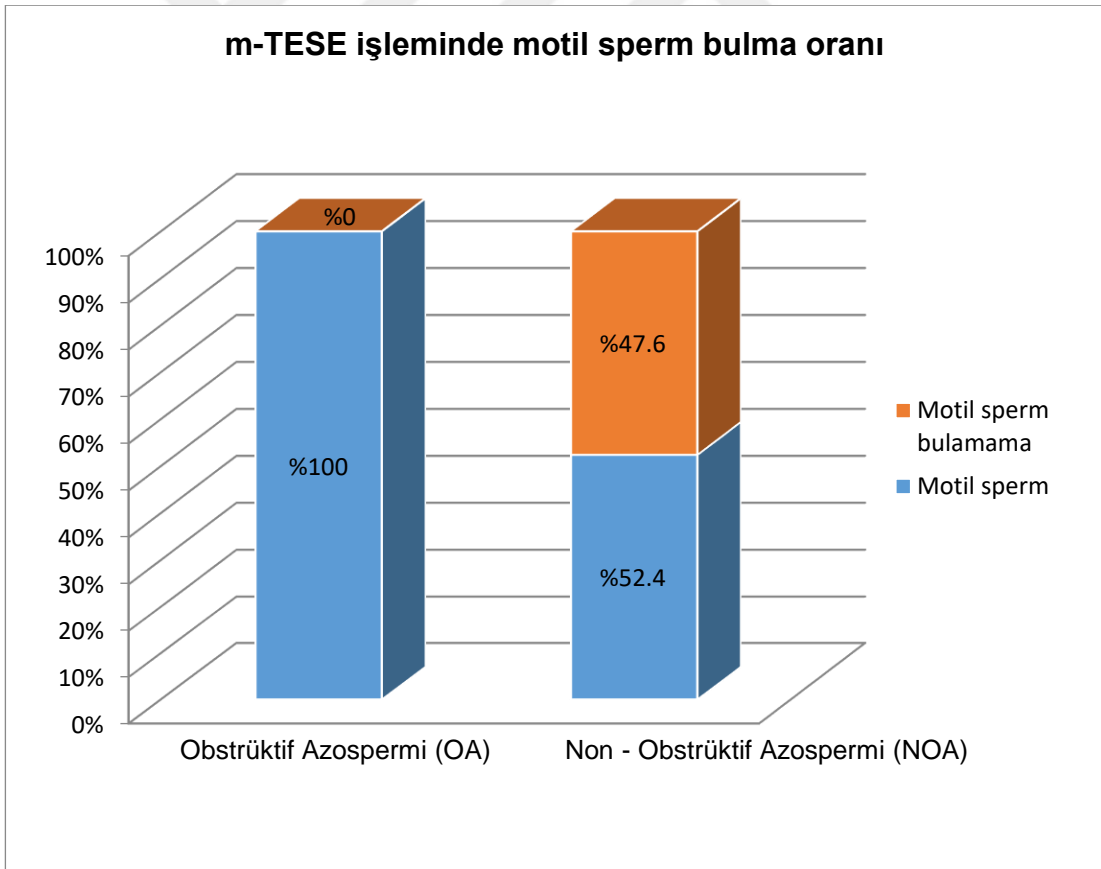
m-TESE yapılmasına verilen ve retrospektif olarak incelenen 342 azospermik hastanın 117'sinde OA, 225'sinde NOA olduğu saptanmıştır. Bu hastaların ortalama yaşı OA grubunda erkekte 34.2 ± 5.4 ve kadında 30.3 ± 2.9 yıl, ortalama infertilite süresi 28.2 ± 7.8 ay olarak saptanmıştır. NOA grubunda ise ortalama yaş; erkekte 35.3 ± 3.4 ve kadında 30.6 ± 3.3 yıl, ortalama infertilite süresi 30.3 ± 6.5 ay olarak saptanmıştır.

OA grubunda olguların % 68.9'unda endikasyon tek başına erkek faktörü iken %31.1'inde kadın faktörü de saptanmıştır. NOA grubunda ise olguların %65.4'ünde endikasyon tek başına erkek faktörü iken, %34.6'sında kadın faktörünün de olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: İnfertilite etiyolojisi

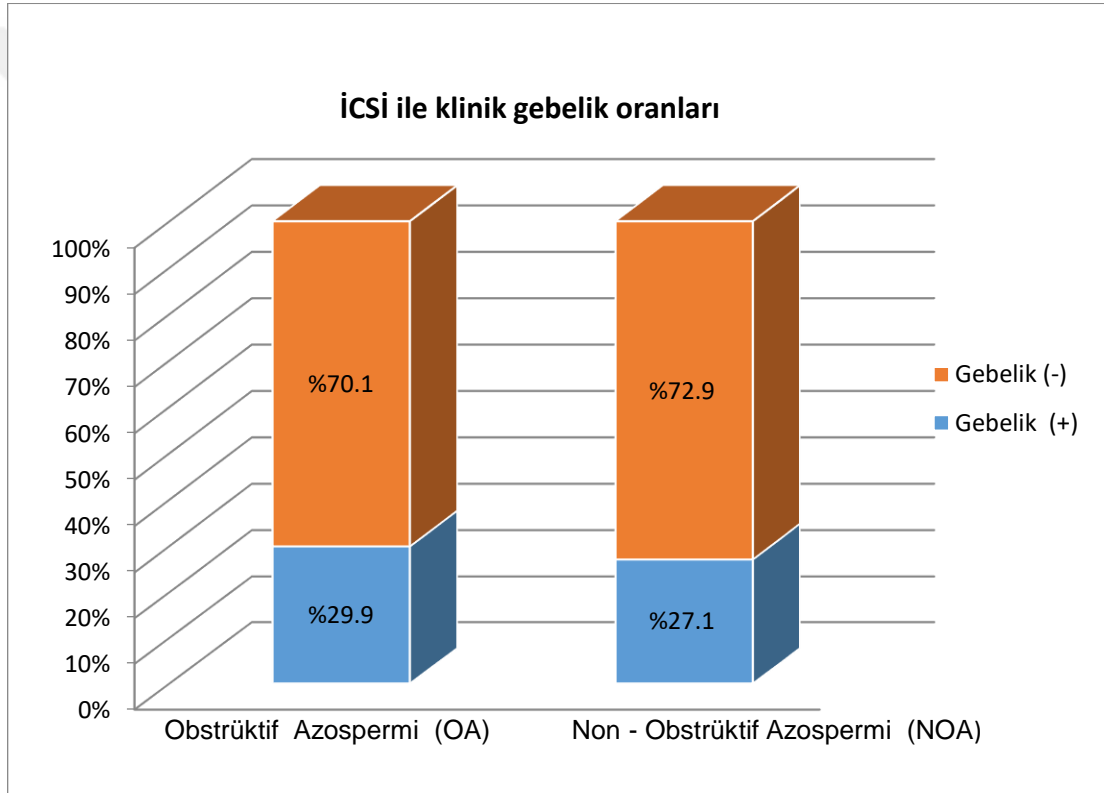
Değişkenler	OA (n=117)	NOA (n=225)
Erkek Faktörü	% 68.9	%65.4
Kadın Faktörü	%31.1	%34.6

m-TESE işlemi uygulanan OA tanısı konulmuş (117 hasta) hastalarının tamamında ve NOA tanısı konulmuş hastaların %52.4'ünde (118/225) motil sperm bulunmuştur. (Şekil 9). Hastaların serum FSH değeri ortalaması OA grubunda 11.7 ± 3.7 mIU/mL, testis hacmi ortalaması ise 12.5 ± 2.6 mL, NOA grubunda serum FSH değeri ortalaması 13.7 ± 5.4 mIU/mL ve testis hacmi ortalaması 9.8 ± 3.4 mL olduğu tespit edilmiştir. FSH değerleri her iki grupta da benzer olup, istatistiksel fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Testis hacmi NOA grubunda daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

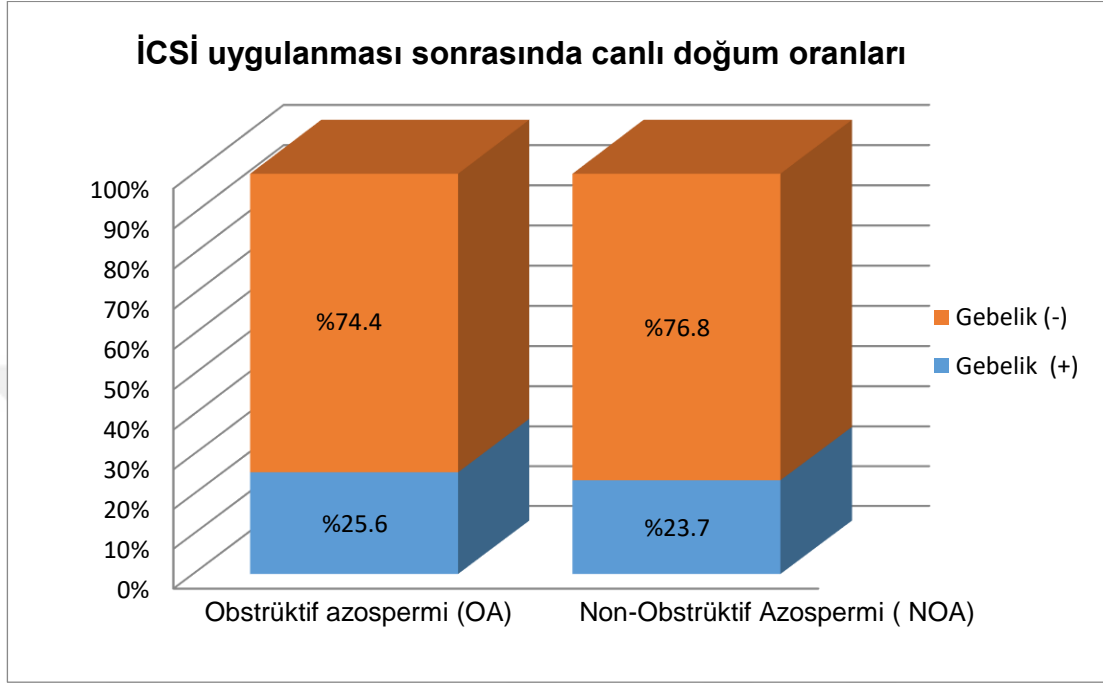


Şekil 9: Hastalarda motil sperm bulunma oranları

Motil sperm bulunan OA grubu hastalarda İCSİ uygulaması ile klinik gebelik oranı %29.9 (35/117) ve canlı doğum oranı %25.6 (30/117) olarak bulunmuştur (Şekil 10). Motil sperm bulunan ve İCSİ uygulanan NOA grubu hastalarında ise klinik gebelik oranı %27.1 (32/118) elde edilmiştir ve %23.7'si (27/118) canlı doğumla sonuçlanmıştır (p >0.05) (Tablo 5) (Şekil 11) .



Şekil 10: Hastalarda İCSİ ile gebelik oranları



Şekil 11:İCSİ ile canlı doğum oranları

Tablo 5: OA ve NOA Gruplarında Temel Özelliklerin Karşılaştırılması

DEĞİŞKENLER	OA hastaları (n=117)	NOA hastaları (n=225)	p
Erkek yaşı (yıl)	34.2 ± 5.4	35.3 ± 3.4	>0.05
Kadın yaşı (yıl)	30.3 ± 2.9	30.6 ± 3.3	>0.05
İnfertilite süresi (ay)	28.2 ± 7.8	30.3±6.5	>0.05
Testis hacimleri (mL)	12.5 ± 2.6	9.8 ± 3.4	>0.05
FSH değerleri (mIU/mL)	11.7 ± 3.7	13.7 ± 5.4	>0.05
Motil sperm bulma oranı	117(%100)	118 (%52.4)	<0.05
İCSİ sonrası klinik gebelik oranı	35 (%29.9)	32 (%27.1)	>0.05
İCSİ sonrası canlı doğum oranı	30 (%25.6)	27(%23.7)	>0.05

NOA grubunda m-TESE yapılan ve sperm bulunamayan 107 hastadan alınan testiküler dokuların histopatolojik değerlendirmesi yapılmıştır. 59 olguda germ hücre aplazisi, 42 olguda maturasyon arresti, 6 olguda ise hipospermatogenez tespit edilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Sperm bulunamayan NOA'lı hastaların histopatoloji bulguları

Testiküler Biyopsilerin Histopatolojisi	Sperm bulunamayan NOA (n = 107)
Germ hücre aplazisi	n=59 (%55.1)
Maturasyon arresti	n=42 (%39.2)
Hipospermatogenez	n=6 (%5.6)

m-TESE yapılan olgularda ciddi bir komplikasyon olmamıştır sadece 3 hastada postoperatif hematom gelişmiştir. Bu hastalar takip edilmiştir ve hematom takiple gerilemiştir. Ortalama işlem süresi 55.2 ± 25.5 dakika olarak bulunmuştur. Herhangi bir anestezi komplikasyonu ise görölmemiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda mikro – TESE yapılmasına karar verilen 342 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yapılan mikro – TESE işlemi ile OA grubu hastalarının tamamında (%100) motil sperm elde edilmiş ve olguların %25.6'sında canlı doğum sağlanmıştır. NOA grubu hastalarında ise; %52.4'ünde motil sperm elde edilmiş ve %23.7'sinde canlı doğum sağlanabilmiştir.

NOA grubu hastalarda sperm bulma oranları incelendiğinde; Vloeberghs ve arkadaşları, NOA tanısı konulan ve TESE uygulanan hastalarda sperm bulma oranını %40.5 ve gebelik oranını %37 bulmuştur. TESE uygulanan hastaların %13.4'ünün ise çocuk sahibi olduğunu belirlenmişlerdir (57). Ramasamy ve arkadaşları, çalışmalarında 792 hastaya uygulanan m-TESE ile sperm bulma oranını %60 olarak bildirmiştir (58). Bonarriba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise NOA olan hastaların %36'sında sperm bulunabildiği kaydedilmiştir (59). Bernie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; sperm bulma oranlarında %52 oranında m-TESE'nin, %35 orana sahip konvansiyonel TESE'ye göre daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (60). Çalışmamızda ise; NOA tanısı konulan hastaların % 52.4'ünde (118/225) motil sperm bulunmuştur ve böylece daha önce literatürde yayımlanan çalışmalarla uygun olduğunu göstermektedir.

Sperm bulma oranları (%25-%50) NOA olgunları için farklı çalışmalarda değişiklik göstermektedir (60-62). Değişik oranların çıkma sebebi bazı OA hastalarının NOA gibi değerlendirilmesi, çalışmalarda konvansiyonel TESE veya m-TESE olarak farklı TESE yöntemlerinin kullanılması ve bazı çalışmalarda İCSİ uygulamasında hareketsiz ve immatür spermlerin kullanılması olabilir.

m-TESE'de testiküler dokuya daha az vererek, daha fazla sperm elde edilebilmesi sperm bulma oranının yüksek olmasını sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada ise geniş seminifer tübüllerde sperm bulma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (63). Amer ve arkadaşlarına göre ise; m-TESE ve konvansiyonel TESE'nin karşılaştırıldığında hematoma, fibrozis, enfeksiyon ve testosteron düşüklüğü gibi akut ve kronik komplikasyonların m-TESE'de anlamlı derecede düşük olduğu ve her iki grupta uzun dönemde kalıcı devaskularizasyon gelişmediği ortaya konulmuştur (64). Çalışmamızda ise; sadece 3 hastada erken dönemde hematoma gelişmiş ve konservatif tedavi ile gerileme olmuştur.

Seo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NOA olan hastalarda m-TESE öncesi sperm bulunabilmesi için prediktif değerleri saptamaya yönelik olarak testis boyutu, testis patolojisi ve FSH değerlerini karşılaştırmıştır. Histopatolojik tanılara göre sperm bulunabilme oranları kıyaslanmıştır ve sonuç olarak sperm bulunabilme oranlarının testis boyutu ile FSH değerleri ile ilişkili olmadığı, histopatoloji ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (65).

Tun ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, NOA hastalarında TESE ile sperm bulma başarısına hangi faktörlerin etki ettiğini araştırmışlardır. Bu çalışmada 52 hasta çalışmaya alınmış olup, inhibin-B ve preoperatif serum FSH değerleri ve testis hacimleri ölçülmüştür. Hastaların % 56.6'sında sperm saptanmasına rağmen hiçbir parametrenin sperm bulunması ile anlamlı ilişkisi olmadığı görülmüştür (66). Bu çalışmada NOA hastalarında testis hacmi daha düşük bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. FSH değerlerinin ise m-TESE'de sperm bulma üzerinde etkisinin olmadığı ortaya konmuştur. NOA hasta grubunda olup sperm bulunamayanların histopatolojik değerlendirmesinde en sık germ hücre aplazisi saptanmıştır.

m-TESE işlemi OPU ile aynı gün veya bir gün önce yapılarak elde edilen sperm 24 saatlik inkübasyon sonrasında kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda fertilizasyon ve klinik gebelik oranlarında, m-TESE ve İCSİ uygulamasının aynı gün olan ile 24 saat inkübasyondan sonra kullanılan testiküler sperm arasında fark olmadığı bildirilmiştir (67,68). Çalışmamızda ise bu sebepten dolayı bir gün ara ile alınan testiküler spermlerle İCSİ sonuçları aynı grupta değerlendirilmiştir.

Daha önceden yapılan çalışmalarda NOA ve OA olan hastalarda testiküler sperm ile gebelik sonuçlarına bakıldığında bazı çalışmalarda OA grubu hastaların NOA grubu hastalara göre gebelik oranları daha iyi bulunurken bazılarında ise benzer gebelik oranları saptanmıştır (67,69). Kullanılan testiküler spermlerin bu farklılığın sebebi olabileceği düşünülmektedir.

İmmatür testiküler sperm kullanılan olgularda gebelik oranları ciddi olarak düşmektedir. Tanakaa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada round spermatid enjeksiyonu yapılan hastalarda, normal sperm ile yapılan İCSİ'ye göre çok daha düşük oranda da olsa sağlıklı gebelik elde edildiği bildirilmiştir (70). Park ve arkadaşları ise; motil testiküler sperm kullanılan olgularda non-motil sperm kullanılan olgulara göre gebelik oranlarının arttığını bildirmişlerdir (71). Çalışmamızda ise; sadece motil sperm kullanılan azospermik olgularda azospermi etyolojisi canlı doğum oranlarını etkilemediği saptanmıştır.

6. SONUÇ

Bu tez çalışması, mevcut bilgiler dahilinde OA ve NOA hasta gruplarında mikro-TESE’de sperm bulunma ihtimalini parametreler ile irdeleyen bir çalışmadır. Azospermik hastalarda m-TESE ile motil sperm bulunması ile İCSİ uygulaması sonucunda yaklaşık 4 çiftin 1’inde canlı doğum ile sonuçlanan gebelik elde edilebilmektedir. m-TESE işlemi ile elde edilen spermle yapılan İVF-İCSİ uygulamaları sonucunda OA ve NOA hasta gruplarında canlı doğum oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. m-TESE ise azospermik hastalarda çok düşük komplikasyon oranı ile gerçekleştirilebilir ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Povlsen BB, Aw LD, Laursen RJ, Esteves SC, Humaidan P. Pregnancy and birth after intracytoplasmic sperm injection with normal testicular spermatozoa in a patient with azoospermia and tail stump epididymal sperm. *Int Braz J Urol*, 2015, 41: 1220-1225.
2. McLachlan RI, O'Bryan MK. Clinical Review#: State of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 1013-1024.
3. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66: 691-700.
4. C. BS. *Male Reproductive Dysfunction*. 2 Baskı. Jaypee Brothers Medical, 2011: 390.
5. Aziz N. The importance of semen analysis in the context of azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68 Suppl 1: 35-38.
6. Tsai YR, Huang FJ, Lin PY, Kung FT, Lin YJ, Lan KC. Clinical outcomes and development of children born to couples with obstructive and nonobstructive azoospermia undergoing testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection: A comparative study. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015, 54: 155-159.
7. Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*, 2015, 17: 459-470.
8. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340 : 17-8.
9. Jabiyevev F. Azoospermi Nedeniyle Tese (Testiküler Sperm Ekstraksiyonu) Yapılmış Normal Karyotipli Erkek Hastalarda Hormon Profili Ve Testosteron/Östradiol Oranının Testis Biyopsi Patolojisi İle ilişkisinin Araştırılması Tıp Fakültesi Üroloji ABD. Uzmanlık Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi, 2013.

10. Amer M, Hagggar SE, Moustafa T, Abd El-Naser T, Zohdy W. Testicular sperm extraction: impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition. *Hum Reprod* 1999; 14: 3030-4.5.
11. Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997; 12: 1688-92.
12. Takada S, Tsujimura A, Ueda T, Matsuoka Y, Takao T, Miyagawa Y, Koga M, Takeyama M, Okamoto Y, Matsumiya K, Fujioka H, Nonomura N, Okuyama A. Androgen decline in patients with nonobstructive azoospermia after microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2008; 72: 114-8.
13. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14: 131-5.
14. Sadler TW. *Langman Medikal Embriyoloji*. Çeviri: Başaklar AC. 9 Baskı. Palme Yayıncılık, 2005: 385.
15. Yiğit S. Pentoksifilin Astenozoospermik Olgularda Sperm Kalitesine Etkilerinin Elektron Mikroskopu ile Araştırılması. Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2015.
16. Moore KL, Persaud TVN. *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. Yıldırım M, Dalçık H (Editörler). 2. Baskı; İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2009.
17. Schoenwolf G.C. SBB, Brauer P.R. , Francis-West P.H.,. Larsen's Human Embryology. İçinde: 5 Baskı. Churchill Livingstone, 2014: 576.
18. Martini F.H. TMJ, Tallitsch R.B.,. Human Anatomy. İçinde: 8 Baskı. Pearson, 2014: 896.
19. Marieb E.N. WPB, Mallatt J.B. Human Anatomy. İçinde: 6 Baskı. Benjamin Cummings, 2010: 880.
20. Ross M.H. PW. *Histology a Text and Atlas with Cell and Molecular Biology*. 6 Baskı. LWW, 2010: 974.
21. Altun A. Azospermik Olgulardan Alınan TESE Dokularının Ultrastrüktürel İncelenmesi Ve Nos İzofomlarının Etkisinin Değerlendirilmesi. Histoloji ve

- Embriyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi İstanbul: İstanbul Bilim Üniversitesi, 2013.
22. Krstic R.V. *Human Microscopic Anatomy: An Atlas for Students of Medicine and Biology*. Baskı. Springer, 2010: 616.
23. Özgül Abuç Ö. Nanopartiküllerin Fare Testis Dokusunda Endoplazmik Retikulum Stresi Üzerine Olan Etkileri. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2015. 56
24. Junqueira L.C. C.J. *Junqueira's Temel Histoloji Atlas*. Çeviri: Solakoğlu S. EA, Mutlu H.S. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009: 544.
25. Mescher A.L. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 13 Baskı. McGraw-Hill Education / Medical, 2013: 480.
26. Kubo N, Toh H, Shirane K, Shirakawa T, Kobayashi H, Sato T, Sone H, Sato Y, Tomizawa S, Tsurusaki Y, Shibata H, Saitsu H, Suzuki Y, Matsumoto N, Suyama M, Kono T, Ohbo K, Sasaki H. DNA methylation and gene expression dynamics during spermatogonial stem cell differentiation in the early postnatal mouse testis. *BMC Genomics*, 2015, 16: 624.
27. Moore K.L. PTVN, Torchia M.G. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology with Student Consult Online Access*. 9 Baskı. Saunders, 2011: 560.
28. Gartner L.P. HLJ. *Color Atlas and Text of Histology*. 6 Baskı. LWW, 2013: 512.
29. Parks JE, Lee DR, Huang S, Kaproth MT. Prospects for spermatogenesis in vitro. *Theriogenology*, 2003, 59: 73-86.
30. Trainer T.D. Testis and excretory duct system. İçinde: Sternberg S.S. (editör). *Histology for Pathologists*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997: 1022-1024.
31. Boitani C, Di Persio S, Esposito V, Vicini E. Spermatogonial cells: mouse, monkey and man comparison. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 59:79-88.

32. Jones R.E. LKH. *Human Reproductive Biology*. 4 Baskı. Academic Press, 2013: 400.
33. Barratt C.L.R. *Spermatogenesis*. Baskı. Cambridge, Cambridge University Pres, 1995. 57
34. Chen Q, Deng T, Han D. Testicular immunoregulation and spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 59:157-165.
35. Bittman EL. Timing in the Testis. *J Biol Rhythms*, 2016, 31: 12-36.
36. Barrett E.K. BSM, Boitano S. *Tıbbi Fizyolojisi*. Çeviri: H. G. 24 Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, 2015: 752.
37. J.E. H. *Tıbbi Fizyoloji*. Çeviri: B. Y. 12 Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, 2014: 1088.
38. Robin R. P. TEW. *Lippincott Fizyoloji*. Çeviri: İšoğlu-Alkaç Ü, Ermutlu M.N, Yılmaz M. 1 Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, 2013.
39. Fox S.I. *Human Physiology*. 14 Baskı. McGraw-Hill Education, 2015: 832.
40. Wang C. *Male Reproductive Function*. 1 Baskı. Springer, 2013: 344.
41. Lebovic D. GJD, Taylor R. *Reproductive Endocrinology and Infertility, Handbook for Clinicians*. 2 Baskı. Scrub Hill Press, 2013: 576.
42. Li LX, Dai HY, Ding XP, Zhang YP, Zhang XH, Ren HY, Chen ZY. Investigation of AZF microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. *Genet Mol Res*, 2015, 14: 15140-15147.
43. Host C, Skakkebaek A, Groth KA, Bojesen A. The role of hypogonadism in Klinefelter syndrome. *Asian J Androl*, 2014, 16: 185-191.
44. Mechlin CW, Kogan BA. What lessons can be learned from testicular histology in undescended testes? *Transl Androl Urol*, 2014, 3: 365-369.
45. Fawzy F, Hussein A, Eid MM, El Kashash AM, Salem HK. Cryptorchidism and Fertility. *Clin Med Insights Reprod Health*, 2015, 9: 39-43.
46. Nork JJ, Berger JH, Crain DS, Christman MS. Youth varicocele and varicocele treatment: a meta-analysis of semen outcomes. *Fertil Steril*, 2014, 102: 381-387 e386. 58

47. Alkaram A, McCullough A. Varicocele and its effect on testosterone: implications for the adolescent. *Transl Androl Urol*, 2014, 3: 413-417.
48. Pastuszek AW, Wang R. Varicocele and testicular function. *Asian J Androl*, 2015, 17: 659-667.
49. Stouffs K, Gheldof A, Tournaye H, Vandermaelen D, Bonduelle M, Lissens W, Seneca S. Sertoli Cell-Only Syndrome: Behind the Genetic Scenes. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 6191307.
50. Behre HM, Bergmann M, Simoni M, Tuttelmann F. Primary Testicular Failure. *Endotext [Internet]*, South Dartmouth (MA), 2015. [Erişim tarihi : 07.06.2017]. elektronik adresi:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279076/>
51. Lu JC, Huang YF, Lu NQ. Antisperm immunity and infertility. *Expert Rev Clin Immunol*, 2008, 4: 113-126.
52. Brazdova A, Senechal H, Peltre G, Poncet P. Immune Aspects of Female Infertility. *Int J Fertil Steril*, 2016, 10: 1-10.
53. Sancaktutar AA. İdiopatik İnfertil ve Fertil Erkeklerde Y Kromozomundaki Azospermik Faktör Genindeki Mikrodelesyonlar. Üroloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2006.
54. Cerasaro TS, Nachtsheim DA, Otero F, Parsons CL. The effect of testicular torsion on contralateral testis and the production of antisperm antibodies in rabbits. *J Urol*, 1984, 132: 577-579.
55. Sonksen J, Biering-Sorensen F. Fertility in men with spinal cord or cauda equina lesions. *Semin Neurol*, 1992, 12: 106-114.
56. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology*, 2014, 2: 20-24.
57. Vloeberghs V, Verheyen G, Haentjens P, Goossens A, Polyzos NP, Tournaye H. How successful in TESE-İCSI in couples with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*, 2015;30:1790-6.

58. Ramasamy R, Padilla WO, Osterberg EC, Srivastava A, Reifsnyder JE, Niederberger C, et al. A comparison of models for predicting sperm retrieval before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J. Urol*, 2013;189:638-42.
59. Bonarriba CR, Burgués JP, Vidana V, Ruiz X, Pizá P. Predictive factors of successful sperm retrieval in azoospermia. *Actas Urol, Esp* 2013;37:266-72.
60. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2015;104:1099-103.
61. Esteves SC, Miyaoka R, Orosz JE, Agarwal A. An update on sperm retrieval techniques for azoospermic male. *Clinics*, 2013;68:99-110.
62. Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod, Update* 2007;13:539-49.
63. Tezer M, Küçükdurmaz F, Kadioğlu A. mikroTESE. *Türkiye Klinikleri J Uroloji-Special Topics* 2008;1:91-7.
64. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod*, 2000;15:653-6.
65. Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *Int J Androl*, 2001;24:306-10.
66. Tunc L, Kirac M, Gurocak S, Yucel A, Kupeli B, Alkibay T, et al. Can serum Inhibin B and FSH levels, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia? *Int Urol Nephrol*, 2006;38:629-35.
67. Karacan M, Alwaeely F, Erkan S, Çebi Z, Berberoğlugil M, Batukan M, et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection cycles with fresh testicular

spermatozoa obtained on the day of or the day before oocyte collection and with cryopreserved testicular sperm in patients with azoospermia. *Fertil Steril*, 2013;100:975-80.

68. Levrant D, Ginath S, Farhi J, Nahum H, Glezerman M, Weissman A. Timing of testicular sperm retrieval procedures and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril*, 2001;76:380-3.
69. Schwarzer JU, Fiedler K, Hertwig IV, Krüsmann G, Würfel W, Mühlen B, et al. Male factors determining the outcome of intracytoplasmic sperm injection with epididymal and testicular spermatozoa. *Andrologia*, 2003;35:220-6.
70. Tanaka A, Nagayoshi M, Takemoto Y, Tanaka I, Kusunoki H, Watanabe S, et al. Fourteen babies born after round spermatid injection into human oocytes. *Proc Natl Acad Sci, U.S.A.* 2015;112:14629-34.
71. Park YS, Lee SH, Song SJ, Jun JH, Koong MK, Seo JT. Influence of motility on the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with fresh vs. frozen testicular sperm from men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril*, 2003;80:526-30.

8. EKLER

Etik kurul raporu

Çalışma Yeni Yüzyıl Üniversitesi etik kurulu tarafından 05.05.2017 tarihinde 023 karar numarası ile izin alınarak gerçekleştirildi.

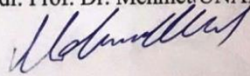
GİRİŞİMSEL OLMAYAN İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU									
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI			"Nonobstrüktif Azospermik Hastalarda Yapılan Mikro-TESE Sonuçlarının ve Gebelik Oranlarının Değerlendirilmesi"						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	SİGORTA								
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ								
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU								
	İLAN								
	YILLIK BİLDİRİM								
	SONUÇ RAPORU								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 023	Tarih: 05.05.2017							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu								
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Mehmet ÜNAL								
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza		
Prof. Dr. Gül BAKTIR	Farmakoloji	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Ahmet KÖROĞLU	Anestezi ve Reanimasyon	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi GOP Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mehmet ÜNAL	Fizyoloji	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Ayşe KAFKASLI	Kadın Hastalıkları	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi GOP Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Tuba GÜNEL	Moleküler Biyoloji ve Genetik	T.C İstanbul Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ahmet MİDİ	Patoloji	Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Nurten DAYIOĞLU	Biyoistatistik	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi 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"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Ayten ARIKAN	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Gökhan Yaşar DURAN	Hukuk	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa GÜMÜŞ		Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
*:Toplantıda Bulunma									
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet ÜNAL									
İmza:									
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.									

GİRİŞİMSEL OLMAYAN İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Merkez Mah. Çukurçeşme Caddesi No:51 Gaziosmanpaşa İstanbul
TELEFON	(0212) 615 38 38
FAKS	(0212) 615 38 49
E-POSTA	yyuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Nonobstrüktif Azospermik Hastalarda Yapılan Mikro-TESE Sonuçlarının ve Gebelik Oranlarının Değerlendirilmesi "		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	-		
	KOORDİNATÖRÜN UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ersi Abacı Kalfoglu		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Adli Tıp		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ota- Jinemed Hastanesi IVF Ünitesi		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Nüzhetiye Cad. Deryadil Sok. No:1 Beşiktaş/İstanbul		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-		
UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> DOKTORA TEZİ <input type="checkbox"/> YÜKSEK LİSANS TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/> YANDAL UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> DİĞER: PROJE ÇALIŞMASI <input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	<input type="checkbox"/> 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"/> Tıbbi cihaz klinik araştırması <input type="checkbox"/> İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları <input type="checkbox"/> İlaç dışı klinik araştırma <input type="checkbox"/> Anket çalışması <input checked="" type="checkbox"/> Retrospektif (geriye döntük) araştırma <input type="checkbox"/> Girişimsel (invaziv) olmayan klinik araştırma <input type="checkbox"/> Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle (kan, idrar, gayta, doku, görüntü gibi) yapılan çalışma <input type="checkbox"/> Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılan araştırma <input type="checkbox"/> Vücut fizyolojisi çalışması <input type="checkbox"/> Antropometrik ölçümlere dayalı çalışma <input type="checkbox"/> Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi çalışması			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet ÜNAL
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Selen

Soyadı: Kahraman

Doğum Yeri: Bakırköy / İSTANBUL

Doğum Tarihi: 14.03.1992

Uyruğu: T.C

Eğitim Durumu:

2015-2018

Yeni Yüzyıl Üniversitesi (İSTANBUL)

Sağlık Bilimleri Enstitüsü – Klinik Embriyoloji Yüksek
Lisansı

2015-2017

Eskişehir Anadolu Üniversitesi

Açık Öğretim Fakültesi – Sağlık Kurumları
İşletmeciliği

2010 – 2015

Haliç Üniversitesi(İSTANBUL)

Fen Edebiyat Fakültesi – Moleküler Biyoloji ve
Genetik Bölümü

2006-2010

Bakırköy Anadolu Lisesi (İSTANBUL)

Lise – Fen Bilimleri

2004- 2006

Kazım Karabekir İlköğretim Okulu(İSTANBUL)

1998-2004
(İSTANBUL)

Ataköy Emlak Kredi Bankası İlköğretim Okulu

Yabancı Dil: İngilizce

Bilgisayar: Temel Office Programları (Word, Excel, PowerPoint)

Bilimsel Etkinlikler:

- T.C Haliç Üniversitesi Genetik Kulübü(HÜGEN) Tüp Bebek Konferansı