

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KLİNİK EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI



KANSER HASTALARINDA TÜMÖR TİPİNİN
SPERMİYOGRAM VE İN VİTRO FERTİLİZASYON
BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dilan GÜNDOĞDU

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Elif ŞAHİN

İSTANBUL, 2025

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KLİNİK EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI



KANSER HASTALARINDA TÜMÖR TİPİNİN
SPERMİYOGRAM VE İN VİTRO FERTİLİZASYON
BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dilan GÜNDOĞDU

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Elif ŞAHİN

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Tülay İREZ

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Elif Sinem BİRELLER

İSTANBUL, 2025

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
TEZ ONAY BELGESİ

Klinik Embriyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı **21111102015** numaralı öğrencisi Dilan GÜNDOĞDU'nun “**KANSER HASTALARINDA TÜMÖR TİPİNİN SPERMİYOGRAM VE İN VİTRO FERTİLİZASYON BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİ**” adlı tez çalışması, Enstitümüz Yönetim Kurulunu 10.01.2025 tarih ve 2025/01 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından oy birliğiyle Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 31/01/2025

Dr.Öğr.Üyesi Elif ŞAHİN
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tülay İREZ

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Elif Sinem BİRELLER

Jüri Üyesi

ETİK BEYAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tezde;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

05 / 01 / 2025

Dilan GÜNDOĞDU

ÖNSÖZ

Tez sürecimin en başından beri tüm bilgi birikimi, akademik desteği ve bana her anlamda yol gösteren sevgili hocam, tez danışmanım **Dr. Öğr. Üyesi Elif ŞAHİN**' e,

Çalışmış olduğum kurumumun bana olan desteğinden dolayı **VKV Amerikan Hastanesi IVF Ünitesi**'ne ve bu çalışmada yoluma ışık tutan sevgili **Embriyolog Başak BALABAN**' a,

Tüm süreç boyunca, üroloji alanındaki çalışmaları ile her zaman desteğini ve bilgisini benden sakınmadan sabırla tezimin bitimine kadar olan süreçte yanımda olan sayın **Doç. Dr. Mert KILIÇ**' a,

Son olarak eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi hiçbir desteğini benden esirgemeyen bu süreçlere gelmemi sağlayan sevgili annem **Güler GÜNDOĞDU**, babam **Hüsnü GÜNDOĞDU** ve kardeşim **Kardelen GÜNDOĞDU**' ya sonsuz teşekkür ederim.

İSTANBUL, 2025

Dilan GÜNDOĞDU

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kanser	2
2.2. Erkek İnfertilitesi.....	4
2.3. Erkek Genital Sistemi	5
2.3.1 Semen	5
2.3.2 Seminal Veziküller	5
2.3.3. Prostat Bezi	6
2.3.4. Bulboüretral Bezler (Cowper Bezleri)	6
2.4. Sperm	6
2.4.1. Spermatogenez.....	7
2.4.2. Spermiyogram	8
2.5 Kriyoprezervasyon.....	10
2.6. İn Vitro Fertilizasyon.....	11
2.7. Orşiektomi	12
2.8. Histopatoloji ve Testis Kanseri Arasındaki İlişki	13

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Çalışmanın Amacı	15
3.2. Ön Çalışma	15
3.3. İstatistiksel Analiz	16
4.BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
6. KAYNAKLAR	29



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1: Sperm Konsantrasyonları.....	9
Tablo 4. 1: Hastaların Sosyodemografik Dağılımı	18
Tablo 4. 2: Histolojik Tipi Değişkeni Tek Yönlü Anova Analizi	19
Tablo 4. 3: Yaş Değişkeni İçin Bağımsız Örneklem T-Test Analizi	20
Tablo 4. 4: Tanı Değişkeni İçin Bağımsız Örneklem T-Test Analizi	21
Tablo 4. 5: Hasta Özellikleri	22
Tablo 4. 6: Oligospermi Olan ve Olmayan Gruplar Tablosu.....	23
Tablo 4. 7: Tümör Boyutu 30 Cut Off Değeri.....	24



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1: Metastaz.....	3
Şekil 2. 2: Hormon Salınımı	7
Şekil 4. 1: Testis Tümörü Kanseri Grubunun Histolojik Tipi Dağılımı	18
Şekil 4. 2: Tümör Boyutu ve Oligospermi.....	23
Şekil 4. 3: ROC Eğrisi	24
Şekil 4. 4: Tümör Boyutuna Göre Oligospermi Olma Olasılığı.....	25



KISALTMALAR LİSTESİ

ART : Assisted Reproductive Techniques

AFP : Alfa-Fetoprotein

DNA : Deoksiriboz Nükleik Asit

FSH : Folikül Uyarıcı Hormon

GnRH : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

GnRH_a : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Analogları

GnRHant : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Antagonistleri

HCG: Human Karyonik Gonadotropin

ICSI : Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (mikroenjeksiyon)

IVF : İn Vitro Fertilizasyon

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LH: Lüteinizan hormon

MESA: Mikroskop altında epididimden sperm alınması

NSE-GCT: Non-seminomatöz Germ Hücre Tümörleri

PESA: Epididimden sperm alınması

pH : Potential of Hydrogen

SEM: Seminom

TESA: Testisten sperm alınması

TESE: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

KANSER HASTALARINDA TÜMÖR TİPİNİN SPERMİYOGRAM VE İN VİTRO FERTİLİZASYON BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİ

Kemoterapi gerektirecek kanser türleri (örneğin hematolojik kanserler, sarkomalar) ve özellikle testis kanseri nedeniyle orşiektomi yapılacak hastalar, tedavi sonrasında sperm kalitesinde ciddi bozulmalar yaşayabilir ve bu durum infertiliteye yol açabilir. Bu nedenle, kemoterapi öncesi sperm dondurulması ve gerektiğinde yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile kullanılması, uzun yıllardır önerilen bir uygulamadır.

Daha önceki çalışmalar, farklı kanser türlerinin ve hastaların demografik özelliklerinin sperm kalitesi ve YÜT başarı oranları üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Özellikle testis tümörünün histopatolojik özelliklerinin, sperm kalitesi ve YÜT başarısı üzerindeki etkisi detaylı bir şekilde incelenmiştir.

Bu retrospektif çalışmanın amacı, farklı kanser türlerinin ve testis tümörü alt tiplerinin histopatolojik ve klinik özelliklerini incelemek ve bunların sperm parametreleri ile fertilite (üreme) başarısı üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Çalışma, kanser tipinin ve alt tipinin sperm dondurulmadan önceki değerleriyle ilişkisini inceleyecek ve kemoterapi sonrası YÜT uygulanan hastalarda fertilite başarı oranlarıyla ilgili veriler elde edecektir. Bu sayede, yukarıda belirtilen konularda daha fazla bilgi ve katkı sağlanması hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Kriyoprezervasyon, İnfertilite

Dilan GÜNDOĞDU, 2025

ABSTRACT

THE EFFECT OF TUMOR TYPE ON SPERMIOGRAM AND IN VITRO FERTILIZATION SUCCESS IN CANCER PATIENTS

Patients who will undergo orchiectomy due to cancer types requiring chemotherapy (e.g. hematological cancers, sarcomas) and especially testicular cancer may experience serious deterioration in sperm quality after treatment, which may lead to infertility. Therefore, freezing sperm before chemotherapy and using it with assisted reproductive techniques (ART) when necessary has been a recommended practice for many years.

Previous studies have investigated the effects of different cancer types and demographic characteristics of patients on sperm quality and ART success rates. In particular, the effect of histopathological features of testicular tumors on sperm quality and ART success has been examined in detail.

The aim of this retrospective study is to examine the histopathological and clinical features of different cancer types and testicular tumor subtypes and to evaluate their effects on sperm parameters and fertility success. The study will examine the relationship between cancer type and subtype and values before sperm freezing and will obtain data on fertility success rates in patients who undergo ART after chemotherapy. In this way, it is aimed to provide more information and contributions on the above-mentioned issues.

Keywords: Cancer, Cryopreservation, Infertility

Dilan GÜNDOĞDU, 2025

1. GİRİŞ

Kanser tedavileri erkeklerde üreme sağlığını ciddi bir şekilde etkileyebilir. Ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemler, sperm üretimini olumsuz etkileyerek erkek infertilitesine yol açabilir. Bu durum özellikle testis tümörlü hastalar başta olmak üzere kanser tanısı olan erkeklerde sıkça karşılaşılan bir sorundur (Agarwal ve Allamaneni, 2005).

Yapılan araştırmalar, testis kanserleri erkeklerin tedavi öncesi alınan semen örneklerinde oligospermi oranının %52 gibi yüksek bir seviyede olduğunu göstermiştir. Bu veriler testis kanserinin üreme sağlığı üzerindeki etkisinin diğer kanser türlerine göre daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Williams vd., 2009).

Bu süreçte sperm hücrelerinin dondurularak ileride kullanılmak üzere saklanması yani kriyoprezervasyon yöntemi, erkeklerin gelecekte çocuk sahibi olmasını korumak için etkili bir yöntemdir.

Çalışmamda, hem kanser diğer tiplerinin hem de testis tümör alt tiplerinin histopatolojik ve klinik özelliklerini, spermiyogram ve fertilitate etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu sayede kanser tipinin/alt tipinin sperm örnekleri dondurulmadan önceki değerleri ile ilişkisi değerlendirilmiş ayrıca kriyoprezervasyon ve kemoterapi sonrası YÜT uygulanan hastalarda fertilitate başarısı üzerine veriler elde edilecektir.

Özellikle histopatolojik olarak seminom ve non-seminom tümör kıyaslaması ve tümör evresinin sperm sonuçlarına etkisi ile ilgili veriler tartışmalıdır. Bu yüksek lisans tezi kapsamında seminom ve non-seminom tümör kıyaslaması ve tümör evresinin de sperm sonuçlarına etkisi gibi konularda da hastaların üreme sağlığı üzerindeki risklere ışık tutmayı hem de kriyoprezervasyonun önemine dikkat çekmeyi ve literatüre katkı sağlaması da hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

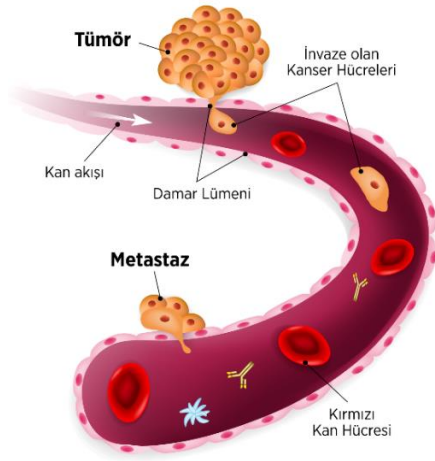
Tarih boyunca insanlarda ve hayvanlarda çok eski zamanlardan beri görülen bir hastalıktır. Bu hastalığa dair en eski yazılı kayıtlar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanır. Kanser kelimesi Latinceye yengeç anlamına gelen ‘cancer’ ve ‘carcinos’ sözcüklerinden türemiştir. Tümör terimi ise, tümörün çevresindeki şişmiş damarların yengeç bacaklarına benzediğini düşündükleri için Hipokrat tarafından kullanılmıştır. Bir diğer Yunan Doktor Galen ise tümör için şişlik anlamına gelen ‘oncos’ terimini kullanmıştır (Fitzmaurice vd., 2013).

Kanser, hücrelerin bulundukları dokuda kontrolsüz şekilde çoğalarak bir kitle oluşturduğu ve bazen bu kitleden ayrılan hücrelerin vücudun diğer bölgelerine yayıldığı bir hastalık grubudur. Normalde hücrelerin bölünmesi ve görevlerini yerine getirmesi belirli bir düzen içinde gerçekleşir. Biyolojik mekanizma genetik değişimlerle bozularak hücrenin kontrolsüz büyümesine yol açar ve bu da kanserin temel nedenlerinden biridir. Hücrelerin bölünmesi ve işleyişi genler tarafından kontrol edildiği için kanser genlerle doğrudan ilişkilidir. Genler kromozomlar üzerine sıkı bir şekilde paketlenmiştir (Türk Kanser Enstitüsü, 2024).

Bu genlerle oluşan fiziksel veya kimyasal hasarlar hücrelerin normal çalışmasını etkileyebilir. DNA tamir mekanizmaları bu tür hasarları onarmaya çalışsa da her zaman başarılı olamaz. Onarım gerçekleşmediğinde, genlerin ürettiği proteinler ya eksik ya da hatalı olur ve bu da hücrelerin işlevlerini bozarak sorunlara yol açar. Bu genetik değişiklikler hücrenin büyümesini ve çoğalmasını destekleyen sinyalleri arttırırken, hastalıklı hücrelerin bağışıklık sistemi ya da doğal süreçler tarafından yok edilmesini sağlayan mekanizmayı zayıflatır. Sonuç olarak, kanser hücreleri doku fizyolojisini düzenleyen dış uyarılara karşı duyarsızlaşır ve kontrolsüz bir şekilde yayılmasına neden olur. Kanser oluşumunda genetik faktörlerin önemli bir yeri vardır. Bazı faktörler aileden çocuklara kalıtsal olarak geçebilir.

Ancak her zaman böyle olmaz; bazı genetik değişimler, yalnızca hastalığın ortaya çıktığı hücrelerde ve kişinin yaşamı sırasında, bireye özgü somatik mutasyonlar şeklinde gelişebilir. Bu mutasyonlar dış etkenlerle ya da hücrelerin doğal süreçlerindeki hatalarla ortaya çıkabilir (Türk Kanser Enstitüsü, 2024).

Kanserler genellikle ‘kötü huylu’ olarak adlandırılan metastatik tümörlerdir ve bu özellikleri ile ‘iyi huylu’ olarak bilinen benign tümörlerden ayrılır. Benign tümörler genellikle bulundukları yerde sınırlı kalır ve çevre dokulara zarar vermez. Ancak kötü huylu tümörler kontrolsüz bir şekilde büyüyerek çevredeki doku ve organları istila edebilir. Bunun yanı sıra, bu tümörler kanser hücrelerini lenf düğümleri gibi yakın bölgelere yayabilir ve kan dolaşımı ya da lenf sistemi yoluyla vücudun uzak organ ve dokularına taşınabilir (Şekil 2.1) (Türk Kanser Enstitüsü). Bu sürece metastaz denir ve bu kötü huylu tümörlerin en tehlikeli özelliklerinden biridir, çünkü kanser hücrelerinde metastaz, pek çok biyokimyasal ve moleküler faktör tarafından yönlendirilen kompleks bir süreçtir ve kanser tedavilerinde yüksek oranda sınırlayıcıdır (Özkara vd, 2020).



Tümör hücreleri bulundukları bölgeden yayılabilmek için bazı enzimler salgılar. Bu enzimler hücrelerin bağ dokusunu geçip kan damarlarına girmesini sağlar (Türk Kanser Enstitüsü).

Şekil 2. 1: Metastaz

Kanserin tedavisinde, en sık tercih edilen yöntemler arasında ilaçla tedavi (kemoterapi), ışın tedavisi (radyoterapi) ve cerrahi müdahaleler bulunmaktadır. Bu yöntemler hastalığın türüne ve evresine göre farklı şekillerde bir araya getirilebilir.

Kemoterapiden bahsedecek olursak, burada temel amaç kullanılan kemoterapötik ajanlarla kanser hücrelerini hedef alarak yok etmektir. Kemoterapi genellikle iki şekilde uygulanabilir: Eğer tümör büyükse ve cerrahi müdahale öncesinde küçültülmesi gerekiyorsa, bu tedaviye ‘neoadjuvan kemoterapi’ denir. Bunun dışında kemoterapi tek başına kullanıldığında hastalığın yayılımını kontrol altına almak veya tamamen ortadan kaldırmak için tercih edilir (Mian vd., 2016).

2.2. Erkek İnfertilitesi

İnfertilite, bir çiftin bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişki yaşamasına rağmen hamileliğin gerçekleşmemesi durumudur. Araştırmalara göre, üreme çağında olan her altı kişiden biri bu sorunla karşılaşabilir. Vakaların yaklaşık %20’si yalnızca erkeklerden kaynaklanır ve toplam kısırlık vakalarının %50’sinde erkek faktörü de rol oynar (Schlegel vd., 2021).

Erkeklerde infertiliteye yol açabilecek bazı faktörler şunlardır: Üreme sistemindeki tıkanıklıkla beraber meni ile ilgili sorunlar, hormonal bozukluklar, sperm üretimini olumsuz etkileyen tıbbi tedaviler (kemoterapi gibi) nedeniyle testislerin sperm üretememesi, spermin anormal şekli (morfolojisi) ya da yeterince hareket edememesi (motilitesi) de bu duruma yol açabilir. Erkek infertilitesini değerlendirmek için önce detaylı bir sağlık öyküsü alınır (Leslie vd., 2024).

2.3. Erkek Genital Sistemi

2.3.1 Semen

Semen, üreme sürecinde kritik rol oynar. Çoğunlukla spermle karıştırılsa da aslında erkek üreme sistemindeki farklı bezlerin ürettiği birçok maddeyi içerir. Seminal veziküller, prostat bezi ve diğer yardımcı bezler tarafından üretilen sıvılar, spermi taşıyan bu karışıma katılır. Bu sıvı sperm için besleyici bir ortam sağlar ve sperm hareketliliği ile hayatta kalmasını destekler (Junqueira Temel Histoloji, 2019).

2.3.2 Seminal Veziküller

Seminal veziküller, prostat ve bulboüretral bezlerle birlikte üreme sisteminde yer alan bir çift bezdir (Zhang vd, 2018).

Seminal veziküller, pelvis bölgesinde, rektumun üzerinde, mesanenin altında ve prostatın arkasında yer alır. Seminal veziküller, meninin yaklaşık %70'ini oluşturan özel bir sıvı salgılar. Bu sıvı hafif alkali yapısıyla sperm için önemli rol oynar, meninin pH seviyesini arttırarak vajinadaki asidik ortamı dengeler ve spermin hayatta kalmasını destekler. Ayrıca sperm için sağlayan fruktoz içerir. Bunun yanında enzimler, proteinler, C vitamini ve prostaglandinler gibi bileşenler de bu sıvının içinde bulunur (Wang vd, 2018).

Nadiren de olsa taş oluşumu, sıvı birikmesi sonucu gelişen kistler, enfeksiyonlar, iltihaplanmalar ve bazen de tümörler gibi iyi ya da kötü huylu tümörler gibi durumlar bu bezlerde sorunlara yol açar. Seminal veziküllerin parostat bezine yakın olması, kanserin evrelendirilmesi ve tedavisinde önemli rol oynar. Bu bezdeki kanserli hücrelerin çoğu prostat kanserinin yayılmasından kaynaklanır (McKay vd. 2023).

2.3.3. Prostat Bezi

Prostat, mesanenin altında ve idrar yolunu (üretra) çevreleyen ceviz büyüklüğünde bir organdır. Fibromusküler stroma adı verilen kas ve bağ dokusundan oluşan bir yapı ile çevrilidir. Psödo tabakalı epitel içeren dallanmış bir kanal sistemine sahiptir (Roxanne vd, 2017).

Bir diğer yandan prostat, ejakülasyon sırasında salgıladığı sıvılarla erkek üreme sistemine katkı sağlayan ve fertilitiyi arttıran bir cinsiyet bezidir. Meninin %25-30'u prostat bezindeki dokular tarafından üretilir. Bu sıvı spermi besler ve pH seviyesini yüksek tutarak korur. Geri kalan kısmı ise seminal veziküllerin ürettiği kısımdır.

Prostat bezinin düzgün çalışabilmesi, androjenler olarak bilinen erkeklik hormonlarına, özellikle de testosterona bağlıdır. Testosteron, prostatın sağlıklı bir şekilde büyümesini, işlevlerini yerine getirmesini ve salgı üretimini destekler. Bu hormon prostatın yapısını korurken, üreme sağlığı içinde hayati bir rol oynar (Alukal ve Lepor, 2010).

2.3.4. Bulboüretal Bezler (Cowper Bezleri)

Cowper bezleri, prostatın altında ve penisin tabanına yakın bir yerde bulunur. Üretraya açılan kısa kanalları olan bu bezler, mukus salgısı üreten tübül ve alvoellerle dolu küçük loblardan oluşur ve yoğun bağ dokusu ile çevrilidir. Ürettikleri salgı, spermin sağlıklı bir şekilde korunması ve taşınması için önemli bir görev üstlenir. Ayrıca üretrayı kayganlaştırır ve asidik ortamı dengeler (Ünal ve Serkant, 2017).

2.4. Sperm

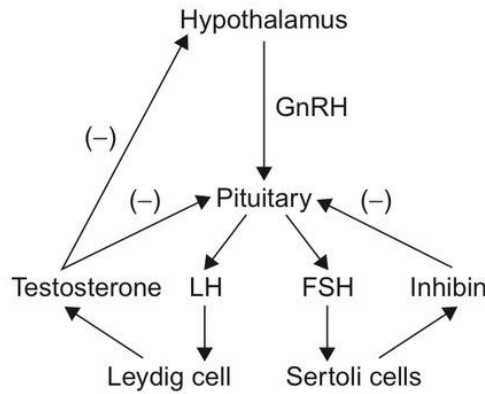
Sperm, erkek bireylere özgü bir üreme hücresi olup, bilimsel literatürde spermatozoon olarak adlandırılır. Sperm hücreleri testislerde gerçekleşen ve spermatogenez olarak adlandırılan bir süreç sonucunda kök hücrelerin olgunlaşarak üreme için hazır hale gelmesiyle oluşur.

Sperm üretimi vücudun belirli hormonları salgılaması ile başlar. Bu temel hormonlar; folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve testosterondur (Baby, 2022; Aquila vd, 2008).

2.4.1. Spermatogenez

Spermatogonyalar, testiste bulunan diploid germ hücreleridir ve mitoz bölünme ile kendi sayılarını korurlar. Böylece yaşam boyu sperm üretiminin sürekliliğini sağlayarak üreme sisteminin temelini oluştururlar (Book of the Embriology at a Glance, 2nd Edition).

Testosteron ve sperm üretimi, vücutta salgılanan çeşitli hormonlarla düzenlenir. Hipotalamus, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgılar. Bu hormon LH ve FSH'ın üretimini başlatır. LH, testosteron üretimini teşvik ederken, FSH, sertoli hücrelerini uyarak sperm üretimini artırır. Sertoli hücreleri aynı zamanda inhibin adlı bir hormon salgılar, bu da FSH üretimini engeller. Vücutta testosteron seviyeleri, negatif geri besleme yoluyla sabit tutulur. Şekil 2'de hormonların salınımı şematik olarak gösterilmiştir (Şekil 2.2; Michel, 2014).



Şekil 2. 2: Hormon Salınımı

Gerekli hormon seviyelerine ulaşıldığında, testislerde bulunan seminifer tübüller sperm üretimini başlatır. Sperm oluşumunun ilk aşamasında, eşey hücreleri bölünerek farklılaşır ve gelişmeye başlar.

Gelişen spermier kuyruklarının yardımıyla testislerin arkasında bulunan epididim adı verilen tüpe taşınır. Epididimde spermier yaklaşık beş hafta boyunca gelişimini tamamlar ve olgunlaşır. Olgunlaşan spermier, ereksiyon gerçekleşene kadar burada depolanır. Sperm oluşum süreci yaklaşık 70 gün sürer ve sonunda üreme için hazır, olgun bir sperm ortaya çıkar.

Klinik açıdan incelendiğinde, sperm anomalilerinin sık karşılaşılan bir durum olduğu görülür. Fertilite değerlendirmeleri sırasında semen örneklerinde spermatozoa sayısı, konsantrasyonu ve anormal sperm oranları tespit edilir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, toksik maddeler, kemoterapi, radyasyon gibi çeşitli biyolojik ve çevresel faktörler sperm sayısını azaltarak ve yapısını bozarak üreme sağlığını olumsuz etkiler (Book of the Embriology at a Glance, 2nd Edition).

2.4.2. Spermiyogram

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde ilk ve en önemli inceleme yöntemi semen analizi yani spermiyogramdır. Bu test, sperm hücrelerinin sayısını, hareketliliğini ve yapısal özelliklerini değerlendirerek tanı koymada temel bir rol oynar.

Klinik araştırma sürecinde erkek hastanın kapsamlı ve sistematik bir şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşır. Bu süreç hastanın geçmiş sağlık durumunu ayrıntılı şekilde sorgulayan anemnez ile başlar. Ardından üreme sağlığını etkileyecek olası fiziksel belirtilerin saptanması amacı ile fiziksel muayene gerçekleştirilir. Son olarak yapılacak olan semen analizi testi ejakülat örneğinin laboratuvarında incelenmesi ile tanı ve tedavi sürecine katkı sağlar (Gartner vd, 2001).

Semen analizi için ejakülat 2 ila 7 gün arasında cinsel perhiz sonrası, steril bir kaba mastürbasyon yoluyla alınmalıdır. Cinsel perhiz süresinin bu aralığı aşmaması güvenilir sonuçlar elde etmek için önemlidir. Alınan örnek en 30 dakika içerisinde laboratuvara ulaştırılmalı ve uygun koşullarda saklanmalıdır. Analiz sırasında ejakülatın miktarı, rengi, sıvılaşma süresi, kıvamı ve pH seviyesi detaylı bir şekilde değerlendirilir (WHO, 2010).

Sperm yoğunluğunu değerlendirmek için 100 karelik bir alan üzerinde sayım yapılır. Bu süreçte kullanılan cihazın özelliklerine göre bir karedeki ortalama sperm sayısı hesaplanır ve sonuç, milyon/ml birimi ile ifade edilir. Sperm konsantrasyonu ise, ejakülatın her 1 mililitresinde bulunan sperm miktarı olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre normal kabul edilen sperm konsantrasyonu 20 milyon/ml olarak kabul edilir (Murrel, 2018). Sperm konsantrasyonlarına göre oligospermi tanıları Tablo 2.1'deki gibidir.

Tablo 2. 1: Sperm Konsantrasyonları

Tanım	Sperm sayısı (milyon/ml)
Azospermi	0
Şiddetli oligospermi	<1
Orta oligospermi	1-5
Hafif oligospermi	5-20
Normospermi	>20

Oligospermiye sahip bireylerde, sperm sayısının mililitre başına 5 milyonun altına düşmesi, şiddetli oligospermi olarak adlandırılır. Bu durumda doğal yollarla gebelik elde etme olasılığı oldukça düşük olduğundan, genellikle yardımcı üreme yöntemlerine ihtiyaç duyulur (Guo vd., 2012).

Sperm motilitesi, ejakülatta bulunan spermelerin ileriye doğru hareket etme kabiliyetiyle tanımlanır ve genellikle progresif hareketli sperm oranı ya da hızlı ilerleyen spermelerin yüzdesi üzerinden değerlendirilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bu hareketliliği dört farklı kategoriyle sınıflandırır: 0, tamamen hareketsiz spermeleri ifade ederken; 1, anormal ya da yetersiz hareketi temsil eder. 2, yerinde sınırlı bir hareketi tanımlarken; 3, yavaş ancak doğrusal olmayan bir ilerlemeyi gösterir. 4 ise hızlı ve ileriye doğru güçlü bir hareketliliği ifade eder. Bu sınıflandırma, spermin fonksiyonel kapasitesini ve üreme potansiyelini anlamada önemli bir rehberdir (WHO, 2010.)

2.5 Kriyoprezervasyon

Gametlerin, embriyoların ve üreme dokularının (yumurtalık ve testis) dondurularak saklanması, günümüzde pek çok alanda yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Kriyoprezervasyon, genetik materyali uzun bir süre koruyarak, yardımcı üreme teknikleri sürecinde de sıkça tercih edilen bir yöntemdir (Benson vd, 2012). Kısaca, dokuların koruyucu maddeler yani kriyoprotektanlarla işlendikten sonra soğutulup, -196 °C'deki sıvı azot içerisinde saklanması işlemidir (Cheng ve Mruk, 2002).

Gliserol, sperm hücrelerini dondurmak için yaygın olarak kullanılırken, etil alkol ise bu süreci hızlandırır. Geçirgen olmayan maddeler, geçirgen kriyoprotektanlarla birlikte kullanıldığında, ozmotik basınç değişikliğinden dolayı oluşabilecek zararı engeller. Çözme işleminde ise yine basınçtan dolayı hücrelerin şişmesini önlemek için şekerler (sükroz, hekroz, glukoz) ve polisakkaritler kullanılır (Hossain ve Nagamani, 2012).

Erkek infertilitesi tedavisinde önemli bir yöntem olan sperm kriyoprezervasyonu (dondurulması), 1980'li yıllardan itibaren üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinde rutin olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bu teknik, erkek üreme hücrelerinin düşük sıcaklıklarda uzun süre saklanmasını sağlayarak özellikle tüp bebek ve mikroenjeksiyon gibi ileri üreme yöntemlerinde kullanılmak üzere sperm kalitesini ve fonksiyonunu korumaktadır (Mahadevan, 1983).

Sperm kriyoprezervasyonu, kemoterapi ve radyoterapi göre hastalarda, sperm sayısının düşük olduğu şiddetli oligospermi durumlarında yaygın olarak uygulanır (Öfke vd, 2003).

Kanser teşhisi konulmuş erkeklerde üreme hücrelerini korumak için iki farklı yöntem uygulanabilir. Bunlardan biri sperm hücrelerinin dondurularak saklanması, diğeri testis dokusunun alınarak dondurulması ve ileri de kullanabilmek için muhafaza edilmesidir.

Çoğu üremeye yardımcı tedavi merkezi, kanser tedavisi başlamadan önce sperm kriyoprezervasyonunu önerir ve bunu rutin olarak uygular. Bu süreçte sperm, laboratuvar ortamında yıkanarak, koruyucu maddelerle (kriyoprotektan) karıştırılır ve ardından klasik yavaş dondurma işlemi ile saklanır (Delilbaşı, 2008.).

Sperm dondurma, ejakülasyonla elde edilen sperm ya da özel yöntemlerle (PESA, TESA, MESA) alınan spermle yapılır. PESA, epididimden sperm alınması, TESA, testisten sperm alınması; MESA ise mikroskop altında epididimden sperm alınması işlemidir. Bu yöntemlerle elde edilen sperm kriyoprezervasyon işlemi yapılarak infertilitenin önüne geçmek amacı ile muhafaza edilir (Delilbaşı, 2008.).

Testis dokusu dondurulması ise TESE (testiküler sperm ekstraksiyonu) ve ya mikro TESE (mikroskop altında testiküler sperm ekstraksiyonu) yöntemleriyle testisten biyopsi alınarak yapılır. Alınan doku, doğrudan parça şeklinde ya da testis hücrelerinin süspansiyon haline getirilip, daha sonra kriyoprezervasyon işlemi yapılır (KerosV vd, 2007).

2.6. İn Vitro Fertilizasyon

Tüp bebek yöntemi yani bilimsel adı ile İn Vitro Fertilizasyon (IVF), çiftlerin doğal yolla gebelik elde edemedikleri durumlarda başvurulacak ileri düzey üreme teknolojisidir. Bu yöntem genellikle erkek kaynaklı infertilite sorunları, kadın üreme sistemi ile ilgili problemler ya da açıklanamayan infertilite durumlarında devreye girer. Bu süreç, yumurtanın spermle laboratuvar koşullarında buluşturularak, vücut dışında döllenmesi ile gerçekleşir. Döllenmiş yumurta daha sonra anne rahmine yerleştirilir, böylece gebelik oluşumu desteklenir (Uysal, 2003).

Tüp bebek tedavisinde ilk adım, yumurtalıkların uyarılmasıdır. Bu süreçte çeşitli ilaçlar, örneğin klomifen sitrat, letrozol ve gonadotropinler kullanılır. Yumurtaların gelişimi, ultrason ve kan testleri ile izlenir. LH dalgalanmalarını engellemek için GnRH analogları veya antagonistleri kullanılır. Doğal siklus IVF düşük gebelik oranları nedeniyle nadiren tercih edilir.

Yumurtalıkların uyarılmasıyla 10-20 yumurta elde edilir ve bu işlem için iki ana yöntem vardır: uzun GnRHa protokolü ve GnRHant protokolü. Ayrıca, daha az ilaç kullanarak yapılan minimal stimülasyon yöntemi de vardır, bu yöntem daha düşük maliyetli olsa da canlı doğum oranları biraz daha düşüktür (Choe J, Shanks AL., 2023).

Oosit döllemede, ya geleneksel tohumlama ya da ICSI kullanılır. Erkek kaynaklı infertilite, tüp bebek tedavisinde önemli rol oynar. Çünkü, sperm hücrelerinin kalitesi, hareketliliği ve sayısı, tedavinin başarısını doğrudan etkileyen faktörlerdir. Bu süreçte, donör sperm kullanımı veya ICSI yöntemi gibi çeşitli tıbbi teknikler de devreye girer (FertiJin, 2024).

Sperm, yoğunluk santrifüjleme ve özel bir ortamda yıkanarak dölleme için hazırlanır. Normalde, 50.000 ila 100.000 sperm, 12-18 saat boyunca oositle bekletilir. Ancak erkek kaynaklı infertilite durumlarında, hareketsiz sperm doğrudan oositin içine enjekte edilerek dölleme sağlanır ve bu spermin oosit etrafındaki koruyucu tabakayı geçme gerekliliğini ortadan kaldırır (Glujovsky vd., 2016).

Embriyo transferi veya oosit toplama gününde progesteron takviyesi başlanır, bu da implantasyon ve gebeliği destekler. Kaliteli embriyolar ise gelecekte kullanılmak üzere dondurulur (Fertil Steril Journey, 2017).

2.7. Orşiektomi

Fiziksel muayene ve görüntüleme sırasında testiste belirlenen kitle, kanser olmadığı ispat edilene kadar malignite olduğu kabul edilmeli ve buna göre tedavi edilmelidir. Testiste şüpheli bir kitle bulunan erkeklerin, orşiektomi işlemine geçmeden önce serumda alfa-fetoprotein (AFP), human karyonik gonadotropin (HCG) ve laktat dehidrogenaz (LDH) gibi tümör belirteçlerinin ölçülmesi gerekir. Testisin durumu hakkında tanı koymak için skrotal ultrasonografi yeterli olacaktır. İlk aşamada manyetik rezonans görüntüleme kullanılmamalıdır (Stephenson vd., 2019).

Testis kanserinin ilk tedavi yöntemi, inguinal bölgeden yapılan bir kesi ile gerçekleştirilen radikal orşiektomi cerrahisidir. Bu cerrahi işlemde, testis ve spermatik kordun tümüyle çıkarılması sağlanır. Spermatik kord, testisi besleyen damarlar, sinirler ve lenfatikleri içerir. Operasyonda, spermatik kordun, internal inguinal ring seviyesine kadar dikkatlice kesilerek tamamen çıkarılması hedeflenir. Bu yöntem, kanserin yayılmasını engellemeye ve tedavi sürecini başlatmaya yardımcı olur (Vaz vd., 2019).

2.8. Histopatoloji ve Testis Kanseri Arasındaki İlişki

Testis kanserlerinin çoğu (%95) testisin sperm üreten hücrelerinden (germ hücreleri) gelişir. Bu kanserler iki ana gruba ayrılır (Chakrabarti vd., 2016).

Seminomlar (SEM), testis kanserlerinin en yaygın türüdür ve tüm testis kanserlerinin yaklaşık yarısını oluşturur. Genellikle daha yavaş büyürler ve tedavi edilmesi daha kolaydır. Non-seminomatöz germ hücre tümörleri (NSE-GCT), bu grup, seminomlardan farklı olan bazı tümörleri içerir. Şunlar NSE-GCT grubunda yer alır (Ulbright vd, 2016).

Yolk Kesesi Tümörü, genellikle genç erkeklerde görülür ve testiste embriyonal hücrelerden gelişir. Embriyonal Karsinom, gençlerde daha sık görülen ve hızla büyüyen bir kanser türüdür. Koryokarsinom, bu kanser türü, hızla yayılan ve genellikle hormon üretimi ile ilişkilidir. Teratom, farklı türde hücrelerden oluşan, genellikle iyi huylu ama bazen kötü huylu olabilen bir tümör türüdür. Mikst Germ Hücre Tümörleri, birden fazla türdeki germ hücre tümörlerinin bir arada bulunduğu karmaşık bir tümör türüdür (Allen vd.,2018).

Ayrıca, Spermatosit Tümörleri de germ hücre tümörleri arasında yer alır, ancak bunlar diğer tümörlerden farklıdır çünkü "in situ germ hücre neoplazisi" (tümör öncesi aşama) ile ilişkisizdirler, yani kanser öncesi hücresel değişiklikler göstermezler.

Testis kanserinin tedavisinin ilk adımı, testisin cerrahi olarak alınmasıdır (inguinal orşiektomi). Ancak, bu ameliyat sonrasında hangi ek tedavilerin uygulanacağı, kanserin türüne, yayılma evresine ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre değişir. Örneğin, tümörün yayılma durumu veya kanserin agresifliği tedavi sürecini etkiler (Albers vd., 2003).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Amacı

Ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi gibi bazı kanser tedavileri erkek infertilitesine yol açabilir. Kemoterapi gerektirecek kanser hastaları (hematolojik kanserler, sarkomlar vs.) özellikle de testis tümörü nedeni ile orşiektomi yapılacak hastalar, tedavi sonrasında sperm parametrelerinde ciddi bozukluklarla karşılaşabilirler. Bu sebeple kemoterapiden önce kriyoprezervasyon yöntemi ile spermilerin saklanması ve gerektiğinde yardımcı üreme teknikleri (YÜT) için kullanılması önerilir.

Genito-üriner sistem kanserleri genellikle erkeklerin infertilitesinde önemli rol oynar. Testis kanserleri en ciddi etkiye sahipken, bunun yanında prostat, mesane ve penis kanserleri de genç hastalarda doğurganlık sorunlarına yol açabilir (Gulino vd., 2023).

Tanı ile beraberinde tedavilerden önce hastaların spermini dondurarak saklamak, erkek üreme potansiyeli için önemli bir seçenek olacaktır.

Bu çalışma, kriyoprezervasyona ilişkin verileri değerlendirmeyi ve testis tümörü tanısı konulmuş hastalarda kanser tipilerini ve testis germ hücreli tümör alt tiplerinin histopatolojik özelliklerini incelemek ve spermiyogram sonuçlarının fertiliteye etkisini değerlendirmek, bununla beraber testis boyutu ve şiddetli oligospermi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır.

3.2. Ön Çalışma

Araştırma için retrospektif çalışmanın yapılacağı VKV Amerikan Hastanesi'nde çalışabilmek için; Koç Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulları Biyomedikal araştırmalar başvuru formu doldurularak gerekli olan Etik Kurulu Onayı için başvuru yapılmıştır. Ayrıca Amerikan Hastanesi Başhekimliğinden 06.08.2024 tarihli izin alınmıştır. 2001-2024 yılları arasında kriyoprezervasyon veri tabanında bir inceleme yapılmıştır.

Retrospektif olarak IVF ünitesindeki sperm kriyoprezervasyonu için örnek veren hastaların klinik kayıtları değerlendirilmiştir. Bu retrospektif incelemede, çalışmaya dahil edilecek veriler konusunda bazı kriterler belirlenmiştir.

Öncelikle kanser gibi malign hastalığı olmayan durumlar nedeniyle kriyoprezervasyon işlemi yaptıran hastalar analize alınmamıştır. Örneğin, infertilite tedavisi görenler, TESE işlemi yapılanlar veya vazektomi (erkeklerde kalıcı doğum kontrolü için sperm kanallarının bağlanması işlemi) geçirenler çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca her iki testiste tümör bulunanlar ya da testisleri korumaya yönelik cerrahi operasyon geçirenler hastalarda bu çalışma kapsamına dahil edilmemiştir.

Bu kriterlere uyan toplam 227 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışmada, testis kanseri ve testis kanseri olmayan diğer kanser türlerinin hem histopatolojik olarak hem de spermlerin volüm ve konsantrasyon parametrelerinin karşılaştırılmasını incelendi. Ek olarak testis kanseri olan hastaların yaşına bağlı olarak sperm parametrelerine bakıldı. Bununla beraber, bu hastalarda şiddetli oligospermi durumuna yol açan veya bu durumu kötüleştiren faktörleri detaylı bir şekilde değerlendirildi. Bu durumun oluşumunda rol oynayan tıbbi, genetik ve çevresel nedenleri incelemek üzere bu hasta grubunu analiz edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS-27 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sosyodemografik sorular için frekans tablosu oluşturulmuştur. Değişkenlerin grup ortalamalarındaki farklılıkları görebilmek için 2 gruplu değişkenlerde bağımsız örneklem t-test, 3 ve daha fazla gruplu değişkenlerde One-Way ANOVA Analizi uygulanmıştır. Ölçeklerin birbirleri arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü tespit edebilmek için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Analizler $\alpha=0,05$ seviyesinde uygulanmıştır.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ise ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

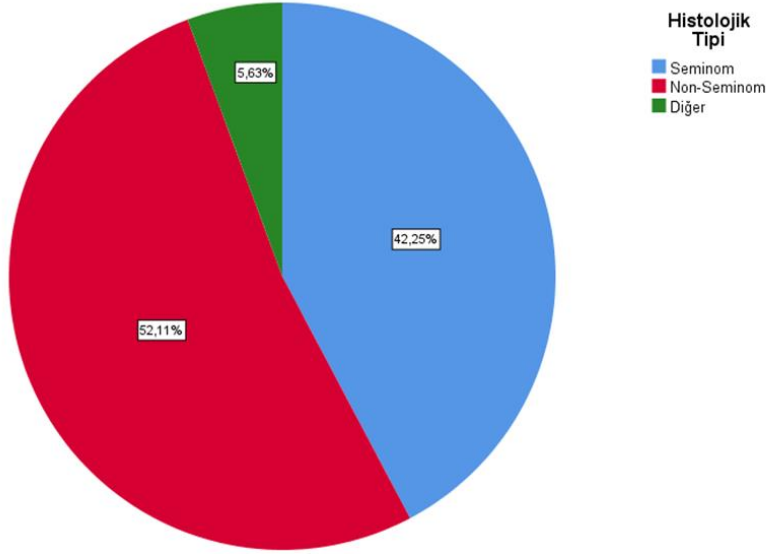


4.BULGULAR

Çalışmada, sosyodemografik olarak bir veri tablosu oluşturulup bunun üzerinden çıkarımlarda bulunuldu.

Tablo 4. 1: Hastaların Sosyodemografik Dağılımı

Değişken	Grup	n	Yüzde(%)
Yaş	34 yaş ve altı	153	67,4
	35 yaş ve üstü	74	32,6
Tanı	Testis tümörü	77	33,9
	Diğer	150	66,1
Histolojik Tipi	Seminom	32	19,9
	Non-Seminom	48	29,8
	Diğer	81	50,3



Şekil 4. 1: Testis Tümörü Kanseri Grubunun Histolojik Tipi Dağılımı

Histolojik tipi seminom olan hastalar 30 kişi (%42,25), non-seminom olan hastalar 37 kişi (%52,11) ve diğer histolojik tipine sahip hastalar 4 kişiden (%5,63) oluşmaktadır. Tabloda belirtilen total 77 hastanın 6'sının histolojik tip verilerine ulaşılamamıştır.

Tablo 4. 2: Histolojik Tipi Değişkeni Tek Yönlü Anova Analizi

Ölçek	Grup	n	Ort.	SS	Var.K	K.T.	SD	K.O.	F	p
Volüm	Seminom	32	2,14	1,133	GA	1,300	2	,650	,414	,662
	Non-Seminom	48	2,20	1,206	GI	248,304	158	1,572		
	Diğer	81	2,35	1,324	Toplam	249,604	160			
	Toplam	161	2,27	1,249						
ML Sayı	Seminom	32	15,27	23,459	GA	24685,878	2	12342,939	14,831	,000*
	Non-Seminom	48	20,30	28,246	GI	131494,644	158	832,245		
	Diğer	81	42,81	31,011	Toplam	156180,522	160			
	Toplam	161	30,62	31,243						
Motilite	Seminom	32	37,75	18,731	GA	1354,949	2	677,474	2,958	,055
	Non-Seminom	48	37,91	15,906	GI	36184,997	158	229,019		
	Diğer	81	43,65	12,951	Toplam	37539,946	160			
	Toplam	161	40,77	15,317						

*p<0.05

Histolojik tipi değişkeni gruplarına göre Volüm Ölçüm Puanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermemektedir ($p=,662>0,05$).

Histolojik tipi değişkeni gruplarına göre ML Sayı Ölçüm Puanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir ($p=,000<0,05$). Diğer histolojik tipi hastalarının ML Sayı Ölçüm Puanı Ortalaması, seminom histolojik tipi hastalarının ML Sayı Ölçüm Puanı Ortalamasından anlamlı bir şekilde farklı ve yüksek bulunmuştur.

Diğer histolojik tipi hastalarının ML Sayı Ölçüm Puanı Ortalaması, non-seminom histolojik tipi hastalarının ML Sayı Ölçüm Puanı Ortalamasından anlamlı bir şekilde farklı ve yüksek bulunmuştur.

Histolojik tipi değişkeni gruplarına göre Motilite Ölçüm Puanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermemektedir ($p=,055>0,05$).

Tablo 4. 3: Yaş Değişkeni İçin Bağımsız Örneklem T-Test Analizi

Ölçek	Grup	n	Ort.	SS	T	Sd	P
Volüm	34 yaş ve altı	153	2,31	1,230	,475	225	,635
	35 yaş ve üstü	74	2,23	1,188			
ML Sayı	34 yaş ve altı	153	28,07	30,964	-1,450	225	,148
	35 yaş ve üstü	74	34,43	31,118			
Motilite	34 yaş ve altı	153	38,94	15,004	-1,159	225	,248
	35 yaş ve üstü	74	41,37	14,431			

Yaş değişkeni gruplarına göre Volüm Ölçüm Puanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermemektedir ($p=,635>0,05$).

Yaş değişkeni gruplarına göre ML Sayı Ölçüm Puanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermemektedir ($p=,148>0,05$).

Yaş değişkeni gruplarına göre Motilite Ölçüm Puanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermemektedir ($p=,248>0,05$).

Tablo 4. 4: Tanı Değişkeni İçin Bağımsız Örneklem T-Test Analizi

Ölçek	Grup	n	Ort.	SS	t	Sd	p
Volüm	Testis tm	77	2,27	1,129	-,091	225	,928
	Diğer	150	2,29	1,260			
ML Sayı	Testis tm	77	17,97	24,980	-4,759	225	,000*
	Diğer	150	36,39	32,123			
Motilite	Testis tm	77	38,74	17,049	-,673	225	,502
	Diğer	150	40,24	13,587			

Tanı değişkeni gruplarına göre Volüm Ölçüm Puanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermemektedir ($p=,928>0,05$).

Tanı değişkeni gruplarına göre ML Sayı Ölçüm Puanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir ($p=,000<0,05$). Diğer kanser türü hastalarının Ml Sayı Ölçüm Puanı Ortalaması, Testis tümörü kanser türü hastalarının Ml Sayı Ölçüm Puanı Ortalamasından anlamlı bir şekilde farklı ve yüksek bulunmuştur.

Tanı değişkeni gruplarına göre Motilite Ölçüm Puanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermemektedir ($p=,502>0,05$).

Tablo 4. 5: Hasta Özellikleri

Değişken	Hacim
Yaş (yıl)	32.3± 9.8
Kanser Teşhisi	
Testis	77 (33.9%)
Hematolojik	83 (36.5%)
Prostat	15 (6.7%)
Kemik – sarkom	14 (6.2%)
Diğer	38 (16.7%)
Testis tümörü boyutu (mm)	36.3± 19.3
Kriyoprezervasyon	
Orşiektomi sonrası	27 (34.6%)
Orşiektomi öncesi	51 (63.4%)
Oligospermi	50 (64.1%)
Şiddetli oligospermi	29 (37.2%)

Hasta özellikleri Tablo 5'de özetlenmiştir. Hastaların 77'inde (%33,9) testis tümörü, kalan 150 (%66,1) hastanın ise farklı kanser tipleri (hematolojik, prostat, akciğer, karaciğer, kemik, yumuşak doku) mevcuttu. Testis tümörü bulunan hastalarda oligospermi (<16 milyon/ml) ve şiddetli oligospermi (<5 milyon/ml) oranları sırasıyla 50 (%64,1) ve 29 (%37,2) olarak bulundu.

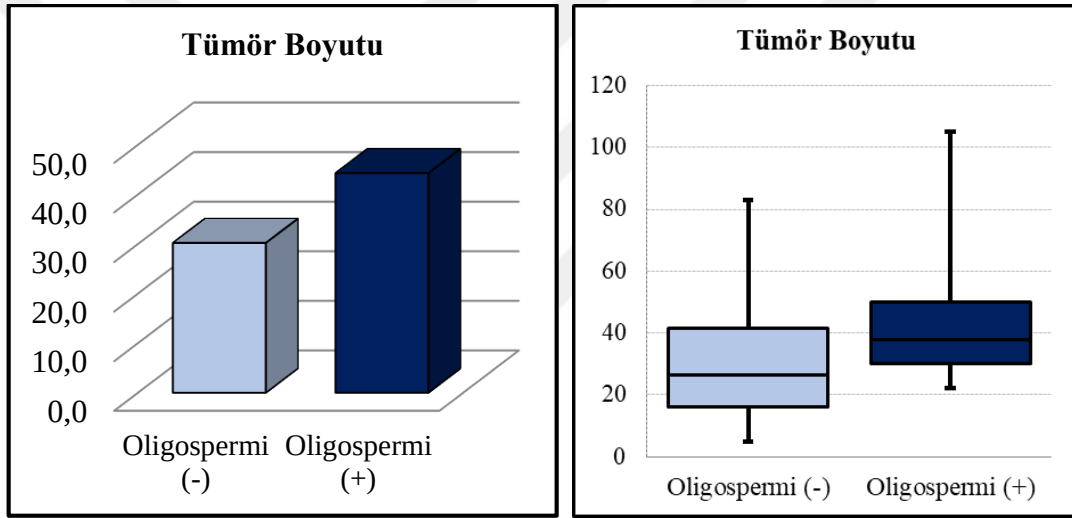
Testis dışı kanserlerde oligospermi ve şiddetli oligospermi oranları %32,5 ve %16,1 olarak bulundu. Şiddetli oligospermi ile yaş, histolojik tip, orşiektomi öncesi veya sonrası kriyoprezervasyon arasında ilişki gözlenmedi. Tümör boyutu ile şiddetli oligospermi arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,015$).

Tablo 4. 6: Oligospermi Olan ve Olmayan Gruplar Tablosu

	Oligospermi (-) (n:43)		Oligospermi (+) (n:34)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Tümör Boyutu	30.2 ± 16.6	26.5	44.3 ± 20.0	38.0	0.001 ^m

^m Mann-whitney u test

Oligospermi olan grupta tümör boyutu oligospermi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.6).



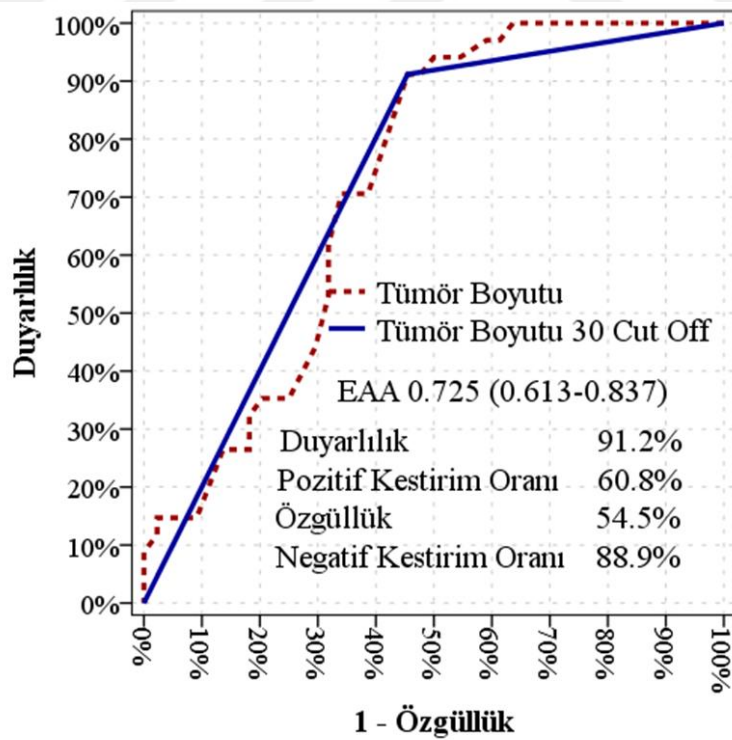
Şekil 4. 2: Tümör Boyutu ve Oligospermi

Tablo 4. 7: Tümör Boyutu 30 Cut Off Değeri

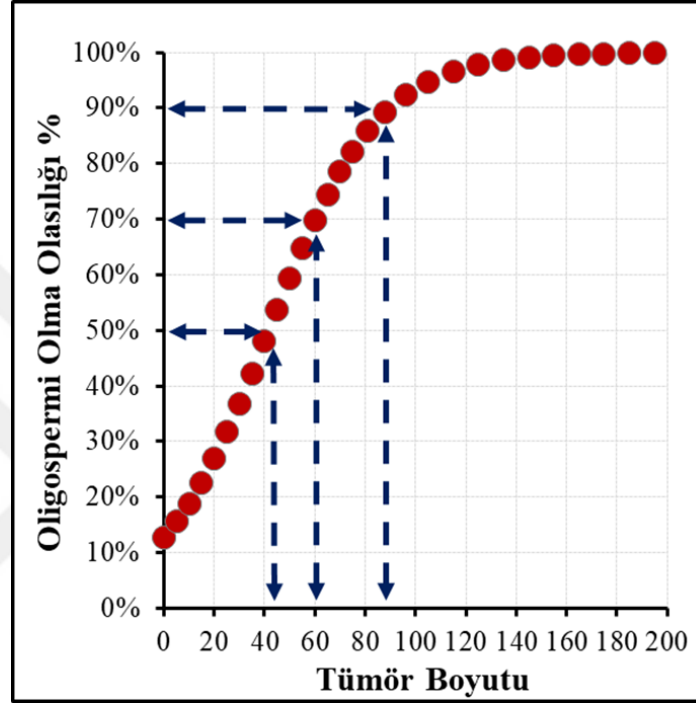
	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
Tümör Boyutu	0.725	0.613 - 0.837	0.001
Tümör Boyutu 30 Cut Off	0.729	0.616 - 0.841	0.001
	Oligospermi (-)	Oligospermi (+)	%
Tümör Boyutu <30	24	3	Duyarlılık 91.2%
Tümör Boyutu ≥30	20	31	Pozitif Kestirim Oranı 60.8%
			Özgüllük 54.5%
			Negatif Kestirim Oranı 88.9%

ROC Eğrisi

Oligospermi olan ve olmayan hastaların ayırımında tümör boyutunun anlamlı [Eğri altı alan 0.725 (0.613-0.837)] etkinliği gözlenmiştir. Oligospermi olan ve olmayan hastaların ayırımında tümör boyutu 30 cut off değerini anlamlı [Eğri altı alan 0.729 (0.616-0.841)] etkinliği gözlenmiştir (Tablo 4.7).

**Şekil 4. 3:** ROC Eğrisi

Tümör boyutu 30 cut off değerinde oligospermi olan ve olmayan hastalarını ayırmada duyarlılık % 91.2, pozitif kestirim % 60.8, özgüllük % 54.5, negatif kestirim % 88.9 du (Şekil 4.3).



Şekil 4. 4: Tümör Boyutuna Göre Oligospermi Olma Olasılığı

Ayrıca 227 kişinin olduğu örnekleme 19 hasta tedavisini tamamlayarak IVF süreci için tüp bebek kliniğine başvurmuş ve tedaviye başlamıştır. Örneklemin %8.37'sinde tedavilere başlanmış ve süreç ilerlemektedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada retrospektif nitelikli araştırma ile kanser tiplerinin ve testis tümör alt tiplerinin histopatolojik ve klinik özelliklerini inceleyerek spermiyogram ve infertiliteye etkisi değerlendirildi. Dahil edilme kriterlerine uygun olan toplam 227 hasta bu parametreler özelinde çalışmaya alındı.

Desandes, E. ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı bir çalışmada ergen ve genç yetişkinlerin dahil olduğu popülasyonda en yaygın olarak karşılaşılan kanser türleri arasında Hodgkin lenfoma (%17,8), lenfoma (%4,4), germ hücreli tümörler (%16,7), melanomlar (%10,9) ve tiroid kanseri yer almaktadır. Kanser tedavilerinin etkinliğini arttırmak için Hodgkin lenfoma tedavisinde MOPP (mekloreタミン, vinkristin, prokarbazinveprednizon) ve ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastinvedakarbazin) gibi molekül kombinasyonları sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ve bunun gibi tedavilerde kullanılan kemoterapötik ajanlar spermatogenetik serideki hücrelere zarar verdiği ve Leydig hücre işlev bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir (Green vd., 2014).

Testis kanseri ve testis yetmezliği gibi hastalıklar ise erkeklerde infertilitenin en yaygın nedenidir ama hakkında en az araştırma yapılan konuların başında gelir. Kanser tedavileri sıklıkla hastanın yaşına, kanserin tipine ve dozlara bağlı olarak olumsuz yan etkilerle birlikte görülür. Testis dokusu radyoterapi ve kemoterapötik ajanlara çok duyarlıdır. Dolayısıyla sperm üretimi ve hormonal denge üzerinde olumsuz etkiler yaratır. Bu nedenle, bu tür tedaviler uygulanırken üreme sağlığını korumak için dikkatli bir değerlendirme yapılması önemlidir.

Bu çalışmada, tümörün histopatolojisinin de önemli rol oynadığı görülmüştür. Testis kanserlerinin çoğu (%95) testisin sperm üreten hücrelerinden (germ hücreleri) gelişir (Chakrabarti vd., 2016). Testis kanserlerinin risk faktörleri arasında inmemiş testis (kriptorşidizm), idrar kanalının anormal bir yerde açılması (hipospadias), infertilite ya da sperm üretiminde azalma, germ hücreli neoplazi in sutu varlığı ve diğer testiste bulunan kanser öyküsü yer alır (Jørgensen vd., 2010; Lip vd, 2013).

Histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde testis tümörü tanı 30 hasta seminom, 37 hasta non-seminom ve 4 hasta ise diğ er grupta yer almıştır. Geriye kalan testis tümörü tanı 6 hastanın histopatolojik verilerine ulaşılmadığı için yüzdelik dilime alınmamıştır. Bu veriler, testis tümörleri arasında seminom ve non-seminomun en sık rastlanan histolojik tipler olduğunu, ancak diğ er nadir tiplerinde az bir oranda görülebildiğini ortaya koymaktadır. Non- seminom grubunun daha yüksek bir oranda olması, bu histolojik grubun seminomdan farklı biyolojik özellikler ve klinik seyir gösterebileceğine işaret etmektedir. Bu dağılım tedavi yaklaşımlarının seyrini belirlemek için ve prognoz tahmini açısından önemli bilgiler sunmaktadır.

Ek olarak, özellikle non-seminomatöz testis tümörleri, sperm üretimini daha fazla etkileyebilir ve bu durum, In Vitro Fertilizasyon (IVF) süreçlerinde sperm kalitesi ve yeterliliği açısından zorluklar yaratabilir. Bu nedenle, testis tümörlerinin histolojik alt tiplerinin belirlenmesi, IVF başarı oranlarını etkileyebilecek üreme sağlığı risklerinin önceden tahmin edilmesi ve uygun fertilite koruma stratejilerinin planlanması açısından önemli bilgiler sunar.

Bir diğ er anlamlı bulgu ise testis tümör boyutu ve oligospermi ilişkisidir. Testis tümörlü hastalarda, oligospermi ve şiddetli oligospermi, diğ er malignitelere sahip bireylere göre daha sık rastlanmaktadır. Özellikle tümör boyutu 30 mm ve üzerinde olan testis tümörlü hastalarda, şiddetli oligospermi görülme oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum tümör boyutunun sperm üretimi üzerindeki etkisini ve hastaların üreme sağlığı üzerindeki potansiyel olumsuz sonuçlarını göstermektedir. Dolayısıyla, testis tümörleri ile ilişkili oligospermi seviyelerinin değerlendirilmesi, hem tanı hem de tedavi sürecinde önemli role sahiptir.

Şiddetli oligospermiye sahip erkeklerde, IVF süreçlerinde yeterli ve kaliteli sperm elde etme zorlukları yaşanabilir. Bununla birlikte, sperm dondurma ve mikroyenjeksiyon (ICSI) gibi yardımcı üreme teknikleri, testis tümörlü hastaların üreme şansını artırmak için kullanılabilir.

227 kişinin olduğu örneklemde 19 hasta tedavisini tamamlayarak IVF süreci için tüp bebek kliniğine başvurmuş ve tedaviye başlamıştır. Bu hastalar, doğum yapan ve aynı zamanda tedavi süreci devam etmekte olan hastalardır. Yani genel olarak total örneklemenin %8.37'sinde tedavi süresi başarılı bir şekilde ilerlemiştir.

Sonuç olarak, testis tümörlü hastalarda oligospermi derecesinin ve histopatolojik alt tiplerinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, ileriye dönük çalışmalarda IVF başarısını arttırmaya yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesine ve fertilite koruma yöntemlerinin daha etkili uygulanmasında önemli bir katkı sağlayacaktır.



6. KAYNAKLAR

Agarwal, A., & Allamaneni, S. S. (2005). Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. *Journal of the National Cancer Institute*. Monographs, (34), 9–12. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgi005>

Albers, P., Siener, R., Kliesch, S., Weissbach, L., Kroke, S., Sparwasser, C., Schulze, H., Heidenreich, A., de Riese, W., Loy, V., Bierhoff, E., Wittekind, C., Fimmers, R., Hartmann, M., & German Testicular Cancer Study Group (2003). Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(8), 1505–1512. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.07.169>

Allen, C. M., Lopes, F., Mitchell, R. T., & Spears, N. (2018). How does chemotherapy treatment damage the prepubertal testis?. *Reproduction (Cambridge, England)*, 156(6), R209–R233. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0221>

Alukal, J. P., & Lepor, H. (2016). Testosterone Deficiency and the Prostate. *The Urologic clinics of North America*, 43(2), 203–208. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.01.013>

Anjanappa, M., Kumar, A., Mathews, S., Joseph, J., Jagathnathkrishna, K. M., & James, F. V. (2017). Testicular seminoma: Are clinical features and treatment outcomes any different in India?. *Indian journal of cancer*, 54(1), 385–387. https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_100_17

Anthony L. Mescher. (2019). Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas. Solakoğlu S, Erdoğan A, Mutlu H.S., Çev. ed. Güneş Tıp Kitabevleri.

Aquila, S., Guido, C., Perrotta, I., Tripepi, S., Nastro, A., & Andò, S. (2008). Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D receptor

and its possible role in the human male gamete. *Journal of anatomy*, 213(5), 555–564.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00975.x>

Baykara, O. (2016). Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.

Benson JD, Woods EJ, Walters EM, Yaratık JK. (2012) Spermatozoanın kriyobiyolojisi. *Tenyojenoloji*, 78(8):1682-99. doi: 10.1016/j.theriogenology.2012.06.007. PMID: 23062722.

Chakrabarti, P. R., Dosi, S., Varma, A., Kiyawat, P., Khare, G., & Matreja, S. (2016). Histopathological Trends of Testicular Neoplasm: An Experience over a Decade in a Tertiary Care Centre in the Malwa Belt of Central India. *Journal of clinical and diagnostic research* : JCDR, 10(6), EC16–EC18.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18238.8025>

Cheng, C. Y., & Mruk, D. D. (2002). Cell junction dynamics in the testis: Sertoli-germ cell interactions and male contraceptive development. *Physiological reviews*, 82(4), 825–874. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2002>

Choe J, Shanks AL. In Vitro Fertilization (2023). Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearlsPublishing; 2024 Jan–. PMID: 32965937.

Delilbaşı L. (2008) In Vitro Fertilizasyon (IVF). Laboratuvar yöntemleri (Yeni uygulamalar ve güncel yaklaşımlar). Güneş Kitabevleri; 61-83.

Desandes, E.;Lacour, B.; Clavel, J. (2016). Les cancers desadolescents et des jeunes patients: Vision épidémiologique et organisations des soins en France, 103, 957–965.

Garraway, I. P., Sun, W., Tran, C. P., Perner, S., Zhang, B., Goldstein, A. S., Hahm, S. A., Haider, M., Head, C. S., Reiter, R. E., Rubin, M. A., & Witte, O. N. (2010). Human prostate sphere-forming cells represent a subset of basal epithelial cells

capable of glandular regeneration in vivo. *The Prostate*, 70(5), 491–501.
<https://doi.org/10.1002/pros.21083>

Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice, C., Dicker, D., Pain, A., Hamavid, H., Moradi-Lakeh, M., MacIntyre, M. F., Allen, C., Hansen, G., Woodbrook, R., Wolfe, C., Hamadeh, R. R., Moore, A., Werdecker, A., Gessner, B. D., Te Ao, B., McMahon, B., Karimkhani, C., Yu, C., Cooke, G. S., ... Naghavi, M. (2015). The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA oncology*, 1(4), 505–527.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735>

Glujovsky, D., Farquhar, C., Quinteiro Retamar, A. M., Alvarez Sedo, C. R., & Blake, D. (2016). Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. The Cochrane database of systematic reviews, (6), CD002118. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002118.pub5>

Green, D. M., Liu, W., Kutteh, W. H., Ke, R. W., Shelton, K. C., Sklar, C. A., Chemaitilly, W., Pui, C. H., Klosky, J. L., Spunt, S. L., Metzger, M. L., Srivastava, D., Ness, K. K., Robison, L. L., & Hudson, M. M. (2014). Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *The Lancet. Oncology*, 15(11), 1215–1223.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70408-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70408-5)

Gulino, G., Distanto, A., Akhundov, A., & Bassi, P. F. (2023). Male infertility and urological tumors: Pathogenesis and therapeutical implications. *Urologia*, 90(4), 622–630. <https://doi.org/10.1177/03915603221146147>

Guo, T., Qin, Y., Gao, X., Chen, H., Li, G., Ma, J., & Chen, Z. J. (2012). The role of male chromosomal polymorphism played in spermatogenesis and the outcome of IVF/ICSI-ET treatment. *International journal of andrology*, 35(6), 802–809.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2012.01284.x>

Hossain A, Nagamani M. Çev: Kervancıoğlu G, Kervancıoğlu E. (2012). Erkek üreme hücrelerinin dondurularak saklanması. İnfertilite ve yardımla üreme teknikleri. Ankara: Güneş Kitabevi; 466-477.

Humphrey, P. A., Moch, H., Cubilla, A. L., Ulbright, T. M., & Reuter, V. E. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European urology*, 70(1), 106–119. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>

Jørgensen, N., Rajpert-De Meyts, E., Main, K. M., & Skakkebaek, N. E. (2010). Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *International journal of andrology*, 33(2), 298–303. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01050.x>

Keros, V., Hultenby, K., Borgström, B., Fridström, M., Jahnukainen, K., & Hovatta, O. (2007). Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. *Human reproduction* (Oxford, England), 22(5), 1384–1395. <https://doi.org/10.1093/humrep/del508>

Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MAB. (2024). Male Infertility. [Updated 2024 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. TreasureIsland (FL): StatPearls Publishing

Lip, S. Z., Murchison, L. E., Cullis, P. S., Govan, L., & Carachi, R. (2013). A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Archives of disease in childhood*, 98(1), 20–26. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302051>

Mahadevan, M. M., Trounson, A. O., & Leeton, J. F. (1983). Successful use of human semen cryobanking for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 40(3), 340–343. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)47297-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)47297-3)

McKay AC, Odeluga N, Jiang J, et al. (2022). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Seminal Vesicle. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Medically Reviewed by Dany Paul Baby, MD.

Mian, M., Tinelli, M., DE March, E., Turri, G., Meneghini, V., Pescosta, N., Berno, T., Marabese, A., Mondello, P., Patriarca, F., Pizzolo, G., Semenzato, G., Cortelazzo, S., & Zambello, R. (2016). Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide: Have They Really Changed the Outcome of Multiple Myeloma?. *Anticancer research*, 36(3), 1059–1065.

Michel D. Johnson (2014) Human Biology concepts and current issues, Lecture Presentations by Robert J. Sullivan Marist College.

Öfke JT, Gilbert BR, Goldstein M. (2003). Spermin dondurulması: endikasyonları, yöntemleri ve sonuçları. *J Urol*. doi:10.1097/01.ju.00000084820.98430.b8. PMID: 14501696.

Önder Ç. (2011). Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar. İstanbul, Nobel Kitabevi.

Özkara G, Öztürk O, Yılmaz Aydoğan H. (2020) Cancer and Metastasis: Importance of Cell Adhesion Molecules and Cell Junctions; 10(1): 38-48.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Fertil Steril (2017). Guidance on the limits to the number of embryo transfer: a committee opinion. 107(4):901-903. Electronic address: ASRM@asrm.org

Roxanne Toivanen, Michael M. Shen (2017). Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell typespecification.; 144 (8): 1382–1398.

Sarier M, Tunc M, Ozel E, Duman I, Kaya S, Hoscan MB, et al. (2020). Evaluation of histopathologic results of testicular tumors in Antalya: multi center study. <https://doi.org/10.4274/uob.galenos.2019.1412>.

Schlegel, P. N., Sigman, M., Collura, B., De Jonge, C. J., Eisenberg, M. L., Lamb, D. J., Mulhall, J. P., Niederberger, C., Sandlow, J. I., Sokol, R. Z., Spandorfer, S. D., Tanrikut, C., Treadwell, J. R., Oristaglio, J. T., & Zini, A. (2021). Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertility and Sterility*, 115(1), 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.016>

Stephenson, A., Eggener, S. E., Bass, E. B., Chelnick, D. M., Daneshmand, S., Feldman, D., Gilligan, T., Karam, J. A., Leibovich, B., Liauw, S. L., Masterson, T. A., Meeks, J. J., Pierorazio, P. M., Sharma, R., & Sheinfeld, J. (2019). Diagnosis and Treatment of Early Stage Testicular Cancer: AUA Guideline. *The Journal of urology*, 202(2), 272–281. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000318>

Türkiye Kanser Enstitüsü, 2024

Uysal P. (2003). *İn Vitro Fertilizasyon-Embriyo Transferi ve Etik. Türkiye Klinikleri Tıp Etiği Hukuku Tarihi Dergisi*; 11(1):41-4

Ünal, Murat Serkant, et al. (2017). Seminal sıvının fertilizasyondaki rolü. *Androloji Bülteni*.

Vaz, R. M., Bordenali, G., & Bibancos, M. (2019). Testicular Cancer-Surgical Treatment. *Frontiers in endocrinology*, 10, 308. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00308>

Wang, D. C., & Wang, J. Q. (2018). *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology*, 24(4), 360–363.

Williams, D. H., 4th, Karpman, E., Sander, J. C., Spiess, P. E., Pisters, L. L., & Lipshultz, L. I. (2009). Pretreatment semen parameters in men with cancer. *The Journal of urology*, 181(2), 736–740. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.023>

World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edition. Geneva, World Health Organization, 2010.

Zhang, J. L., Yuan, K., Wang, M. Q., Yan, J. Y., Wang, Y., & Zhang, G. D. (2018). Seminal vesicle abnormalities following prostatic artery embolization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BMC urology*, 18(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0407-7>

