



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNFERİL HASTALARDA TESTİS ARFI
ELASTOGRAFİ DEĞERLERİNİN SPERM
SAYILARI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Cihad VAROL
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr. Üyesi Hale ÇOLAKOĞLU ER**

EYLÜL-2019

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNFERİL HASTALARDA TESTİS ARFI
ELASTOGRAFİ DEĞERLERİNİN SPERM
SAYILARI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cihad VAROL
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr. Üyesi Hale ÇOLAKOĞLU ER

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

Infertil Hastalarda Testis ARFI Elastografi Değerlerinin Sperm Sayıları ile İlişkisi

DR. CİHAD VAROL

30.09.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof.Dr.Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

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

.....
Prof.Dr.Ahmet METE

Anabilim Dalı Başkanı

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

.....
Dr.Öğr.Üyesi Hale ÇOLAKOĞLU ER
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Dr.Öğr.Üyesi Hale ÇOLAKOĞLU ER (Asil)
2. Dr.Öğr.Üyesi Melih AKŞAMOĞLU (Asil)
3. Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Ali İKİDAĞ (Asil)

.....
.....
.....

I.ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Ahmet METE, Dr. Öğr. Üyesi Feyza YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Çağrı DAMAR, Dr. Öğr. Üyesi Melih AKŞAMOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Sait MENZİLCİOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hamdi ŞAHAN ve birlikte çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma şükran ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması süresince desteği ve sabrından dolayı tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Hale ÇOLAKOĞLU ER'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca her zaman yanımda olan, benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve arkadaşlarıma sonsuz şükranlarımı ve sevgilerimi sunarım.

Cihad Varol

Gaziantep 2019

II.İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ	I
II.İÇİNDEKİLER	II
III.ÖZET	IV
IV.ABSTRACT	V
VI.TABLO LİSTESİ	VIII
VII.GRAFİK LİSTESİ	IX
VIII.ŞEKİL LİSTESİ	X
IX.RESİM LİSTESİ	XI
1.GİRİŞ	12
2.GENEL BİLGİLER	13
2.1. ERKEK GENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ	13
2.1.1. Skrotum	13
2.1.2. Testis	13
2.1.3. Epididim.....	14
2.1.4. Funiculus Spermaticus.....	15
2.1.5. Vas Deferans.....	16
2.1.6. Vezikula Seminalis	16
2.1.7. Prostat	16
2.1.8. Bulboüretal Bezler.....	16
2.2. ERKEK GENİTAL SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ	17
2.3. İNFERTİLİTE	18
2.3.1 Anamnez.....	19
2.3.2 Fizik Muayene.....	20
2.3.3 Laboratuvar	20
2.3.4. Radyolojik Değerlendirme	21
2.4. SEMEN ANALİZİ	23
2.4.1. Örneğin Toplanması	23
2.4.2. Makroskopik Analiz	23

2.5.ULTRASON FİZİĞİ.....	28
2.6. SONOELASTOGRAFİ.....	40
2.6.1. Statik Yöntemler.....	42
2.6.2. Dinamik Yöntemler.....	45
2.7. Doppler Ultrasonografi.....	49
2.7.1. Temel Doppler Fiziği.....	49
2.7.2 Doppler İnceleme Yöntemleri.....	51
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1. HASTA SEÇİMİ	53
3.2. GRİ SKALA ULTRASONOGRAFİ VE SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ İNCELEMESİ	53
3.2.1. Gri Skala Ultrasonografi İncelemesi	53
3.2.2. Shear Wave Elastografi İncelemesi	53
3.3. SEMEN ANALİZİ	55
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ	55
4.BULGULAR	56
4.1.HASTA POPÜLASYONU	56
4.1.1. Gruplar Arasında Testis Volümlerinin Karşılaştırılması.....	57
4.1.2. Gruplar Arasında Shear-Wave Elastografi Değerlerinin Karşılaştırması	58
4.1.3. Gruplar Arasında Shear-Wave Elastografi ile Varikozel Gradelerinin İlişkisi	59
4.1.4. Gruplarda Spearman Rank Korelasyon Analizi	62
5.OLGULARDAN ÖRNEKLER	64
6.TARTIŞMA.....	67
7.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	71
8.KAYNAKLAR	72

III.ÖZET

İNFERTİL HASTALARDA TESTİS ARFI ELASTOGRAFİ DEĞERLERİNİN SPERM SAYILARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Cihad VAROL
Uzmanlık Tezi, Radyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hale ÇOLAKOĞLU ER
EYLÜL 2019, 79 sayfa

Amaç: Bu prospektif çalışmanın amacı infertil erkek hastalarda shear wave elastografinin (SWE) sperm sayısı ile ilişkisini saptamak ve tanısal performansının değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda infertilite tanısı almış ve semen analizi yapılmış 113 hasta ile yapılmıştır. Tüm hastalara US incelemesi ve virtual touch tissue imaging quantification (VTIQ) kullanılarak SWE incelemesi yapıldı. Her testiste toplam 6 ölçüm yapıldı. US inceleme ile testislerin hacim ölçümleri yapıldı. Renkli Doppler Ultrasonografi kullanılarak varikosel yönünden hastalar değerlendirildi

Bulgular: Azospermi hastalarında sağ ve sol testis volüm değerleri diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı ve düşük değerde bulunmuştur ($p=0,001$). Azospermi hastalarında tüm zonlarda ve ortalama SWE değerleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Sperm sayısı ile ortalama volüm arasında pozitif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=0,545$, $p=0,001$). Sperm sayısı ile ortalama SWE arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,429$, $p=0,001$). Ortalama volüm ile ortalama SWE arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,590$, $p=0,001$). Sperm sayısı normal hasta grubu ile azospermi hastaları arasında yapılan ROC analizinde kesim değeri 2,06 m/sn olup sensitivite (duyarlılık) %72 spesivite (özgüllük) %87,88 ölçülmüştür. ($p<0,001$; EAA=0,837; Sensitivite= 72,00% (95% GA 46,5-85,1); Spesivite=87,88% (95% GA 81,5-95,2). Azospermi hasta grubu ile oligospermi hasta grubu arasında yapılan ROC analizinde kesim noktası 2,04 m/sn olarak belirlenmiştir. Buna göre yapılan değerlendirmede sensitivite %72 spesivite %83,33 ölçülmüştür. ($p<0,001$; EAA=0,789; Sensitivite= 72,00% (95% GA 46,5-85,1); Spesivite=83,33% (95% GA 81,5-95)).

Sonuç: İnfertilite şikayetiyle başvuran erkek hastalarda testis parankiminin değerlendirilmesinde, SWE invaziv olmayan bir yöntem olup gri skala ve RDUS tetkiklerine ek yararlı bilgiler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: infertilite, testis, shear wave elastografi, ultrason, VTIQ

IV.ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN TESTIS ARFI ELASTOGRAPHY VALUES AND SPERM COUNT IN INFERTILE PATIENTS

Dr. Cihad VAROL

Dissertation, Department of Radiology

Dissertation Advisor: Asst.Prof.Dr. Hale ÇOLAKOĞLU ER

SEPTEMBER 2019, 79 Pages

Purpose: The aim of this prospective study was to determine the relationship between testicular shear wave elastography (SWE) and sperm count in infertile male patients and to evaluate diagnostic performance.

Material and method: The study was carried out with 113 patients over 18 years of age who were diagnosed as infertility in the Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Radiology. All patients underwent US examination and virtual touch tissue imaging measurement (VTIQ) SWE examination. A total of 6 measurements were made in each testis. Volume measurements of testes were calculated with US examination. Patients were evaluated for varicocele using color Doppler ultrasonography

Results: Right and left testis volume values in azoospermia patients found statistically different and lower than other groups ($p=0,001$). The mean SWE values in all zones were significantly higher in azoospermia patients compared to the other groups ($p=0.001$). Moderate positive correlation was found between sperm count and mean volume ($r=0.545$, $p=0.001$). Negative correlation was found between sperm count and mean SWE ($r=-0.429$, $p=0.001$). There was a moderate negative relationship between mean volume and mean SWE ($r=-0.590$, $p=0.001$). Using ROC analysis between normal sperm and azospermia patients, the cut-off value was 2.06 m/sec. sensitivity 72% specificity was measured 87.88% ($p<0,001$; AUC=0,837; Sensitivity= 72,00% (95% GA 46,5-85,1); Specificity=87,88% (95% GA 81,5-95,2). Using ROC analysis between the azoospermia patient group and the oligospermia patient group, the cut-off point was 2.04 m/sec. For differentiating azoospermia and oligospermia patients groups, the sensitivity (sensitivity) was 72% and the specificity was 83.33% ($p<0,001$; AUC=0,789; Sensitivity= 72,00% (95% GA 46,5-85,1); Specificity=83,33% (95% GA 81,5-95,).)

Conclusion: SWE is a noninvasive method for the evaluation of testicular parenchyma in male patients who have infertility and may provide helpful information in addition to gray scale and RDUS.

Key Words: Infertility, testis, shear wave ultrasonography, ultrasound, VTIQ

V.KISALTMALAR

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

US: Ultrasonografi

SE: Sonoelastografi

ARFI: Akustik Radyasyon İtiş Kuvveti (Acoustic Radiation Force Impulse)

SW: Shear Wave

SWE: Shear Wave Elastografi

TE: Transient Elastografi

SI: Strain İndeksi

RDUS: Renkli Doppler Ultrasonografi

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

VTIQ: Virtual Touch IQ

VTQ: Virtual Touch Quantification

SWV: Shear Wave Velocity

ROI: Örnekleme Alanı

IVF: İn Vitro Fertilizasyon

FSH: Follikül Uyarıcı Hormon

HCG: Human Koryonik Gonadotropin

HMG: Human Menapozal Gonadotropin

IUI: İntrauterin İnseminasyon

TDF: Testis Belirleyici Faktör

SRY: Seks Belirleyici Bölge

SCO: Sertoli Cell Only

EAA:Eğrinin Altında Kalan Alan

OAT: Oligoastenoteratozoospermi

m/s : Metre / saniye

kPA:Kilo paskal

Hz:Hertz

KHz: Kilo hertz

MHz: Mega Hertz

λ : Dalga Boyu

f: Frekans

v: Hız(Velocity)



VI.TABLO LİSTESİ

TABLO 1. ERKEK İNFERTİLİTESİ ETYOLOJİK FAKTÖRLER VE DAĞILIMI.....	19
TABLO 2. DSÖ KRİTERLERİNE GÖRE SEMEN ANALİZİ İÇİN EN DÜŞÜK REFERANS DEĞERLER	28
TABLO 3. ULTRASESİN ÇEŞİTLİ ORTAMLARDAKİ YAYILIM HIZLARI.....	31
TABLO 4. TESTİS VOLÜMLERİNİN GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI VE İSTATİKSEL VERİLERİ.....	57
TABLO 5. GRUPLARA GÖRE SWE DAĞILIMI VE İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	58
TABLO 6. GRUPLARIN SAĞ TESTİS VARİKOSEL GRADELERİNE GÖRE .WE ANALİZİ.....	59
TABLO 7. GRUPLARIN SOL TESTİS VARİKOSEL GRADELERİNE GÖRE SWE ANALİZİ.....	59
TABLO 8. KORELASYON ANALİZİ VE SONUÇLARI	62

VII.GRAFİK LİSTESİ

GRAFİK 1. İNFERTİL HASTALARIN GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI.....	56
GRAFİK 2. SPERM SAYISI NORMAL GRUP İLE AZOSPERMİ GRUBU ROC EĞRİSİ.....	52
GRAFİK 3. AZOSPERMİ İLE OLİGOSPERMİ GRUPLARI ARASINDA ROC EĞRİSİ.....	53
GRAFİK 4. ORTALAMA VOLÜM SPERM SAYISI KORELASYON GRAFİĞİ.....	63
GRAFİK 5. ORTALAMA SWE VE SPERM SAYISI KORELASYON GRAFİĞİ.....	63



VIII.ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. SES DEMETİNİN YAPISI VE UZANIMI.....	33
ŞEKİL 2. ULTRASONOGRAFİK BİR KESİTİN GÖRÜNÜMÜ VE UZAYSAL ÇÖZÜMLEME.....	38
ŞEKİL 3. DOKULARIN ELASTİKİYETİNİ GÖSTEREN KATSAYILAR.....	41
ŞEKİL 4. DOKUDAN KOMPRESYONDAN ÖNCE VE SONRA GERİ DÖNEN RF DALGALARI.....	43
ŞEKİL 5. YUMUŞAK(GRİ) VE SERT DOKULARDAKİ GERİNİM FARKI.....	44
ŞEKİL 6. SWE OLUŞUMUNUN ŞEMATİK GÖSTERİMİ.....	47
ŞEKİL 7. VTİ ÇALIŞMA PRENSİBİ ŞEMATİK ÇİZİMİ.....	48

IX.RESİM LİSTESİ

RESİM 1. TESTİS VE EPİDİDİM ANATOMİSİ.....	15
RESİM 2. ERKEK GENİTAL SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ.....	18
RESİM 3. SPERM SAYISI NORMAL OLAN 34 YAŞINDAKİ HASTA.....	64
RESİM 4. OLIGOSPERMİSİ BULUNAN 27 YAŞINDAKİ HASTA.....	65
RESİM 5. AZOSPERMİSİ BULUNAN 29 YAŞINDAKİ HASTA.....	66



1.GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımı doğrultusunda infertilite; seksüel olarak aktif bir çiftin bir yıl süre ile kontraseptif önlem almaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmasına karşın gebeliğin oluşmamasıdır(1). Çiftlerin yaklaşık olarak %15'i bir yıllık dönemde gebeliğe ulaşamamakta ve infertilite nedeni ile tedavi için başvurmaktadır(2). İnfertilite nedenlerine baktığımızda, %55'nin kadına, %35'nin erkeğe ait nedenler ve %10'nun ise açıklanamayan infertilite olduğunu görmekteyiz(3).

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde takip edilen basamaklar anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleridir. Tüm bu basamaklar sonrasında tanı konulmaya çalışılır ve bu tanı doğrultusunda tedavi seçenekleri belirlenir. Etyolojide büyük bir oranda idyopatik nedenler olmakla birlikte tedavi edilebilir nedenlerin teşhisi ve tedavisi ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Bu doğrultuda tedavi edilebilir sebepler ortaya konulmalıdır. Tanıda yardımcı olan görüntüleme yöntemlerinden ilk tercih edilen genellikle kolay uygulanabilen ve düşük masraflı bir yöntem olan US (Ultrasonografi)'dir (4).

Teknolojideki gelişmeler tüm alanlarda olduğu gibi görüntüleme yöntemlerinde de yeni uygulamaların gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Bu durumun ultrasonografide yansması son yıllarda uygulama alanı giderek genişleyen ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) ile olmuştur. İlk zamanlarda meme, tiroid gibi yüzeysel organlarda saptanan lezyonların benign-malign ayrımındaki etkinliği araştırılan bu tekniğin başarılı sonuçlar verdiğini bildiren yayınlar mevcuttur (5). Günümüzde ise çeşitli patolojik süreçlerde tanıya katkısı araştırılmaktadır.

Çalışmamızda infertil hastalarda ARFI tekniğinin infertilite hakkında bize ne gibi bilgiler sağlayabileceği sorgulanmıştır. Bu gerekçeyle ARFI bulgularının semen analizi sonuçları ile korelasyonu üzerinde çalışılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ERKEK GENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ

Erkek genital sistemi organları iç ve dış genital organlar olarak ikiye ayrılır. Skrotum ve penis dış genital organları oluşturur. İç genital organlar ise ikişer adet testis, epididim, seminal vezikül, duktus deferens, bulboüretal bez ve bir adet prostat bezinden oluşur.

2.1.1. Skrotum

İki kompartmana ayrılmış bir kesedir. Her bölüme testis, epididim ve spermatik kordun bir bölümü bulunur. Skrotum dıştan içe doğru,

- 1) Deri,
- 2) Tunica Dartos ve Colles fasyası,
- 3) Eksternal spermatik fasya,
- 4) Kremaster kası ve fasyası,
- 5) İnternal spermatik fasya,
- 6) Tunika vajinalis tabakalarından oluşur.

Skrotumun ön duvarı eksternal pudental damarlarla beslenir, ilioinguinal ve genitofemoral sinirlerle uyarılır. Anterior duvarı besleyen damarlar ve sinirler skrotum kıvrımlarına paralel olarak seyrederek, bu nedenle tranvers ve raphe insizyonları kanamanın en az olduğu insizyonlardır. Skrotumun arka yüzü, perineal damarların ve sinirlerin posterior skrotal dallarıyla beslenir ve innerve edilir (6).

2.1.2. Testis

Testisler; funikulus spermatikus ile asılı, 4-5 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında bir çift organdır.

Testisin 3 tabakası vardır:

- 1-Viseral tunika vajinalis
- 2-Tunika vasküloza

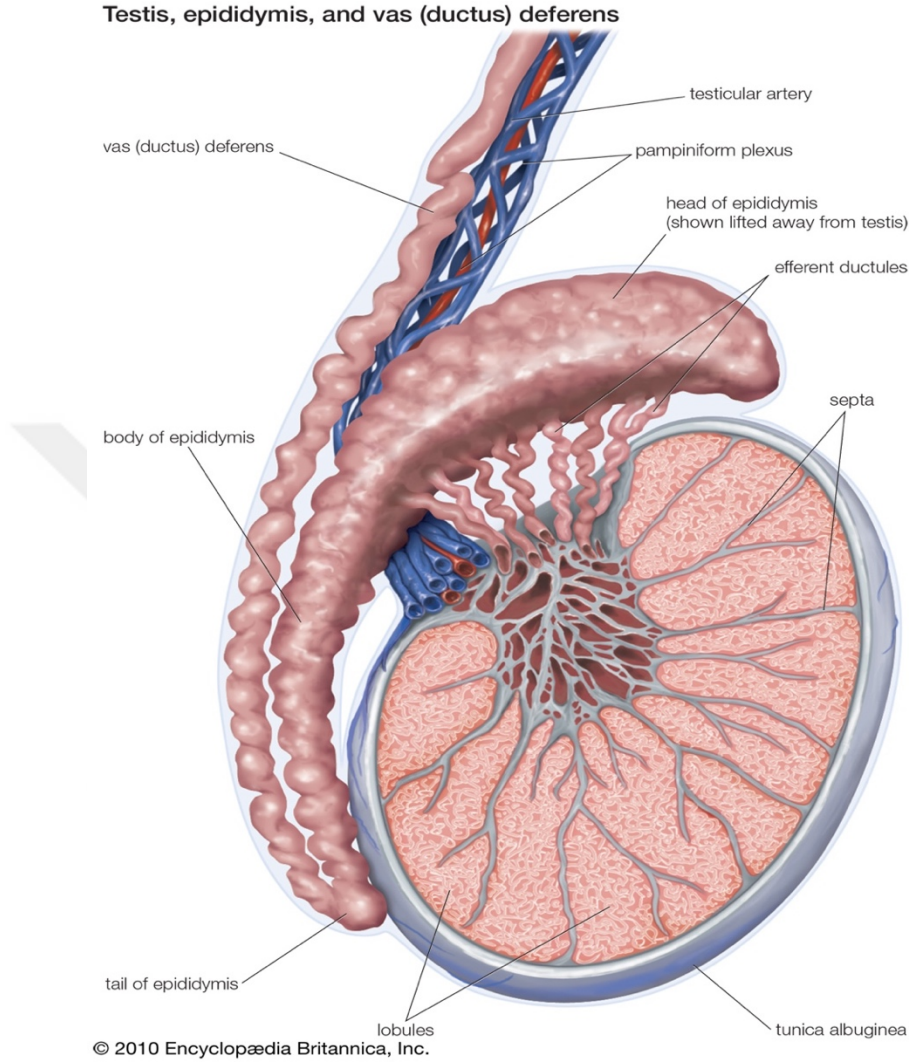
3-Tunika albuginea

Tunika albuginea, testisin arka kenarından testis dokusu içine mediastinum testis olarak isimlendirilen dikey yarım bir alan olarak görünür. Mediastinum, testis parankimine gönderdiği septalarla testisi lobuli testislere ayırır. Lobüllerin içindeki seminifer tübüller, lobüllerin tepelerine doğru kıvrımlarını kaybedip düzleşir ve mediastinumda birleşerek rete testisi meydana getirir. Burada birleşen seminifer tübüller, yaklaşık 15-20 adet efferent duktus halinde epididimin caput kısmına doğru gelir. Epididimin kuyruğuna doğru devam ettikçe çapı ve kalınlığı artarak vaz deferens oluşur.

Testiküler arter testise giriş yolunda internal arter, inferior testiküler arter ve epididim başına giden kapital arter olmak üzere dallara ayrılır. Testisin venöz dönüşü vena testicularis ile olmaktadır. Sağ tarafta v. cava inferior' a, solda ise v. renalis' e dökülür. Testiküler venler, testiküler arterin çevresinde pampiniform plexus adı verilen yoğun bir venöz anastomoz hattı oluşturur. Testisin arter ve venlerinin bu şekilde bir arada ilerlemesi, ters akım ısı değişim mekanizması ile testisin sıcaklığının düşük tutulmasını sağlar. Testisin lenfatik akımı doğrudan paraaortik lenf nodları ile olmaktadır (6).

2.1.3. Epididim

Epididim, testisin posterolateral tarafında bulunan, 4 cm uzunluğunda bir organdır. Epididim; kaput, korpus ve kauda olmak üzere 3 parçadan oluşmaktadır. Kauda kısmı, testisin inferior kesimindedir ve duktus deferens ile devamlılık göstermektedir. Testislerde gelişimini tamamlayan spermler, epididimde olgunlaşmasını tamamlar ve burada depolanır. Olgunlaşmasının son fazında hücre zarı bütünlüğünün sağlanması, motilitede iyileşme ve fertilizasyon yeteneğinde artış sağlanır. Testiste spermler çok az hareketli veya hareketsiz olarak bulunmaktadır ve hareket yeteneklerini epididimde kazanırlar (6).



Resim 1. Testis ve epididim anatomisi (7)

2.1.4 Funiculus Spermaticus

Funikulus spermaticus içinde bulunan anatomik yapılar; duktus deferens, plexus pampiniformis, a. testicularis, a. ductus deferentis, lenf damarları, plexus testicularis, processus vajinalis kalıntıları, n. genitofemoralis'in genital dalı, a. v. cremasterica ve m. cremaster'den oluşmaktadır (6).

2.1.5. Vas Deferans

Epididimin kuyruğundan başlayan vaz deferens, yukarıya doğru funikulus spermatikus içinde inguinal kanalı kat ederek karın boşluğuna doğru devam eder. Karın boşluğuna girdikten sonra a. epigastirica inferior'u dış yandan, a.v. iliaca externa'ları anteriordan çaprazlayarak ve pelvis minora girer. Mesanenin posteriorunda genişleyerek ampulla ductus deferentis adını alır. Glandula seminalisin terminal kısmı, ductus excretorius ile birleşerek ductus ejakulatorius adını alır. Ductus ejakulatorius, prostatın içinden geçerek prostatik üretraya açılmaktadır (6).

2.1.6. Vezikula Seminalis

Mesanenin inferioposterior tarafında yerleşmiş bir çift bezdir. Ductus excretorius, kendi tarafındaki ductus deferentis ampullası ile birleşerek ductus ejakulatorius'u meydana getirir. Ductus ejakulatorius yaklaşık 2,5 cm uzunluğundadır ve prostatik üretradaki colliculus seminalis'in her iki yanına açılır. Glandula seminalis sperm depolamaz ve ejakülata en fazla sıvı katkısı olan organdır (6).

2.1.7. Prostat

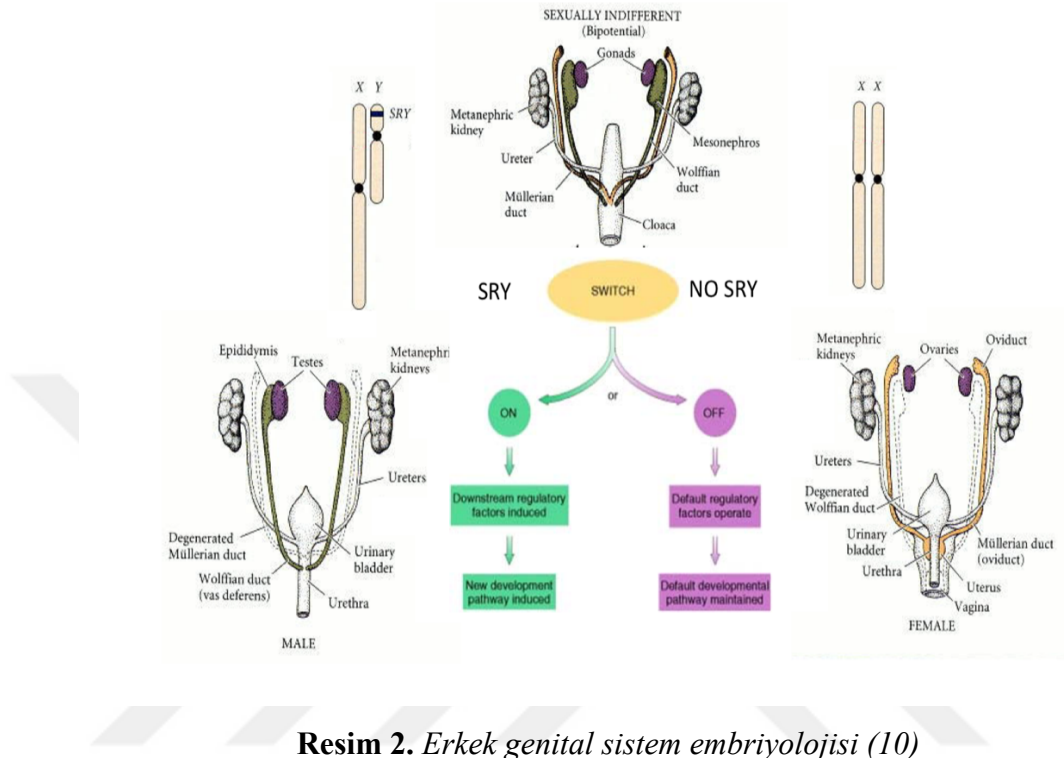
Üretranın üst bölgesi etrafında, dıştan fibroelastik ve fibromusküler bir kapsül ile sarılmış, müküloglandüler yapıda bir dış salgı bezi olarak görev yapmaktadır. Prostat salgısı alkali özellikte, sitrik asit ve asit fosfatazdan zengin bir salgıdır. Bu özellikleri ile sperm hareketlerini arttırmakta, semenin likefaksiyonu ve alkalinizasyonunda, ayrıca vajinanın asit pH'sını nötralize etmede önemlidir. İnternal üretral meatusun arkasındaki mesane duvarı ve prostatın ön fibromusküler stroması, mesane boynunda yüzük benzeri yapı oluşturur. Adrenerjik fibrillerden zengin olan bu yapı uyarıldığında mesane boyununun kapanmasını sağlar ve geriye boşalmaya engel olur (6).

2.1.8. Bulboüretral Bezler

Derin perineal bölgede bulunurlar. Membranöz üretranın her iki tarafında, fasial tabakalar ile ürogenital diyafram arasında uzanırlar. Kanalları bülböz üretraya açılmadan önce korpus spongiosum içinde yaklaşık 3-4 mm distale uzanır. Seminal sıvıya mukoid bir sekresyon eklerler (6).

2.2. ERKEK GENİTAL SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

İntrauterin altıncı haftada vitellus kesesinden hareket eden germ hücreleri embriyonun arka duvarında mezenkimal dokuya ulaşır. Onuncu torakal segment düzeyine ulaştınca sölom epitel hücreleri ve mezonefroz stimüle olur ve somatik seks kordonlarını oluşturur. Bu kordonlar erkekte sertoli hücrelerini, dişide folikül hücrelerini oluşturur. Fetusun cinsiyeti altıncı haftanın sonunda belirlenir. Y kromozomu üzerinde bulunan Testis Belirleyici Faktör (TDF) gonadal cinsiyeti belirler. TDF, Y kromozomunun kısa kolundaki Seks Belirleyici Bölge (SRY) üzerinde bulunur. Sertoli hücrelerinin salgıladığı mülleryan inhibitör faktör paramezonefrik kanalların gelişmesini inhibe eder. Leydig hücrelerinin salgıladığı testosteron ise mezonefrik kanalların erkek yönünde farklılaşmasını sağlar. SRY geni tarafından salgılanan SRY proteini seks kordonu hücrelerine etki ederek buradaki kortikal hücrelerin dejenere olmasına ve medulladaki hücrelerin presertoli hücrelerine dönüşmesini uyarır. Presertoli hücreleri seminifer tübüllerini oluşturur. Üçüncü ayda, vaz deferensin distalinden seminal vezikül, endoderm kaynaklı pelvik üretradan prostat ve bulboüretal glandlar gelişir. Genital tüberküller penis ve skrotumu oluşturur. Onikinci haftada, bilateral olarak testise tutunmuş olan gubernakulum dokusu testisleri inguinal kanal ağzına getirir. Yedinci aydan sonra testisler skrotuma iner (8, 9).



Resim 2. Erkek genital sistem embriyolojisi (10)

2.3. İNFERTİLİTE

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre infertilite; seksüel olarak aktif bir çiftin bir yıl süre ile kontraseptif önlem almadan düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebeliğin olmaması durumudur (1). İnfertilite nedenlerine baktığımızda, %55'nin kadına, %35'nin erkeğe ait nedenler ve %10'nun ise açıklanamayan infertilite olduğunu görmekteyiz (3). Erkek fertilitesinde azalma; konjenital ya da kazanılmış ürogenital bozukluklardan, genital sistem enfeksiyonlarından, skrotal ısı artımından (varikosel), endokrin bozukluklardan, genetik hastalıklardan ve immünolojik faktörlerden kaynaklanabilir.

Olguların %60-75'inde sorumlu bir faktör bulunmaz (idiyopatik erkek infertilitesi). Böyle erkekler fertilitate problemiyle ilgili olabilecek geçmişe ait bir hikaye vermeksizin,

normal fizik muayene bulguları ve endokrin laboratuvar sonuçlarıyla başvururlar. Semen analizinde spermatozoa sayısında azalma (oligozoospermi), motilite azalması (astenozoospermi) ve morfolojik incelemede çok sayıda anormal form (teratozoospermi) görülür. Bazen bu bozukluklar birlikte görünür ve oligo-asteno-teratozoospermi (OAT) sendromu olarak tanımlanır(2). Erkek subfertilitesinin başlıca etyolojik nedenleri tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Erkek infertilitesi etyolojik faktörler ve dağılımı(1)

Cinsel faktörler	%1.7
Ürogenital enfeksiyonlar	%6.6
Konjenital anomaliler	%1.1
Kazanılmış faktörler	%2.6
Varikosel	%12.3
Endokrin bozuklukları	%0,6
İmmünojenetik faktörler	%3.1
Diğer hastalıklar	%3.0
İdyopatik semen bozuklukları veya gösterilebilir neden yokluğu	%75.1

İzah edilemeyen erkek infertilitesine kronik stres, çevresel kirlenmeye bağlı endokrin bozukluklar, oksidatif stres ve genetik bozukluklar gibi çeşitli faktörler neden olabilir(1).

İnfertil erkeği değerlendirmesinde özellikle fertilitiyi etkileyebilecek durumlara yönelik ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Sonrasında fizik muayene yapılır. Takiben laboratuvar testlerinin yapılmasıyla da temel değerlendirme tamamlanmış olur. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testlerinin sonuçlarına göre , daha spesifik testlere yönelik bir ayırıcı tanıya gidilmelidir (11).

2.3.1 Anamnez

İnfertilite yakınması olan çiftlerde erkeğin değerlendirilmesinde, fertilitiyeye ilgili

olabilecek bütün yönleri araştıran detaylı bir medikal ve reproduktif anamnezi içermelidir, infertilite süresi, geçmişte kullanılan doğum kontrol yöntemleri, çiftin cinsel ilişki sıklığı, koit zamanlamaları, erkeğin gelişme öyküsü (kriptorşidizim, puberteye girilen yaş, jinekomasti, üriner sistem ya da merkezi sinir sistemi konjenital anomalileri), geçirilmiş ameliyatlara (orkidopeksi, pelvik-skrotal-inguinal-retroperitoneal ameliyatlara, fitik onarımı, vazektomi, skrotal travma, testis torsiyonu), sistemik hastalıklar (üriner enfeksiyonlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, viral orşitler, epididimit, tüberküloz), kullanılan ilaçlar, aile öyküsü ve alışkanlıklar (sıcak banyolar, sauna, sigara, alkol, uyuşturucu ilaçlar, anabolik steroidler) gibi durumlar sorgulanmalıdır (11).

2.3.2 Fizik Muayene

İnfertil erkeğin fizik incelemesi tüm sistemleri kapsamaktadır. Hastanın vücut yapısı ve virilizasyonu, sekonder seks karakterlerinin gelişimi, jinekomasti araştırılır. Genital muayenede peniste kurvatür varlığı, üretral meatusun yeri, testis boyutları incelenir. Normal erişkin testis volümü 12-15 ml'dir. Testis volümünün düşük olması seminifer tübül sayısının da az olması demektir. Epididim muayenesinde endürasyonlar, düzensizlikler ve kistik oluşumlar muayene ile saptanabilir. Yine muayene ile varikosel varlığı ve varsa derecesi belirlenebilir (12).

2.3.3 Laboratuvar

Hormon Analizi

İnfertil bir erkek hastanın hormonal incelemesinde erkekteki üremeyi negatif yönde etkileyebilecek endokrinolojik bozuklukların meydana çıkarılması ve prognoz hakkında gerekli bilgi edinme hedeflenmelidir. Her ne kadar erkekte reproduktif fonksiyonlar hassas bir şekilde endokrinolojik kontrol altındaysa da, infertil erkeklerin ancak % 3'ünden azında primer bir hormonal bozukluk bulunur (13). İnfertil erkeğin araştırılmasında en sık rastlanılan hormonal patoloji serum FSH yüksekliğidir. Normal spermatogenez varlığında FSH sekresyonu Sertoli hücreleri tarafından üretilen İnhibin hormonunun negatif feed-back etkisi ile kontrol edilmektedir. Spermatogenezin bozulduğu hastalarda her zaman olmasa da çoğunlukla FSH hormonu yüksek bulunmuştur (14).İnfertil erkekte başlangıçta yapılacak endokrinolojik değerlendirmenin

içeriği konusunda fikir birliği yoktur. Hikaye ya da fizik muayene sonrası endikasyon görülen ya da sperm konsantrasyonu 10 milyon/ml'nin altında olan bütün erkeklerde serum FSH ve testosteron düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Çünkü sperm yoğunluğu 10 milyon/ml'nin üzerinde olanlarda endokrinolojik bozukluk nadiren görülür (13). Eğer bu başlangıç testleri bozuk çıkarsa, testosteronun tekrarı ile prolaktin ve LH ölçümleri gerekmektedir. Gerekirse hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır. Konjenital adrenal hiperplaziye bağlı erkek infertilitesi çok az görülmektedir. Bu hastalarda infertilitenin nedeni adrenalenden aşırı androjen üretimine bağlı olarak gonodatropin sekresyonunun negatif feed-back ile inhibisyonu ve sonuç olarak testis fonksiyonlarının baskılanmasıdır. Serum hormon analizlerine göre olası sorunlar testiküler yetmezlik (hipergonadotropik hipogonadizm), hipogonadotropik hipogonadizm, hiperplolaktinemi ya da androjen rezistansı varlığı olarak gruplandırılabilir (15).

Semen Analizi

İnfertilitenin araştırılmasında en önemli laboratuvar incelemesidir. İlgili bölümde ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

2.3.4. Radyolojik Değerlendirme

İnfertil erkekte genital sistemin radyolojik değerlendirilmesindeki asıl amaç, komplet ya da parsiyel duktal obstrüksiyon bulgularını saptanmasını sağlamaktır. Duktal boşaltım sisteminde komplet obstrüksiyonu bulunan bir hastada tipik olarak azoospermi görülmektedir, oysa parsiyel obstrüksiyonlu hastalarda seminal bulgular oligospermi, astenospermi ve/veya ejakülasyondan sonra spermin erken ölmesi gibi farklılıklar görülebilmektedir. Parsiyel obstrüksiyonu, idiyopatik infertilite de dahil erkek infertilitesinin diğer nedenlerinden ayırt etmek oldukça zordur (16).

2.3.4.1. Skrotal Ultrasonografi

Skrotumu ilk değerlendirilmesinde, testis ve peritestiküler yapılarıdaki anormalliklerini ortaya çıkarılmasında, distal kanal tıkanıklığının sekonder bulgularını saptamada yararlı bir inceleme yöntemidir (4).

İnceleme hasta supin pozisyondayken, yüksek frekanslı (7-12 MHz) ve testisin

longitudinal boyutunu ölçebilecek uygun genişlikte lineer proplarla uygulanmalıdır. Her iki testis longitudinal ve transvers planlarda incelenmeli, volüm ölçümleri ve RDUS değerlendirme rutin olarak yapılmalıdır (4). Tek bir testisin volümü 12-15 ml ise veya her iki testisin toplam volümü 30 ml'den fazla ise normal kabul edilmektedir (17).

2.3.4.2. Transrektal Ultrasonografi

Transrektal Ultrasonografi prostat, seminal veziküller ve vaz deferensin ampulla kısmının görüntülenmesinde uygulanan bir yöntemdir. Ejakülatör kanal obstrüksiyonundan şüphelenilen azospermik hastalarda transrektal ultrasonografi yapılmalıdır. Seminal veziküllerde dilatasyon bulunması ejakülatör kanallarda obstrüksiyona gösterir. Seminal veziküllerin hipoplazisi ya da yokluğu kolayca tanı konabilir, ama komplet ejakülatör kanal obstrüksiyonu bulunan hastaların bazılarında seminal veziküllerde dilatasyon bulunmayabilir. Bu tür çelişkili ultrasonografik bulguları olan hastalarda ejakülatör kanal obstrüksiyonu tanısında vazografi veya seminal vezikül aspirasyonu uygulanması yararlı olabilir (18, 19).

2.3.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Vas deferens, seminal vezikül ve ejakülatör duktuslardaki kistlerin saptanmasında ve TRUS incelemede bu yapılarda saptanan kistlerin karakterize edilmesinde MRG faydalı olabilir (4). Bu yapılar aksiyel, koronal ve sagittal planlarda T1A ve T2A spin eko (SE) sekanslarıyla küçük *field of view* (FOV) kullanılarak değerlendirilmelidir. Genellikle pelvik vücut koili kullanılmakla birlikte uygun bağırsak hazırlığının ardından endorektal koiller de uygulanabilir (20).

2.3.4.4. Vazografi

Bu yöntemde vas deferense ponksiyon yoluyla enjekte edilen kontrast maddenin duktuslara ve mesaneye doğru retrograd dolumu ile ejakülatör kanalların yapısı ortaya konulmaktadır. Önceleri vas deferens ve ejakülatör kanalların değerlendirilmesinde altın standart kabul edilirken US, TRUS ve MRG'nin yaygınlaşmasıyla kullanımı azalmıştır. Enfeksiyon riski ve ponksiyon bölgesinde vas deferenste gelişebilecek striktürler bu işlemin komplikasyonları arasındadır (20).

2.4. SEMEN ANALİZİ

İnfertil bir çiftte yaklaşımda erkeğe ait bir nedenin ortaya konmasında yapılacak ilk laboratuvar değerlendirmesi semen analizi olacaktır (21).

2.4.1. Örneğin Toplanması

Analizle örnek alımı arasındaki zamanın kontrolü ve semenin sıcaklık farklılığına maruz kalmaması için örnek laboratuvar yakınında özel bir odada verilmelidir. Örnek en az iki günlük cinsel perhiz sonrasında alınmalıdır ancak cinsel perhiz süresi yedi günü geçmeyecek şekilde alınmalıdır. Ek analizler gerektiğinde sonuçların değişkenliğini azaltmak için cinsel perhiz süreleri olabildiğince birbirine yakın tarihlerde olmalıdır. Kişiyi semen analizinin toplanması ile ilgili olarak yazılı ve sözlü bilgiler açık bir şekilde aktarılmalıdır. Kişinin ismi, doğum tarihi, cinsel perhiz gün sayısı, örneğin alındığı tarih ve zaman, örnek toplama işleminin tamamlanan kısmı, örnek vermedeki zorluklar, alınma ve analiz arasında geçen süre raporuna ayrıntılı bir şekilde kaydedilmelidir (22).

Örnek mastürbasyonla elde edilmelidir ve ejakülat temiz, geniş ağızlı, cam veya sperm için toksik olmayan plastik bir kap içine yerleştirilmelidir. Kişinin adı ya da numarası, örneğin alındığı saat ve tarih kabın üzerinde belirtilmelidir. Semen likefiye olurken 37°C'de inkübatörde muhafaza edilmelidir. Örneğin bir kısmı verilemediyse raporda mutlaka belirtilmelidir. Böyle bir durumda cinsel perhiz sonrasında ikinci bir örneğin alınması gerekecektir (22).

2.4.2. Makroskopik Analiz

Likefaksiyondan hemen sonra ya da ejakülasyondan sonraki 30 dakika ile bir saat içinde semenin gözlenmesi ile değerlendirmeye başlanır. Likefaksiyon çoğunlukla ilk 15 dakika içinde görülmesine rağmen normal semenin likefaksiyonu oda sıcaklığında 60 dakikada tamamlanır. Tam likefaksiyon 60 dakikada oluşmazsa belirtilmelidir. Likefaksiyon sırasında alınan örneğin düzenli olarak karıştırılması homojen bir örnek elde edilmesini kolaylaştırmaktadır. Nadiren likefaksiyon oluşmayarak semen değerlendirmesini güçleştirmektedir. Bu tür vakalarda mekanik karıştırma veya enzim ile çözme uygulanabilmektedir. Bu yöntemler seminal plazma biyokimyasını, sperm motilitesini ve morfolojisini etkileyebileceklerinden dolayı raporda bahsedilmelidir (22).

2.4.2.1. Viskozite

Likefaksiyon işleminden sonra geniş ağızlı (yaklaşık 1.5 mm) plastik pipete örneği dikkatlice çekerek ve yerçekiminin etkisiyle damlamasını bekleyip damla ile pipet arasında oluşan ince ipliğin uzunluğu gözlemlenerek viskozitesi ölçülebilir. Normal bir örnek pipeti küçük ayrı damlalar şeklinde bırakır. Anormal viskozitelerde bu uzunluk 2 cm'den daha uzun olmaktadır. Yüksek viskozite konsantrasyonunu, sperm motilitesini, spermin antikorla kaplanmasını ve biyokimyasal değerleri etkileyebilir. Viskoziteyi azaltma yöntemleri gecikmiş likefaksiyonda kullanılanlarla benzer uygulamalardır (22).

2.4.2.2. Hacim ve pH

Düşük semen hacimleri, ejakülatuar kanal obstrüksiyonu veya seminal vezikül gelişiminin yetersiz olduğu konjenital bilateral vas deferens agenezisinin özelliğidir (23). Hacmin düşük olması aynı zamanda örnek toplama problemi, parsiyel retrograd ejakülasyon ve androjen eksikliğini de gösterebilmektedir. Yüksek semen volümleri aksesuar bezlerin aktif inflamasyonunda gözlenen aktif eksudasyonun bir belirteci de olabilir.

Semen pH'sı esas olarak alkali özellikteki seminal vezikül sekresyonu ile asidik prostatik sekresyon olmak üzere aksesuar bezlerin sekresyonları arasındaki dengeyi gösterir. pH likefaksiyondan sonra o laboratuvar için belirlenmiş standart bir zamanda, tercihen 30 dk içinde ölçümü yapılmalıdır. Normal örnekler için 6.0 ile 10.0 aralığı olan bir pH kağıdı kullanılmalıdır. Semen örneği iyice karıştırıldıktan sonra bir damla semen pH kağıdı üzerine eşit olarak yayılır, 30 saniyeden uzun olmamak koşulu renk değişimi beklenir sonrasında kalibrasyon çubuğu ile karşılaştırılarak pH değerlendirilir. Semen pH'sı için alt referans değeri 7.2 olarak kabul edilmektedir. Düşük hacimli ve sperm sayısı az olan bir örnekte eğer pH 7.0'dan küçükse ejakülatuar kanal obstrüksiyonu veya seminal vezikül gelişiminin yetersiz olduğu konjenital bilateral vas deferens agenezisi ilk planda düşünülmelidir (23). Semen pH'sı doğal tamponlama azaldıkça ilerleyen sürelerde artabilir. Bu nedenle yüksek pH değerleri klinik olarak daha sınırlı bilgi verir.

2.4.3. Mikroskopik Analiz

İlk mikroskopik değerlendirme sırasında konsantrasyon, motilite, mukus iplikleri formasyonu, sperm agregasyon ve aglütinasyonu ve spermden farklı hücresel elemanlar

değerlendirmelidir. Spermilere hasar verebileceğinden dolayı yüksek hızlı karıştırıcılar kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Semen hacmi ve lamel boyutlarının da standart olmalıdır. Böylece analizler her zaman derinliğin yaklaşık 20 µm'de sabit olduğu preparatlarla yapılması sağlanmış olur. Derinliğin 20 µm'nin altında olması spermilerin rotasyonel hareketini zorlayabilir. On µl'lik hacimde semen lam üzerine yerleştirilir. Üzeri lamelle kapatılır. Lam ile lamel arasında hava kabarcığı oluşmamasına dikkat edilmelidir. Hareketsiz spermilerin birbirleriyle, mukus iplikleriyle debris veya sperm olmayan hücrelere yapışması sonucu oluşan nonspesifik agregasyon gözlenirse belirtilmelidir (23).

2.4.3.1 Aglutinasyon

Hareketli spermilerin birbirlerine baş-baş, kuyruk-kuyruk veya mikst şekilde yapışmalarına aglutinasyon denir ve bu izole form, orta, çok ve şiddetli olmak üzere derecelendirilebilir (1-4 arası). Aglutinasyon, agregasyondan ve hareketli spermilerin debris veya sperm dışı hücrelere yapışmasından ayrımı yapılmalıdır. Aglutinasyon olması infertilitenin nedeninin immünolojik olduğu için yeterli bir kanıt sunmaz ama antisperm antikor çalışmasını ve daha ileri incelemelerin yapılmasını akla getirebilir (23).

2.4.3.2. Sperm Motilitesi

Ejakülasyondan sonraki ilk bir saat içinde, tercihen likefaksiyondan sonraki 30 dakikada motilite değerlendirilmesi yapılmalıdır. Taze hazırlanmış preparatların stabil hale gelmesi için yaklaşık bir dakika süre ile bekletilir. Motilite değerlendirmesi faz kontrast mikroskopta 200-400 büyütmede yapılmalıdır. Sperm motilitesi 37°C'de ısıtılmış tabla üzerinde veya oda sıcaklığında bakılabilir. Farklı motilite kategorilerindeki spermilerin oranlarını hesaplayabilmek için en az beş mikroskopik alanda en az 200 sperm hücrelerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Aynı semen örneğinden hazırlanmış başka bir preparatta tekrar 200 sperm sayılıp birbirinden bağımsız bir şekilde motilite yüzdeleri kıyaslandığında kabul edilebilir farklılık oranları varsa işleme devam edilir. Büyük farklar varsa bu durumda yeniden preparat hazırlanması gerekmektedir. Fokal bir mikroskop düzleminde gratikülle belirlenmiş çizgilerin sınırladığı alanda ya da sperm sayısı azsa tüm alanda sperm hücreleri sayılarak motilite değerlendirilmesi yapılmış olur.

Motilitenin değerlendirmesi için spermeleri progresif hareketli, nonprogresif

hareketli ve hareketsiz şeklinde sınıflandıran basit bir yöntem tavsiye edilir.

Progressif hareket: Sperm hücresi doğrusal ya da geniş bir dairesel düzlemde hızdan bağımsız olarak ilerleyici bir şekilde hareket gösterir.

Nonprogressif hareket: İlerleyici olmayan hareketlerin tamamını içerir. Örneğin çok küçük daireler şeklinde, kuyruğun hareketiyle baş kısmının çok zor olarak yer değiştirmesi durumudur, sadece kuyruğun hareket etmesi gibi.

Hareketsiz: Hiç hareketin olmaması.

Total hareketlilik için en düşük referans değer %40 kabul edilirken iken bu değer progresif hareketlilik için %32'dir (23).

2.4.3.3 Sperm Canlılığı

Sperm canlılığı hücre membranı bütünlüğünün değerlendirilmesi temeline dayanır ve progresif hareketli sperm oranının %40'dan az olduğu durumda özellikle önemlidir. Aynı zamanda bu testle hareketlilik değerlendirmesinin doğru yapıp yapılmadığı da değerlendirilebilir. Canlı olmayan hücrelerin sayısı hareketsiz olan spermelerin sayısını geçmemelidir. Normalde canlı hücrelerin sayısı motil hücrelerden fazla olmalıdır. Canlı spermelerin oranı boya eksklüzyonu ya da hipoozmotik şişme yöntemleri ile hücre zarı sağlam olanların değerlendirilmesi ile hesaplanabilir. Boya eksklüzyonu metodu ölü hücrelerde hasarlanan plazma zarının bazı boyaları alması prensibine dayanmaktadır. Bu yöntem eosin-nigrosin veya sadece eosin boyaları kullanılarak yapılabilir. Hipoozmotik şişme ise sadece sağlam membranı olan hücrelerin hipotonik solüsyonlarda şişmesi tekniğine dayanır. Isı değişikliği ve dehidratasyonun sperm canlılığı üzerine negatif etkilerini azaltmak için likefaksiyondan sonraki 30 dakikada ya da ejakülasyondan sonraki ilk bir saat içinde canlılık değerlendirilmelidir (22).

Hareketsiz spermelerin canlı olup olmadıkları klinik bakımdan önemlidir. Canlılık değerlendirmesinin sonuçları aynı semen örneğinin hareketlilik sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi yapılmalıdır. Canlı ama hareketsiz hücrelerin büyük oranda bulunması kuyruktaki yapısal defektlerin belirteci olabilir (24). Hem hareketsiz hem de ölü hücrelerin (nekrozoospermi) yüksek oranda bulunması ise epididimal bir patolojinin belirteci olabilir (25, 26). Sperm canlılığı için en düşük referans değer %58'dir.

2.4.3.4. Sperm Sayısı

“Total sperm sayısı” ve “sperm konsantrasyonu” ifadeleri farklı terimlerdir. Sperm konsantrasyonu her bir ünite semen volümü başına düşen sperm sayısını ifade ederken total sperm sayısı ise tüm ejakülattaki sperm sayısını ifade etmektedir. Total sperm sayısı semen analizi sırasında hesaplanan sperm konsantrasyonundan elde edilir. Ejakülattaki total sperm sayısı ve sperm konsantrasyonu dölleme yeteneği, gebelik oluşumuna kadar geçen süre ve gebelik oranları ile doğrudan ilişkilidir (27, 28). Normal bir erkekte obstrüksiyon mevcut değilse ve cinsel perhiz süresi çok uzun tutulmamışsa total sperm sayısı testis volümü ile koreledir ve bu da testislerin sperm üretme yeteneğinin ve yolun sağlamlığının bir göstereir (29, 30).

Sperm konsantrasyonu için referans alınan en düşük değer 15×10^6 /ml'dir. Total sperm sayısı ise sperm konsantrasyonunun tüm ejakülât volümüyle çarpılması sonucu hesaplanır ve en düşük referans değeri 39×10^6 'dır (22).

2.4.3.5. Sperm Morfolojisi

İnsan sperminin morfolojik değişkenliği, spermin morfolojik açıdan değerlendirmesini zorlaştırmakla beraber özellikle postkoital mukustan olmak üzere kadın genital sisteminden ya da zona pellucida yüzeyinden elde edilen sperm değerlendirmeleri normal bir sperm görünümünün tanımlanmasında yardımcı olmuştur (31).

Normal formda görünen sperm hücrelerinin oranı ile fertilité sonuçları (gebelik oranları veya gebeliğe kadar geçen süre) arasında bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (32, 33). Normal formlu sperm hücreleri için en düşük referans değeri %4'tür (22)

SPERM ANALİZİNDE DSÖ (2010) KRİTERLERİNE GÖRE TERMİNOLOJİ(34)

Normozoospermi: DSÖ parametrelerine uygun (fertil) sperm örneği

Oligozoospermi: Spermatozoa konsantrasyonu 15milyon/ml'nin altında olması

Astenozoospermi: İleri doğru hareketli spermatozoa oranının %32'nin altında olması

Teratozoospermi: Normal morfolojili spermatozoa oranının < %4 olması

Oligoastenoteratozoospermi: Yukarıda tanımı verilen sayı, motilite, morfoloji açısından üç defektin birlikte bulunması, şiddetli erkek infertilitesini gösterir.

Kriptoospermi: Taze örnekte spermatozoa olmayıp, yüksek hızda santrifüj sonrası

görülmesi

Nekrozoospermi: Ejekulatta canlı spermatozoanın az, immotil spermatozoanın çok olması

Lökospermi: Ejekulatta referans değerden daha fazla miktarda lökosit olması

Aspermi: Ejakülata yokluğu

Azospermi: Ejekulatta spermatozoa yokluğu

Tablo 2: DSÖ'nün 2010 kriterlerine göre semen analizi için en düşük referans değerler (34)

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

2.5.ULTRASON FİZİĞİ

Ultrases dalgası, art arda gelen sıkışma ve gevşemelerden oluşan bir dalga formudur.

Saniyedeki kompresyon sayısı sesin frekansını, iki kompresyon arasındaki mesafe de sesin dalga boyunu belirler. Ses dalgaları her ortamda, elastisite ve dansiteye bağlı olarak farklı hızlarda yayılmaktadır. Elastisite, hücre ve moleküller arasındaki bağlanma durumunu gösteren bir doku karakteristiğidir. Dansite dokunun atom konsantrasyonunu belirtmektedir. Ultrases aygıtları ayrı dokulardan yansıyan akustik enerjiyi saptayarak

elde edilen verileri gösterme kaidesi ile çalışır. Ultrases verilerinin üretilebilmesi, toplanması ve işlenmesi için temel fizik kurallarına uygun olarak çok sayıda değişken kontrol altında tutulmaktadır (35).

2.5.1. Ultrason Dalgalarının Temel Özellikleri

2.5.1.1. Dalga Boyu ve Frekans

Ses dalgalarının yinelenen seri basınç dalgalarından meydana geldiği ve yayıldığı, ortamdaki molekülleri titreştirerek ilerlediği bilinmektedir. Zamana göre basınçtaki değişim sesin temel ölçüm birimi olarak kullanılmaktadır. Bir ortam içinde oluşan mekanik titreşimlerin birim zamanda (sn) tekrarlama sayısı (frekans) 15-20 kHz arasında olduğu zaman insan kulağı bu titreşimleri algılayabilmektedir ve buna “ses” adı verilir. Ses, maddeden geçen mekanik enerjinin basıncındaki değişim neticesinde oluşan bir dalgadır. Ses dalgalarını frekanslarına göre infrases, işitilebilir ses ve ultrases (ultrason) olmak üzere üç ayrı gruba ayrılmaktadır. Titreşimlerin tekrarlama sayısı 20’den az ise infrases, tekrarlama sayısı 20.000’den fazla olduğunda ise ultrases olarak adlandırılmaktadır. Duyulabilir sınırın üzerinde frekansa sahip ses dalgalarına ultrases adı verilmektedir (35-38).

Akustik frekans, birim zaman (sn) içindeki titreşim sayısına denir ve bunu tarif eden fizikçinin adına ithafen birimi Hertz (Hz) olarak kabul edilmektedir. Doğada canlıların ürettiği seslerin frekansı 20-70 kilo hertz (Khz) arasında değişmektedir. Ultrasonografideki ses dalgalarının frekansı 2-15 mega hertz (Mhz) arasında olup insan kulağının algılayacağı seviyenin çok üzerindedir (35, 39).

Ses, dalga şeklinde bir traseye sahiptir. Dalga özelliği taşıyan her enerjide olduğu gibi ses enerjisinin de amplitüdü (genliği), dalga boyu (λ) ve frekans özellikleri bulunmaktadır.

Bir dalga biriminin tamamlanma süresine periyot denilmektedir. Sesin frekans ve dalga boyu ters orantılıdır (37).

Sesin frekansı, oluşturulacak görüntünün çözünürlüğü ile yakından ilgilidir. Ancak unutulmamalıdır ki, sesin frekansı arttıkça doku içine emilimi artar ve dokuya nüfuz etme (penetrasyon) yeteneği azalmaktadır. Bunun yanı sıra, sesin frekansı arttıkça ses demeti daralır ve farklı frekanslarda ultrases kullanarak farklı derinlikteki dokuları

incelemek mümkün hale gelmektedir (35).

2.5.1.2. Ultrasesin Elde Edilmesi

US incelemelerinde kullanılan ses piezo-elektrik olayı ile üretilir. 1880 yılında Pierre Curie tarafından keşfedilen piezo-elektrik (basınç-elektrik) olayı quartz gibi bazı kristallerin, alternatif akım uygulandığında kasılıp gevşeyerek mekanik titreşimle ses üretmesi, basınç uygulandığında da olayın tersine dönerek elektrik üretmesi prensibine dayanmaktadır (40). Önceleri kuartz gibi doğal maddelerin kristallerinden yararlanılırken, bugün yapay seramiklerle istenilen frekansta ultrases enerjisi üretilebilmektedir. Bu amaçla üretilmiş seramik disklerle çevirici (transducer) denir. Çeviriciler, kurşun zirkonat-titanat gibi seramiklerden üretilmekte ve prob adı verilen bir başlıkta taşınmaktadır. Seramik disklerin kalınlığı, ürettikleri sesin frekansı ile ters orantılı olarak değişmektedir. Kalınlığı azaldıkça üretilen sesin frekansı artmakla birlikte, bu durum üretilebilecek azami frekansı sınırlamaktadır (35).

2.5.1.3. Sesin Yayılımı

Ses, elastik madde içerisinde sıkışma ve gevşeme periyotları ile yayılan mekanik bir enerjidir. Bir sıkışma ve bir gevşeme periyodu bir ses dalgasıdır (λ). Bu şekildeki enerji yayılımına longitudinal dalga adı verilmektedir (36). Akustik basınç dalgaları, sesin dokudaki ilerleme yönüne paralel ise longitudinal, dik ise transvers dalga olarak isimlendirilir.

Vücutta kompakt kemik dışındaki dokularda oluşan dalga tipi longitudinaldir. Kompakt kemikten ise hem transvers hem de longitudinal dalgalar iletilebilmektedir (35, 38).

Sesin yayılım hızı yayıldığı maddeye göre değişim gösterir ve $v(\text{hız})=\lambda.f$ formülüyle gösterilir. Sesin dokudaki hızını, maddenin sertliğini ve sıkıştırılmaya direncini gösteren elastiklik derecesi ve dansitesi belirlemektedir (37). Sesin biyolojik dokularda ortalama yayılım hızı 1540 m/s'dir.

Esneklik (elasticity), hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile tanımlanan bir doku özelliğidir ve sesin yayılım hızını belirleyen en önemli faktördür. Doku esnekliği arttığı durumlarda, sesin dokudaki yayılım hızı azalır. Örneğin; yağ dokusu esnek ve baskılanabilir bir doku olup yağlı dokularda sesin iletim hızı daha

düşüktür. Katı ve sıvıların daha az baskılanabilir olmaları nedeni ile bu dokularda sesin yayılımı daha hızlıdır. Yoğunluk ise, dokunun atom numarası ile ilişkili bir durumdur (35).

Tablo 3: *Ultrasesin Çeşitli Ortamlardaki Yayılım Hızları (35)*

Doku-Madde	Hız (m/s)
Hava	348
Polietilen	920
Su	1480
Yağ	1500
Karaciğer	1550
Kan	1570
Kas	1580
Alüminyum	2700
Kemik	4080
Berilyum	12890

2.5.1.4. Akustik Empedans

Akustik empedans; yansımanın oluşmasıyla doğrudan ilgili olan ve ortamın özelliğini belirleyen bir parametre olup, $Z = g \cdot v$ şeklinde ifade edilmektedir.

Burada:

Z: Akustik empedans ($\text{kg/m}^2 \text{ s}$),

g: kg/m^3 cinsinden kütle yoğunluğu,

v: m/s cinsinden ultrases dalgasının ortamdaki yayılma hızıdır.

Ultrases aygıtları yansıyan sesin algılanması ve gösterimi ilkesi ile çalışır. Yansımanın oluşması için yansıtıcı bir arayüz bulunmalıdır. Benzeşik olan ortamlarda ses yansıtıcı arayüz bulunmaz ve ortam anekoik görünür. Farklı fiziksel özelliklere sahip

dokular arasında akustik arayüzler vardır. Bu arayüzler ses enerjisinin bir kısmının geri yansımaya sebep olur. Akustik empedans doku yoğunluğu ile ilişkili bir durumdur. İki doku arasındaki yoğunluk farkı arttıkça, ara yüzden dönen ekoların şiddeti artar. Geriye yansıma miktarını arayüzü oluşturan dokuların akustik empedansları arasındaki farklılık belirler. Büyük empedans farklılıkları olan ara yüzelerde (kemik ve hava ara yüzeyi gibi) ses enerjisinin büyük bir kısmı yansıtılmakta ve daha az akustik empedans farkı olan dokuların oluşturduğu sınırdan ise (yağ ve kas dokusu) ses enerjisi çok az yansıtılarak yoluna devam etmektedir. Yayılma hızında olduğu gibi, akustik empedans dokunun özelliklerine bağlı olup frekanstan bağımsız bir parametredir(41). Kısaca açıklamak gerekirse; yansıma $R = (Z_2 - Z_1) / (Z_2 + Z_1)$ 'dir. Burada Z_1 ilk ortamın, Z_2 ikinci ortamın akustik empedansdır. $R=0$ olduğunda $Z_1=Z_2$ olup hiç yansıma olmaz. $R=1$ olduğunda Z_2, Z_1 'den çok büyük olacağından tam yansıma olur. Hava ile doku arasında R yaklaşık 1 olduğundan R 'yi küçültmek için pratikte akustik jel kullanılır (35).

2.5.1.5. Ultrasesle İlgili Özellikler

2.5.1.5.1. Sesin Şiddeti

Sesin şiddeti ise saniyede cm^2 başına düşen güç olarak tanımlanır. Şiddet, belirli bir alanda belirli bir sürede akan enerjidir. Birimi $\text{watt}/\text{cm}^2/\text{s}$ 'dir. Tanısal US cihazlarında sesin şiddeti 1-40 miliWatt arasında değişmektedir. Oysa doku harabiyeti için ancak $4 \text{ watt}/\text{cm}^2$ gibi bir güç gereksinimi vardır (35).

2.5.1.5.2. Ultrasesin Q Etmeni

Q faktörü, ultrasesin saflığı ve sesin devam ettiği sürenin uzunluğu ile ilgili bir niteliktir. Bu özellikler doğrultusunda ultrases yüksek ve düşük Q faktörüne sahiptir. Yüksek Q faktörüne sahip ultrases saf yani dar bir frekans bandındaki sestir. Vibrasyon süresi uzundur. Düşük Q faktörüne sahip sesin frekans spektrumunu geniştir (35).

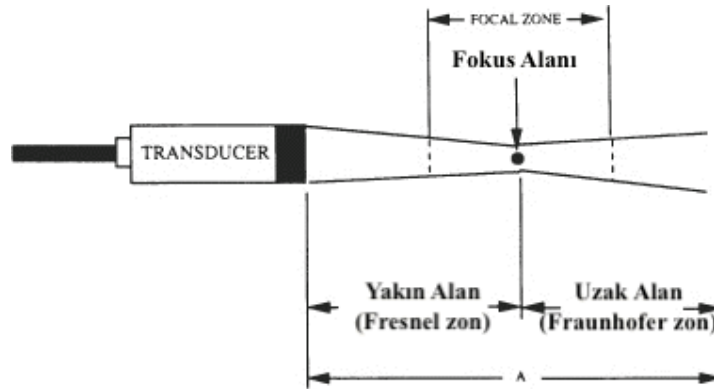
2.5.1.5.3. Ringdown

Ses dalgasının başlaması ve vibrasyonların tam olarak kesilmesi arasındaki geçen süredir. Yüksek Q etmeni varlığında ringdown süresi de uzamaktadır (35).

2.5.1.5.4. Ses Demetinin Yapısı ve Uzanımı

Frekansız fazla olan ultrases dalgaları, kaynak yüzeyine dik demetler şeklinde yayılmaktadırlar. Dalga boyu uzun olan sesin bir ortam içinde yayılımı kaynaktan

bağımsız olarak küresel şekil almaktadır. Frekans arttırılıp dalga boyu küçültüldükçe, ses dalgaları konik yayılım özelliği göstermeye başlarlar. Konik ve demetsel yayılımda demet içine enerji dağılımı homojen değildir. Orta kısımda daha homojen, birbirine yakın ve enerjisi yüksek, dışarı doğru ise birbirinden uzaklaşan ve heterojen bir yapıdadır. Ses demeti yapraklarının mümkün olduğunca birbirinden ayrılmadan bir arada yayılım gösterdiği proba yakın kısmına yakın alan (Fresnel zon), dağılımın başladığı kısma ise uzak alan (Fraunhofer zon) adı verilmektedir. Yakın zon ses demetinin lineer olarak seyrettiği bölgedir. Transduser komşuluğundan başlayarak, ses demetinin lineeritesinin bozulmaya ve periferiye doğru yelpaze şeklinde genişlemeye başladığı bölgeye kadar devam etmektedir. En iyi imaj rezolusyonu (aksiyel-lateral) yakın zonda elde edilmektedir. Yakın zonun genişliği ultrason frekansı ile transduser çapının bir fonksiyonudur. Ses frekansı arttıkça ve transduser çapı genişledikçe yakın zon genişler. Uzak zon ise ses demetinin paralelizmini kaybettiği ve yelpaze gibi genişlediği alanı temsil eder. Bu bölgede görüntü rezolusyonu giderek azalmakta ve görüntü alanının periferindeki objeler normalden farklı şekillerde ve distorsiyone olarak algılanmaktadır.



Şekil 1. Ses Demetinin Yapısı ve Uzanımı

Ses demeti konik yayılıma sahip olup orta kısmında (fokus alanında) birbirine yakın ve homojendir. Fokus alanı prob arasında kalan alana yakın zon, fokus alanından uzaklaşan kesimine ise uzak zon adı verilir (42)

Ultrases dalgasının odaklanabilme özelliği vardır. Bu sayede daha dar pulslar üretilerek lateral çözünürlük daha iyi hale getirilebilmektedir. Bunu sağlamak için

kullanılabilecek yöntemler, başlıca frekans arttırımı, çevirici boyutu arttırımı, çevirici konkavitesi arttırımı, akustik lens kullanımı şeklinde ifade edilebilir (35, 39, 43).

2.5.1.5.5. Ses ve Doku Arasındaki Etkileşimler

Ses demeti madde içerisinde ilerlerken sese davranışı farklı olan dokuların yüzeylerinden yansır, kırılır ve saçılır. Ses ile madde arasındaki etkileşimi maddenin akustik impedansı belirler. Ses ve doku arasındaki etkileşimler, yansıma, kırılma ve soğurulmadır (35).

2.5.1.5.6. Yansıma (Refleksiyon)

Ses demetinin yansıma özelliğini belirleyen faktörler; akustik impedans, geliş açısı (insidans açısı), yüzeye dalga boyları arasındaki ilişki ve incelenecek dokunun yüzeyidir. Yansımanın miktarını akustik direnç farkı belirler. Bu fark ne kadar fazla ise yansıma o kadar fazladır. Yansımanın şeklini de doku yüzeyinin düzgünlüğü ve sesin geliş açısı belirler. Düzgün geniş bir yüzeye dik açıyla gelen ses dik açıyla, eğik gelen ses geliş açısına eşit bir açıyla yansımaktadır. Bu şekilde yansımaya ayna yansıması denir. Yüzey düz değilse yansıma geniş açı ile her yöne doğru olur. Bu tür yansımaya diffüz saçılma denir (35).

2.5.1.5.7. Soğrulma (Absorbsiyon)

Dalgasal enerji bir ortamda yayılırken enerji dönüşümü ve saçılması ile karşılaşır ve demet gittikçe zayıflar. Doku içinden geçmekte olan ultrases, enerjisinin bir kısmını doku atomlarına aktararak, onların vibrasyonuna, rotasyonuna ve ısınmasına neden olmaktadır. Ortam içindeki bazı yoğun merkezler de ultrasesin her doğrultuda saçılmasına neden olur ve demet şiddeti azalır. Soğurulma miktarı, ortama ve ultrasesin frekansına bağlı değişim göstermektedir. Frekans büyüdükçe soğurulma katsayısı da büyümektedir. Bu nedenle yüksek frekanslı sesin doku içerisinde ulaşacağı derinlik düşük frekanslı sesin ulaşacağından daha az olmaktadır (35).

2.5.1.5.8. Zayıflama (Atenuasyon)

Ultrases demeti dokulardan geçerken gücünde bir azalma yani zayıflama (atenüasyon) olur. Bu başlıca ses demetinin frekansı ile ilişkili bir özelliktir. Bu zayıflamaya soğurulma, saçılma ve yansıma yol açar. Bu etkenlerden en önemlisi, soğurulmadır. Sesin frekansı görüntünün çözünürlüğü ile yakından ilişkilidir. Sesin

frekansı arttıkça doku içine emilimi (attenuasyon) artar ve bunun sonucunda dokuya nüfuz etme (penetrasyon) yeteneği azalır. Bu nedenle daha derin dokuları görüntülemek için daha düşük frekanslı ses demetleri kullanılmaktadır (39).

2.5.1.5.9. Kırılma (Refraksiyon)

Ses dalgası bir ortamdan farklı bir ortama geçince frekansı sabit kalır, hızı ve dalga boyu yeni ortama uyum gösterir. Ses demeti açı ile geldiğinde, dalga boyundaki değişiklik ses yönünde değişikliğe yol açar ve buna kırılma (refraksiyon) adı verilmektedir. Kırılmanın yönünü yüzeyi oluşturan dokulardaki sesin hızı belirler. Geçtiği dokuda ses daha hızlı yayılıyorsa kırılma dışa (geliş açısından daha büyük açı ile), daha yavaş yayılıyor ise içe (geliş açısından daha dar açı ile) doğrudur. İki dokuda sesin hızı eşitse kırılma olmaz. Kırılmanın US'de olumlu bir katkısı olmayıp artefakt oluşumuna, çözünürlükte azalmaya, uzaysal bükülmeye (distorsiyona) sebebiyet vermektedir. Ultrasonografi görüntülerinde incelenen yapının yanlış konumlandırılmasının sebeplerinden biridir (35-37).

2.5.1.5.10. Diverjans

Gönderilen ses demeti enerjisinin daha büyük bir kesit alana dağılmasıdır. Yoğunluk, birim alan ile orantılı olduğu için diverjansa bağlı olarak azalmaktadır. Yüksek frekanslı ultrases kullanılırsa diverjans azalır.

2.5.1.6. Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı

Ultrases transduser (çevirici) tarafından oluşturulur ve geri yansıyan ultrases de yine çevirici tarafından alınır (35).

2.5.1.6.1. Çevirici (Transduser) ve Yapısı

Çevirici, ses dalgasını oluşturan ve geriye toplayan bir aygıttır. Elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürme durumuna piezo-elektrik olay denir. Çeviricinin bu işlevini üstlenen en önemli parçası kristaldir. Önceleri quartz gibi doğal maddelerin kristallerinden yararlanılırken, günümüzde PZT (Polycrystalized Tetragonal Zirconia) ya da polarize edilmiş seramik kristaller kullanılmaktadır. Bu amaçla üretilmiş seramik disklere çevirici anlamına gelen transduser bazen de prob denir. Tipik olarak bir probun içinde bulunan katmanlar, koruyucu tabaka, lens, aktif piezoelektrik eleman veya kristal (elektrot ve bağlantı elemanları ile), uyum

sağlayıcı tabakalar ve arka destek bloğu şeklinde sıralanabilir. Çeviriciler kurşun zirkonat-titanat gibi seramiklerden üretilir. Seramik disklerin kalınlığı ile üretilen sesin frekansı ters orantılıdır, kalınlık azaldıkça frekans artar, frekans arttıkça dalga boyu azalır.

Bir piezo-elektrik kristale gerilim uygulandığında, kristal uygulanan voltajın polaritesine, geometrisine ve ilk polarizasyonuna bağlı olarak boyuna, enine ya da radyal olarak çevresine doğru genişler veya daralır. Bu daralıp genişleme sonucunda ultrases dalgaları meydana gelir. Oluşan ultrases dokulara yönlendirilmekte, dokulardan yansiyarak çeviriciye dönen ses dalgaları ise kristalde kompresyon etkisi yaratarak voltaj farklılığına ve elektriksel sinyal değişikliğine yol açmaktadır. Kullanım amacına ve üretim şekline bağlı olarak transduserin içinde bir veya daha fazla sayıda kristal bulunabilmektedir. İlk uygulamalarda birisi verici, diğeri alıcı olarak görev yapan iki ayrı kristal ve transduser bulunurken, günümüzde aynı kristal hem verici hem alıcı olarak uygulanmaktadır, bu da US'nin gerçek zamanlı bir inceleme olması yolunu açmıştır. Günümüzde tanısal ultrasonografide kullanılan çeviricilerin hepsi gerçek zamanlı incelemeye olanak sağlamıştır. Günlük uygulamada çeviriciler gerçek zamanlı (real time) olarak kullanılmaktadır. Bu sistemler bir saniyede çok sayıda puls gönderip toplayabilme ve çerçeve (frame) oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Saniyede 16 frame ve üzerinde tekrarlanan görüntüleme, göz, imajları ayrı değil kesintisiz olarak algılamaktadır. Çerçeve (frame), birim zamanda elde olunan görüntü elementi sayısını belirtmekte ve görüntüleme alanı genişliği (FOV), görüntüleme derinliği ve birim zamanda dokuya gönderilen puls sayısı ile ilişkili olarak değişiklik göstermektedir.

Gerçek zamanlı çeviriciler, mekanik ve elektronik olarak iki gruba ayrılır. Mekanik tip çeviriciler, gerçek-zamanlı US cihazlarının gelişim evresindeki ilk örneklerini oluşturmaktadır. Tek ya da çoğunlukla birkaç çevirici elemanından oluşurlar. Bu tip çeviricilerin, dönen diskli ve osilasyon gösteren kristalli olmak üzere iki formu mevcuttur. Mekanik tip çeviriciler sınırlı çerçeve oranları, inceleme alanı darlığı ve biçimsel bozulma gibi yetersizliklere sahiptir. Bu yetersizlikler yeni sistemlerde büyük oranda elimine edilmiştir. Elektronik tip çeviriciler, lineer, konveks, faz dizilimli ve aksiyel (radyal) çeviriciler olarak ayrılır (35, 36, 43).

Lineer (doğrusal) dizilimli çeviricilerde bir çizgi üzerinde doğrusal olarak dizilmiş sayıları 64 ile 200 arasında değişen kristaller bulunmaktadır ve bunların aynı anda uyarılmasıyla oluşan ultrases demeti ile görüntüleme alanı hızla taranır. Doğrusal dizilimli çeviriciler ardışık doğrusal ya da segmental doğrusal uyarımlı olabilir. Segmental uyarımlı çeviricilerde, ardışık 4 ya da 5 çevirici elemanı eş zamanlı olarak etkinleştirilir ve her bir ultrases pulsunda 4-5 kesit çizgisi oluşur. Segmental uyarımlı çeviriciler, eş zamanlı uyarımlı çeviricilere göre daha fazla görüntü çizgisi oluşturduğundan daha kaliteli görüntüler elde edilir. Ayrıca doğrusal çeviricilerin lateral çözünürlükleri düşüktür, bu akustik odaklama ile aşılmaya çalışılır. Konveks dizilimli çeviriciler ise sektör tarama formatı oluşturan bükük bir tarama yüzeyi boyunca lineer dizilimli kristallerden meydana gelmektedir.

Faz dizilimli (fased array) elektronik çeviricilerde, çevirici elemanları minimal zaman aralıklarıyla kademeli olarak uyarılır ve görüntüleme alanı süpürülür şekilde taranır. Bunlarda ultrasesin yayılması ve toplanması sektör biçimindedir.

Aksiyel (radyal) çeviriciler; endoluminal ve intrakaviter görüntülemelerde kullanılan ufak ve çok sayıda kristalin merkezi bir eksen etrafında silindirik düzenleme ile yerleşmesi ile oluşurlar. 360 derecelik görüntü elde edilebilmektedir (35, 43).

2.5.1.6.2. İşlem Birimi ve Zaman Sayacı

Zaman sayıcının komutları doğrultusunda, ultrases enerjisinin üretilmesini denetleyen ve geri dönen ses dalgalarının çeviricide oluşturduğu elektrik enerjisini görüntüye dönüştüren sistemdir. Görüntü oluşturmadaki başarı, zamanı olabildiğince küçük parçalara bölebilmesine bağlıdır (35).

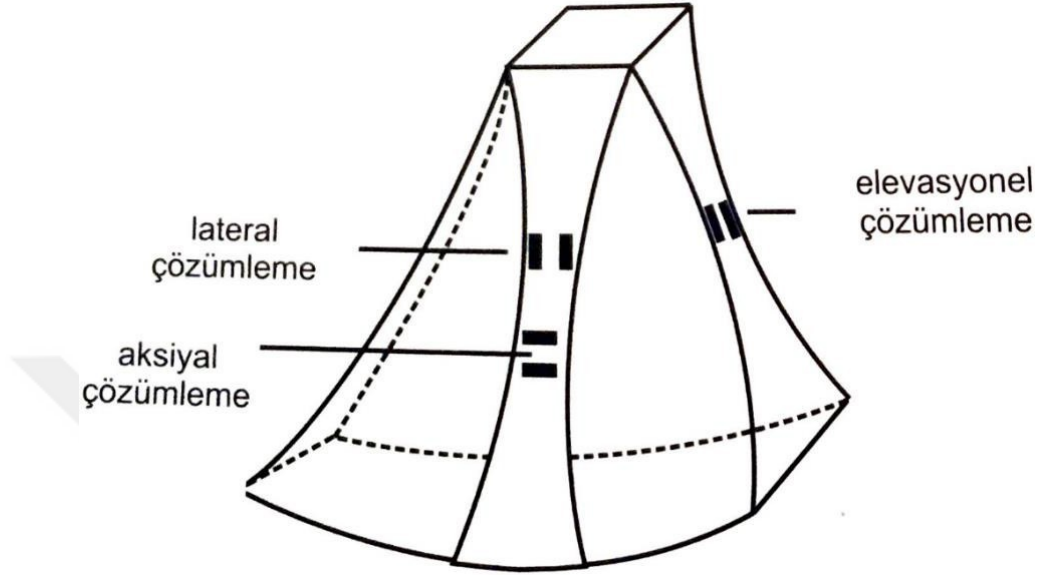
2.5.1.6.3. Kayıt Birimi

Cihazda oluşturulan görüntülerin kayıt edilmesini sağlayan sistemdir (35).

2.5.1.7. Ultrasonografide Görüntü Kalitesi

2.5.1.7.1. Uzaysal Çözümleme (Rezolüsyon)

Uzaysal çözünürlük, cihazın yan yana iki noktayı ayırt edebilme gücünü göstergesidir. Ses demetinin uzaysal çözümleme gücü pulslarının hacmi ile belirlenmektedir. Puls ne kadar küçükse uzaysal çözümleme o kadar iyidir. Aksiyel, lateral ve elevasyonel çözünürlük olmak üzere üç tıp çözünürlük mevcuttur (37, 43).



Şekil 2. Ultrasonografik Bir Kesitin Görünümü ve Uzaysal Çözümleme (44)

Aksiyel Çözümleme: Ses dalgasının izlediği yol boyunca (arka arkaya) iki farklı noktayı ayırt edebilme durumudur. Aksiyel çözünürlük fizik ilkelerine göre iki ayrı doku arasındaki uzaklık, gönderilen vurunun dalga boyunun yarısından fazla ise görüntülenebilir. Frekans arttıkça, puls süresi kısalmış ve aksiyel çözümleme artar. Aksiyel çözümleme vurunun süresi, dalga boyu ve frekansı ile ilişkilidir. Dalga boyu kısaldıkça aksiyel çözünürlük artar. Derinlikten bağımsızdır (37, 43).

Lateral Çözümleme: Sesin dalgasına dik düzlemdeki (yan yana) iki noktayı ayırt edebilme durumudur. Lateral çözünürlük, transduserin çapı ve odaklanmasından etkilenir. Işın demetinin çapı derinlikle değiştiğinden lateral çözünürlük derinlikle değişir. Prob boyutu küçüldükçe ve frekans arttıkça demet genişliği azalır, lateral çözünürlük artar. Frekans arttıkça çözünürlük artmaktadır, ancak dalganın derin dokulara etkisi azalır. En iyi lateral çözünürlük fokal zondadır ve bu noktada ses demetinin çapı çeviricinin çapının yarısıdır (37, 45).

Elestasyonel (Azimuth) Çözümleme: Kesit kalınlığı yönündeki çözünürlüğü

tanımlamaktadır. Çevirici elemanların yüksekliğince belirlenir. Kullanıcı bağımlı değildir. Lateral ve elevasyonel çözümlene aksiyel çözümleneye göre çok daha zayıftır (37, 43).

2.5.1.7.2. Kontrast Çözümlene ve Gürültü

Kontrast, sinyal amplitüdündeki farktır. Kontrast çözümlene gücü ekonun amplitüdü ile dokunun zayıflama değeri tarafından belirlenir. Bu nedenle uzaysal çözümleneyi arttıracak olan frekansın yükseltilmesi ile eko amplitüdünü yükseltecek olan frekansın düşürülmesi arasında bir denge kurulması zorunludur. Yüksek kontrast çözümleneyi için, gürültü de düşük olmalıdır. Derindeki yapılardan kaynaklanan ekolar yeteri kadar güçlü olsalar da çeviriciye gelinceye kadar soğrulma nedeni ile zayıflar. Bu ekoların amplitüdü, zamana göre ses intensitesinin (gain) yükseltilmesi (Time-Gain Compansation=TGC) ile artırılır. Kazancın artırılması, birlikte gürültüyü de artırır, sonuçta görüntü karlı bir görünüm alır ve lezyon görülemez. İntensitenin arttırılması aynı seviyedeki güçlü ekoların yayılmasına ve dolayısıyla lateral çözümlenenin düşmesine de neden olur.

Hastadaki detayın görülebilmesi kontrastın gürültüye oranına bağılıdır. Kontrast sinyal amplitüdündeki farktır. Gürültünün başlıca kaynağı sistemdeki elektronik yükseltmedir. Bazen elektrik dalgalanmalarından bazen de iyi çalışmayan bir çevirici elementinden kaynaklanabilir. Temporal ve uzaysal ortalama alma gibi postprosesing işlemleri kontrast gürültü oranını artırır, ancak çerçeve hızı ve uzaysal çözümlene azalır. Gönderilen sesin gücü veya atım yinelenme frekansı (PRF) artırılırsa kontrast çözümleneyi iyileşebilir, ancak ses gücü açısından çeviricilerin bir kapasitesi vardır. Çeşitli artefaktlar kontrast çözünürlüğü olumsuz etkiler. Doku içinde çeşitli yapı katmanları ses dalgasını farklı hızlarda yayarak ses dalgasında faz kaymalarına neden olur. Bunların oluşturduğu artefaktları ortadan kaldırmada harmonik görüntüleme devreye girer (35).

2.5.1.8. Ultrasonografik Gösterim Metodları (Mod)

2.5.1.8.1. A-Mod (Amplitüd Modu)

Bu yöntemde yankı bir grafik şeklinde kaydedilir. Yankıların amplitüdüleri yankının şiddetini, yankılar arasındaki mesafe de yapıların vücut içerisindeki derinliklerini verir.

Kullanım alanı çok azalmış olan bu yöntemin en iyi örneği gözde hassas mesafe ölçümleridir. A-modda veriler kantitatifdir, incelenen kesim görülmez. Günümüzdeki modern aygıtlarda yoktur (44).

2.5.1.8.2. M-Mod ([Motion]=Hareket Modu)

Bu görüntülemelerde hareketli yapılardan yansıyan ekolar zaman/pozisyon grafiği şeklinde kaydedilir. Bir ses çizgisi üzerindeki B-Mod verilerinin zamana karşı yazdırılmasıdır. Kalbin inceleme yöntemidir (37).

2.5.1.8.3. B-Mod([Brightness]=Parlaklık Modu)

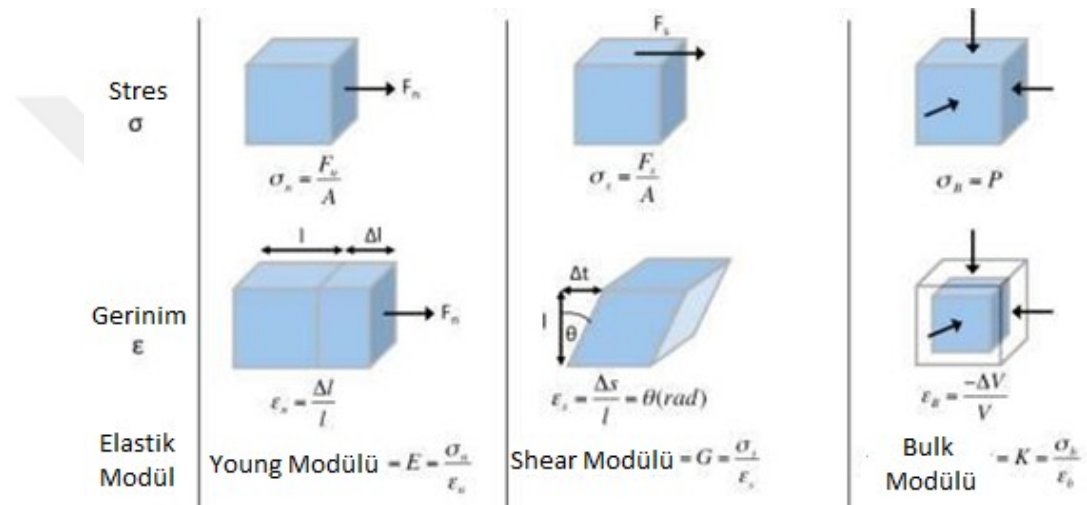
Bu yöntemde yankılar şiddetleri ile orantılı parlak noktalar şeklinde kaydedilir. A-moddaki amplitüdün şiddeti ile orantılı parlak noktalara çevrilmesi ile elde edilir. Bu parlak noktalar A-çizgisi piklerinin tepeden görünüşü olarak tanımlanabilir. İncelenen alan A-tarama çizgileri ile hızla taranarak, monitörde değişik parlaklıkta noktalardan oluşan iki boyutlu canlı kesit görüntüleri izlenebilir. Bu görüntülemenin günümüzdeki adı iki boyutlu görüntülemedir (37).

2.6. SONOELASTOGRAFİ

Radyolojide konvansiyonel US yöntemleriyle lezyonların morfolojik bulguları belirlenirken, son yıllarda kullanıma giren SE tekniği ile birlikte lezyonların iç yapısı da ortaya konabilmektedir. Elastografi dokunun uygulanan bir kuvvete karşı deformasyon derecesini ve bu yolla elastikiyetini, sertliğini ölçen bir görüntüleme sistemidir. Dokuların uygulanan kuvvete karşı vereceği yanıt ise esneklik kat sayılarıyla orantılı olarak değişim göstermektedir. US ile elastografinin birlikte kullanılması için US cihazlarına mekanik aksam ve yazılım eklenmesi gerekmektedir(46). Gerinim(strain), dokunun uygulanan kuvvete karşı gösterdiği yer değişikliği miktarıdır. “Hooke yasası” na göre gerinim uygulanan basınçla doğru orantılıdır ve uygulanan basınç ile gerinimin oranı dokuların esneklik katsayısını göstermektedir. Hooke yasası Young modülü ve Poisson oranı ile tanımlanan mekanik temelli bir esneklik fiziği yasasıdır. Esneklik fiziğine göre dokunun elastisite katsayısı ne kadar fazla ise doku uygulanan basınca karşı o kadar az şekil değişikliği gösterir. Elastisite katsayısı düşük olanlarda ise ters orantılı olarak basınca karşı şekil değişikliği artacaktır.

Esneklik katsayısı (Young modülü)=F (kuvvet)/Gerinim (strain) dokuların elastikiyetini gösteren üç katsayı tanımlanmıştır(47) :

- Young katsayısı
- Makaslama veya torsiyon katsayısı
- Volüm katsayısı



Şekil 3. Dokuların Elastikiyetini Gösteren Katsayılar (47)

Stres dokuda birim başına düşen kuvvet miktarını göstermektedir. Dokunun elastikiyetini gösteren ve daha sık kullanılan klasik parametre, uygulanan stresin (σ) gerinime (ϵ) oranını gösteren elastisite katsayısıdır. Elastisite katsayısı yerine esneklik katsayısı, Young modülü gibi tariflemeler de kullanılmaktadır. Elastisite katsayısı dokunun yüzeyine dik olarak uygulanan stres (σ) ile oluşan, uzunluktaki azalma miktarıdır. Makaslama katsayısı ya da “Shear Modülü”, uygulanan transvers stresin meydana gelen transvers gerinime oranıdır. Basitçe dokunun yüzeyine paralel olarak uygulanan kuvvete cevap olarak oluşan deformite ile bağlantılıdır. Volüm katsayısı ya da “Bulk Modülü” ise dokuya uygulanan eksternal stres sonrası ortaya çıkan hacim

değişikliğini tariflemektedir (48, 49).

Doku bir doğrultuda uzatılırken, uygulanan kuvvete dik doğrultuda sıkışarak, eni daralır. Bu durum “Poisson oranı” olarak aşağıdaki formül ile gösterilmiştir.

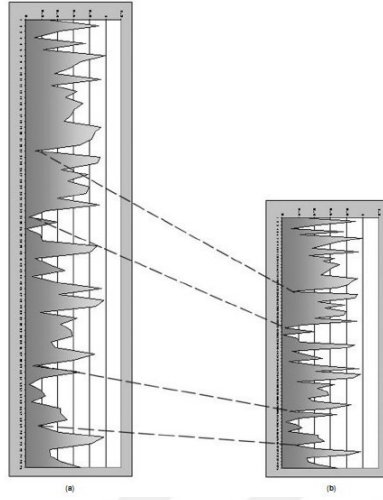
$$\text{Poisson Oranı} = \frac{\text{Her bir enine ünite için lateral kontraksiyon}}{\text{Her bir uzunlamasına ünite için longitudinal genişleme}}$$

Yumuşak dokular için “Poisson oranı” 0, 49 ile 0, 499 arasında değişen, her doku için sabit bir değerdir. Her doku için bu sabit değerden faydalanılarak Young katsayısı ve makaslama katsayısı ile ilgili formül tanımlanmıştır. Makaslama katsayısı Young katsayısı ile orantılı olduğundan, makaslama katsayısı da dokunun elastisitesini göstermek adına alternatif bir birimdir (49).

Uygulanan dış kuvvetin ve akustik pulsun farkına bağlı olarak elastografinin yarı statik ve dinamik olmak üzere 2 farklı yöntemi bulunmaktadır. Yarı statik yöntemlerle lezyona ya da ilgili dokuya bir prob yardımıyla, mekanik olarak bir dış kuvvet uygulanırken, dinamik yöntemler ile başka bir kuvvete ihtiyaç olmadan probdan çıkan akustik dalgalarla kuvvet uygulanmaktadır. Genel olarak SE teknikleri strain elastografi, ARFI, SWE ve transient elastografi olarak sınıflandırılır. Bu yöntemlerden strain elastografi yarı-statik, diğerleri ise dinamik US elastografi yöntemleridir (50, 51).

2.6.1. Statik Yöntemler

Strain elastografi SE’de statik yöntemlerde dokulara kuvvet uygulamak adına prob yardımıyla kompresyon uygulanır ve kompresyon-dekompresyon döngüsü tekrar edilir. Her aşamada geri dönen radyofrekans (RF) dalgaları görüntüye dönüştürülmeden önce bölmelere (pencerelere) ayrılarak seriler şeklinde kaydedilir. Kompresyondan önce ve sonra elde edilen RF dizileri çapraz korelasyon tekniğiyle eşleştirilme yapılır. Eşleşen bölmeler arasındaki yer değiştirme miktarı, dokudaki yer değiştirme miktarına; RF dalgalarındaki değişiklikte yer değiştiren dokunun miktarına karşılık gelmektedir(49).

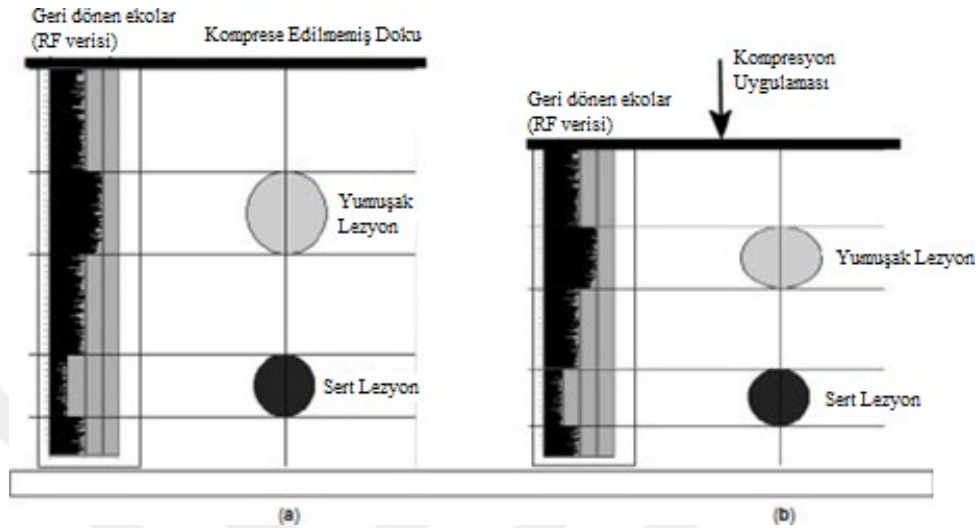


Şekil 4. Dokudan Kompresyondan Önce ve Sonra Geri Dönen RF dalgaları(46, 48)

Yumuşak dokularda RF bölmelerdeki yer değiştirme oranı daha fazla iken, sert dokular prob yardımıyla kompresyon uygulandığında bir bütün olarak hareket eder ve tüm noktalar kompresyon öncesine göre benzer oranda yer değiştirmiş olur. Bu nedenle sert dokularda gerinim değeri düşük olacaktır (49).

Özellikle yumuşak dokularda proba yakın konumdaki dokulardaki kompresyona bağlı yer değiştirme oranı uzaktakilere göre daha fazla olmaktadır. Bu farkın oranı gerinim değeri olarak bilinir (49).

Strain elastografi yöntemi ilgili dokuya prob yardımıyla vücut yüzeyine bası ve dekompresyon şeklinde uygulanır. Böylece kompresyondan önce ve deformasyon süresince ilgili doku bölgesinden dijitalleştirilmiş eko çizgilerindeki değişimler kullanılarak, doku deformasyonu ve yer değişimi monitörize edilir (52).



Şekil 5. Yumuşak (Gri) ve Sert Dokulardaki Gerinim Farkı (46, 48)

Dekompresyon fazı dokunun eski haline geri dönme sürecini belirttiğinden, dokunun bu fazda dış kuvvete kendi iç dinamikleriyle yanıt verdiğini göstermektedir. Bu nedenle elastisite değerlerinin dekompresyon fazında ölçülmesi ile daha doğru sonuçlar edinilecektir Strain elastografide kompresyon öncesi ve sonrasında incelenen dokudan gelen ekolar analiz edilir ve elde edilen sinyaller karşılaştırılarak aradaki fark belirlenir. Belirlenen sinyaller arasındaki bu fark dokudaki yer değişim hızını ve deformasyon derecesini yani strain değeri bize gösterir. Yumuşak dokular iç yapılar nedeniyle sert dokulara göre daha fazla deforme olarak, daha fazla yer değiştirmiş olurlar (46, 49).

Statik elastografide lezyonlar sertlik derecelerini gösteren renkli görüntüye göre skorlanır. Elastisite skoru 1 ve 2 olan lezyonlar benign, sadece santral bölgesi sert olan lezyonların elastisite skoru 3 yani olası benign ve skoru 4 ya da 5 olan lezyonlar malign olarak tarif edilir. Genelde kullanılan elastografi cihazlarında, renk göstergesi olarak, kırmızı renk yumuşak lezyonları, yeşil renk ara sertlikte lezyonları ve mavi renkse sert ya da malign lezyonlar olarak tanımlanmaktadır (46, 51).

Elastografi Ratio (E-Ratio) değeri lezyonun çevresinde bulunan normal dokunun strain değerinin, incelenecek olan lezyonun strain değerine oranını belirtmektedir. E-Ratio değeri bakılırken inceleme alanı (region of interest=ROI) ilk olarak referans dokuya, lezyonla benzer derinlikte ancak lezyon boyutuyla tam ilişkilendirilmesine gerek

olmadan konulur. İkinci ROI ile ilgili lezyon seçilir. Referans ROI'nin lezyondaki ROI değerine oranı elde edilir, bu değere Strain Ratio ya da E-Ratio denir. Sert dokuların E-Ratio değerleri yüksektir. Çünkü genellikle çevre dokulara göre daha az komprese edilebilir ve daha az deforme olurlar. Farklı lezyonların elastisitelerinin karşılaştırılmasında E-Ratio değeri kriter olarak alınır. Strain elastografide ilgili dokunun elastisite ölçümü yapılabilmektedir. E-İndex değeri 0 (en yumuşak) ile 6 (en sert) arasında ölçülmektedir. Dokuların elastisitelerinin belirlenmesinde daha iyi sonuçlar elde etmek için, elastografi pencere boyutunun lezyonunkinin 3 katı olacak şekilde ve ROI'nin ilgili dokunun sınırlarının dışına taşmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Diğer önemli nokta palpasyon hızıdır. Yavaş prob basısı hızlı basıya göre daha kaliteli görüntü sağlamaktadır. Doyley ve arkadaşları saniyede 0,5 bası, Havre ve ark saniyede 1,3-2 bası ile en iyi verileri elde etmişlerdir. Ayrıca prob ile hedef arası 3-4 cm'nin altında olmalı ve özellikle karaciğer gibi organlar değerlendirilmesi sırasında hedef alan ile prob arasında büyük venler gibi uygulanan kompresyonu absorbe edecek herhangi bir doku bulunmamasına özellikle dikkat edilmelidir (46, 53).

2.6.2. Dinamik Yöntemler

Doku elastisitesi, birtakım patolojik süreçlerin sonucunda değişikliğe uğrayabilmektedir (54). Palpasyon ile lezyon yerinin tahmin edilmeye çalışılması, hala kullanılan bir yöntemdir. Sonuç olarak, US elastografinin etkinliğinin araştırılması, aktif bir saha olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu doğrultuda, klinik olarak kullanılabilen iki farklı yaklaşım ile doku elastikiyeti ölçülebilmektedir. İlk yaklaşımda, manuel kompresyon uygulanarak, doku elastikiyeti hakkında bilgi edinilir. Literatürde sıklıkla karaciğer fibrozisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yaygın olarak kullanılsa da tekrarlanabilirliğinin ve derin organlara ulaşılabilirliğinin sınırlı olması nedeni ile önemli kısıtlılıkları vardır (55, 56).

İkinci yaklaşımda, prob tarafından üretilen shear wave olarak adlandırılan makaslama dalgalarının velositesi ile değerlendirilmek istenen doku hakkında tahmini bir elastikiyet değeri elde edilmektedir. Bu bağlamda, 3 farklı teknik uygulanmaktadır.

2.6.2.1. Transient Elastografi

Bu yöntemde deri yüzeyinde piston gibi hareket eden ultrason probu cilt üzerinden dokuya eksternal mekanik impuls uygulayarak shear dalgalarının oluşturulur. Oluşan shear dalgalarının hızı M-Mod'dakine benzer bir şekilde belirlenir.

Karaciğer fibrozisini değerlendirmede kullanılmaktadır. Ayrıca karaciğer kitlelerini değerlendirmede de kullanılabilir (57).

2.6.2.2. Shear Wave Elastografi (SWE)

USG probu içerisindeki transducer aracılığı ile oluşturulan, geçici mekanik itici dalgaların kullanıldığı, yeni bir yöntemdir. Oluşan makaslama dalgaları, çok hızlı görüntüleme sekansları aracılığı ile elastikiyet haritası oluşturulmak üzere aynı transducer tarafından algılanma prensibine dayanmaktadır (58).

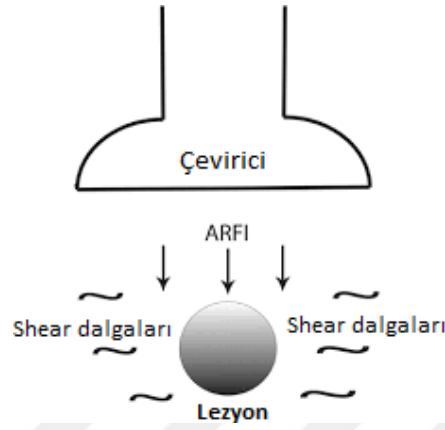
Bu yöntem ile elastikiyetin uzaysal varyasyonları B-Mod aracılığı ile görüntülenip kaydedilebilmektedir. SWE ile ilgili bazı özellikler tariflenmektedir. Bu özellikler ile doku elastikiyetinin kantitatif değerlendirilmesi kilopascal (kPa) ya da m/s birimleri ile gösterilebilmekte, doku sertliğinin uzaysal heterojenitesi değerlendirilebilmekte ve doku lezyon elastikiyet oranı saptanabilmektedir (59).

2.6.2.3. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

ARFI doku sertliğini shear wave dalgalarından yararlanarak ölçen yeni bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Virtual touch tissue imaging ve virtual touch tissue quantification olmak üzere iki farklı şekilde uygulanmaktadır (60). ARFI teknolojisi bir kaç farklı basamaktan oluşmaktadır:

Birincisi, temel B-Mod sonografik referans görüntülemesidir. Bu dokuya puls göndermeden dokunun relaks haldeki temel yapısı hakkında bize B-Mod görüntüsü sağlar.

İkincisi, dokudan geçen kısa (yaklaşık olarak 100 mikrosaniye) akustik itiş pulsundan (acoustic push pulse) oluşmaktadır. Dokudan geçen bu puls mekanik etki ile dokuda bir miktar yer değişikliğine sebep olmaktadır. Bu dokunun özelliğine göre yaklaşık olarak 1 ila 20 mikron arasında değişmektedir. Bu esnek dokularda daha fazla iken, sert dokularda daha azdır ya da hiç değişikliğe neden olmamaktadır. Bu itiş pulsunu dokudan geçtikten sonra doku orijinal relaks konfigürasyonuna geri dönmektedir.

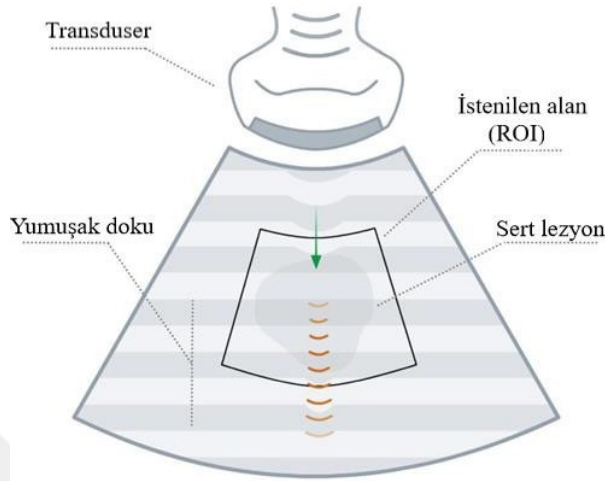


Şekil 6. *SWE Oluşumunun Şematik Gösterimi (62)*

Konvansiyonel sonografik ses demetleri kısa bir zaman intervali (yaklaşık olarak birkaç milisaniye) içerisinde uygulanmaktadır. Bu ses demetleri referans yani başlangıçtaki görüntü ile itiş pulsu gönderildikten sonraki dokuda oluşan yer değişikliği arasındaki fark hakkında bize bilgi sağlamaktadır (61).

2.6.2.3.1. Virtual Touch Tissue Imaging (VTI)

Bu yöntem dokunun sertliğine (elastisitesine) göre ROI'de kalitatif bir gri skala haritası oluşturmaktadır. Bu görüntü dokuya gönderilen akustik itiş pulsunun neden olduğu yer değişikliği ölçülerek oluşturulmaktadır.



Şekil 7. VTI Çalışma Prensipli Şematik Çizimi

İlgilenilen bölgede (Region of Interest-ROI) elastogram görüntüsü oluşturabilmek için dokuya art arda akustik itiş pulsları (acoustic push pulses -turuncu) ve ses demeti (yeşil ok) gönderilmiştir (62)

2.6.2.3.2. Virtual Touch Tissue Quantification (VTQ)

Genellikle shear wave hızları sert yani daha az elastik dokularda daha hızlıdır. Shear wave akustik itiş pulsu tarafından indüklenen dokudaki değişikliğe dik bir şekilde oluşmaktadır. Bu olay tıpkı göle düşen taşın etrafında oluşturduğu dalgalara benzetilebilir. Konvansiyonel ultrason dalgalarının aksine shear wave direkt transduser tarafından algılanmaz. Ek olarak, shear wave konvansiyonel ultrason dalgalarına nazaran 1000 kat daha hızlı bir şekilde attenüasyona uğramaktadır. Bu durum ölçümü daha duyarlı hale getirmektedir. Doku içerisinde yayılan shear wave gönderilen ultrasonografik ses demeti ile ölçülebilir. Ölçüm yapılacak ROI konvansiyonel ultrasonografik görüntüleme ile belirlenir. Akustik itici puls ölçüm yapılacak bölgenin lateraline gönderilir ve ölçüm yapılacak bölgede shear wave oluşturulur. Ultrasonografik ses demeti sonografik dalga boylarının 1/100'ünden büyük dalga boylarına sensitif olup dokuya itiş pulsun trasesinden gönderilmektedir. Bu ses demetleri shear wave'ler tespit edilinceye kadar devamlı olarak iletilmektedir. Shear wave oluşumu ile pikinin tespiti arasındaki zaman shear wave hızını (Shear wave velocity=SWV) ölçmede kullanılır. Tanımlanan SWV istenilen bölgeden birçok ölçümün yapılması ile elde edilir (49).

2.6.2.3.3. Virtual Touch Tissue Imaging Quantification (VTIQ)

ARFI tabanlı görüntüleme ve kuantifikasyonun kombine edilmesiyle oluşturulan bir SWE uygulamasıdır. Kullanıcıya kantitatif ve nicel sertlik görüntüleme haritasını tek bir ekranda göstermektedir.

Bu sistemde kullanıcı tarafından belirlenen ROI'de görüntü, 256 alıcı çizgisi bulunan bir pulse sekansı ile oluşturulur. Her bir ışın çizgisi için, sistem bir gürültü seviyesi tahmini yapmakta, bir dizi referans vektörü toplamakta ve daha sonra ARFI uygulanması ve göreceli olarak çok sayıda referans vektörü edinmesi talimatı verilmektedir. Bu sıralama, tek bir konum için gerçekleşir ve ışın yönü boyunca her derinlik seviyesi için shear wave yayılım süresinin tahminini verir. Renkli bir shear wave haritası üretmek için, yukarıdaki sıralama ROI'deki tüm çizgiler için tekrarlanır (62).

VTQ ve VTIQ doku sertliğini m/s cinsinden ölçerek doku elastisitesi hakkında kantitatif bilgi sağlayan ARFI tabanlı elastografi sistemleridir. VTIQ küçük ROI ile daha küçük dokuların elastisitesinin değerlendirilmesini sağlamaktadır. Ayrıca oluşturulan elastografi haritası ve shear wave haritalarıyla dokudaki en sert noktanın belirlenmesinde doğruluk oranını arttıran bir sistemdir (63).

2.7. Doppler Ultrasonografi

Doppler ultrasonografi, kan akımının niteliğini değerlendirmede ve niceliğini saptamada temel yöntem durumundadır. Doppler kayması, Johan Christian Doppler isimli Avusturyalı fizikçi tarafından 1842 yılında tanımlanan bir gözleme dayanmaktadır.(64) Doppler etkisi dalga kaynağının ya da dedektörün hareketine bağlı olarak tespit edilen dalganın frekansındaki değişimlerdir. Tıbbi ultrasonografide yansıtıcıların proba göre rölatif hareketine bağlı olarak doppler etkisi oluşur. Hareket eden yansıtıcılardan gelen eko sinyalinin frekansı, proba yaklaşan ya da uzaklaşan harekete bağımlı olarak probdan yayılan pulsun frekansına göre artar ya da azalır. Doppler kayma frekansı ya da basitçe doppler frekansı, toplanan ve yayılan frekanslar arasındaki farktır (65).

2.7.1. Temel Doppler Fiziği

Sesin ortam içindeki hızı, yayıldığı ortamın esnekliği ve yoğunluğu ile değişir.

Ses dalgası farklı ortamlarda farklı hızla yayılmaktadır. Sesin insan vücudunda yayılım hızı, dokudan dokuya farklılıklar göstermektedir. Tanısal ultrasonografide

kullanılan ses dalgalarının frekansı 2-15 MHz arasında değişir. Yüksek frekanslı ultrases dalgalarını insan kulağı algılayamaz. US cihazlarında kullanılan ses dalgaları, transduser adı verilen kuartz ve benzeri niteliklerdeki kristal elemanlar içerecek piezoelektrik özellik taşıyan ve bu sayede elektrik enerjisini ses, ses enerjisini de elektrik enerjisine dönüştüren araçlarla elde edilmektedir. Dokuya gönderilen ultrases dalgası, dalga boyuna göre yolu boyunca çeşitli fiziksel etkileşimlere uğrar ve giderek enerjisini kaybeder. Bu etkileşimler doku boyunca absorpsiyon, yansıma, kırılma ve saçılmadır. Ses, dalga boyuna oranla çok büyük objelerden yansırken dalga boyuna eşit objelerde kırılmaya, dalga boyundan küçük objelerde ise saçılmaya uğrar. Yansıma, kırılma ve saçılma ses dalgasının karşılaştığı objelerin büyüklüğüne bağlı olarak gerçekleşen olaylardır.

Doppler bilgisi hem sürekli salınan ses demeti hem de puls şeklinde üretilen ses ile elde edilir. Görüntü elde etmek için sesin puls şeklinde gönderilmesi gerekmektedir. Uyarılan transduser elemanlarının ürettikleri ses bir dalga boyu/frekans spektrumu şeklinde ilerlerler. Bu spektrumun genişliği üretilen pulsun boyutu ile bağlantılıdır. Puls kısaldıka spektrum genişlemektedir. Pulsun kısalması görüntünün çözülmesini arttırmakta, uzaması sesin frekans bandını daraltmaktadır. Doppler ölçümleri dar frekans bandı ile daha hassas yapılmaktadır (64).

Doppler US ile akım incelenirken eko kaynağı kanın şekilli elemanlarının (eritrositlerin) yüzeyidir. Gönderilen sesin dalga boyu eritrosit yüzeyinden çok büyük olduğu için temel olay saçılmadır. Parankim görüntüsünün de nedeni olan bu tip saçılma 'Rayleigh-Tyndall' saçılması olarak adlandırılmaktadır. Bu saçılmanın miktarı ses demetinin frekansının dördüncü kuvveti ile doğru orantılı olacak şekildedir. Akan eritrositlerden saçılan ses üst üste binerek transdusere ulaşır. Bu nedenle doppler US'de, gerekli penetrasyonu sağlamak şartıyla olabildiğince yüksek frekanslar seçilmelidir.(64).

Doppler US ile kan akımı değerlendirilirken temel prensip damara belli bir açı ile gönderilen ses demetinin frekansının, akımın yönüne ve hızına göre değişmesini saptamaktır. Gönderilen ses demetinin frekansındaki değişim doppler eşitliği ile gösterilir.

$$f_d = 2f_0 \cdot V \cdot \cos \Theta / C$$

f_d : Doppler kayması

f_0 : Transduserin frekansı

V : Akımın hızı

\cos : Kosinus ($\cos 0 = 1$, $30 = 0,87$, $45 = 0,707$, $60 = 0,5$, $90 = 0$)

Θ : Ses demetinin açısı

C : Sesin dokudaki hızı (1540m/sn)

Doppler eşitliğine göre doppler kayması transduserin frekansı, kan akımının hızı ve ses demetinin damar duvarı ile yaptığı açının kosinüsü ile doğru orantılıdır. Kosinüs değeri, açı daraldıkça artar. Doppler eşitliğinde bilemediğimiz tek değişken kan akımının hızıdır (V). Diğer faktörler önceden belli olduğundan doppler frekans kayması kan akım hızı ile doğru orantılıdır. (64)

2.7.2 Doppler İnceleme Yöntemleri

Doppler US klinikte üç şekilde uygulanır; devamlı dalga doppler, spektral doppler ve renkli doppler. İncelenen damarında birlikte görüntülendiği spektral dopplere; duplex doppler, renkli doppler ile birlikte yapılan şekline de tripleks doppler denir.

2.7.2.1 Devamlı Dalga (Continuous Wave-CW) Doppler

Doppler verilerinin değerlendirilmesinin en basit yöntemidir. Aygıtın probunda biri devamlı ses dalgası üreten, diğeri devamlı bir şekilde dönen ekoları saptayan sırt sırta yerleştirilmiş iki transduser vardır. Ses dalgası kesintisiz olduğundan yöntemin aksiyal çözümü yoktur, yani sesin nereden geldiği bilinemez. Ses demetinin geçtiği yol üzerindeki tüm akımlar saptanır. Dar frekans bantı kullandığı için doğruluk değeri yüksektir. (64)

2.7.2.2. Spektral Doppler

Devamlı dalga Doppler yönteminin dezavantajlarını ortadan kaldırmak için Puls Doppler yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde vücuda gönderilen ses devamlı değil çok

kısa atımlar (pulsar) şeklinde olmaktadır. Kısa süreli pulsar şeklinde gönderilen ses enerjisi suskunluk zamanlarında dinlenerek değerlendirilmesi yapılır. Böylece tek transduser hem verici hem de alıcı görevi yapabilmektedir. Pratikte B-mode görüntüleme ile entegre edilerek kullanılır ve dupleks Doppler yöntemi adını alır. B-Mod görüntü üzerinde Doppler incelemesi yapılacak alan belirlenerek işaretlenir. Bu alana örnekleme alanı denir. Gönderilen pulsar inceleme süresinin çok az bir kesimini kapsar, sürenin büyük bölümü ekoları saptamaya ayrılmıştır. Dolayısıyla yapılan iş örneklemedir.(35, 64)

2.7.2.3. Renkli Doppler Ultrasonografi

Akıma ait doppler bilgisi, dokuya gönderilen bir puls çizgisi boyunca birçok örnekleme alanı (gate) alınarak elde edilmektedir. Spektral dopplerdeki tek örnekleme alanına karşılık RDUS’de multigate örnekleme yapılabilir. Bu alandan gelen bilgiler yönü ve hızına göre renklendirilip, damar görüntüsünün içine yerleştirilirse renkli doppler görüntüleri elde edilmiş olur.

Renkli doppler görüntüleri akım hakkında niteleyici bilgiler verir. Bu nedenle pratikte çoğunlukla yalnız başına değil, hız-zaman spekturumu ile birlikte kullanılmaktadır ve renkli duplex doppler ya da tripleks doppler yöntemi adını alır.

Renkli görüntüleme akımın yönü (kırmızı ya da mavi renkler), faz kayması ile belirlenir. Renkli doppler görüntüleri aslında bir spektral görüntüleme çeşididir. Spektral değerler grafikte değil renklerle ifade edilmektedir. Akımın hızı ve şekliyle ilgili bilgiler ise renk tonlarıyla (renk saturasyon kodlaması) ya da farklı renklerle (değişik renk kodlaması) gösterilir.(35, 64)

2.7.2.4. Power Doppler

Renkli akış görüntüleme ultrason demetinin yönüne göre incelenen alandaki saçıcıların akış hızlarını vermektedir. Power doppler, saçıcıların hızlarını görmezden gelip basitçe doppler sinyalinin gücünü (enerjisini) tahmin eder.(64)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma fakülte etik kurulu tarafından onaylanmış ve tüm hastalardan yapılacak işlemler öncesinde bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Bölümümüze Aralık 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında daha önceden infertilite tanısı alan, skrotal US için gönderilen ve semen analizi istenen 18 yaş üstü 113 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 113 hastada toplam 226 testis incelemesi yapılmıştır.

3.2. GRİ SKALA ULTRASONOGRAFİ VE SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ İNCELEMESİ

3.2.1. Gri Skala Ultrasonografi İncelemesi

Yapılan gri-skala ultrasonografi incelemesinde hastalar supin pozisyonda incelenmiştir. Öncelikle konvansiyonel B-Modu ultrasonografi incelemesi yapılmıştır. Testis ekojeniteleri ve homojeniteleri incelenmiştir. Bilateral testis hacimleri en uzun 3 aksta ölçülerek ultrason cihazı ile otomatik olarak hesaplanmıştır. Tüm uygulamalar Acuson S2000 (Siemens Medical Solution, Mountain View, CA, USA) ultrason cihazı ile 4-9 MHz'lik 9L4 lineer transduser kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.2.2. Shear Wave Elastografi İncelemesi

Shear wave elastografi incelemesi Acuson S2000 (Siemens Medical Solution, Mountain View, CA, USA) ultrason ile, ARFI tabanlı bir elastografi uygulaması olan VTIQ (Siemens Medical Solution, Mountain View, CA, USA) uygulaması ile 4-9 MHz frekans aralığına sahip 9L4 lineer transduser ile yapılmıştır. Gri skala ultrasonografi ile testis, transduser cilde dik olacak şekilde bölgeye basınç uygulamaktan kaçınılarak inceleme alanına alınmıştır. Transduser ile cilt arasındaki jel kalınlığına dikkat edilerek hastanın hareket etmemesi söylendi. Testis üzerine örnekleme kutusu yerleştirilerek testis üst, orta ve alt olarak 3 kısma bölünüp her kısma iki adet Shear wave hızlarını (m/sn) veren ROI (Region of interest- Örnekleme alanı) yerleştirilerek toplamda her testis için 6 hız değeri ölçülmüştür. Daha sonra bu değerlerin ortalaması alınarak her bölgenin ve

testisin ortalama Shear Wave hızları ölçülmüştür. Örneklem alanı içerisinde bütün hız değerlerine denk gelen renk spektrumu mevcuttur, yüksek hız değerleri kırmızı, düşük hız değerleri mavi renklerde kodlanmaktadır. Daha sonrasında hastalar varikozel açısından değerlendirilmiştir. Renkli doppler inceleme ile panpiniform pleksuslarda valsalva manevrası ile reflü incelemesi yapılmıştır. Varikozel gradelemede Sarteschi sınıflaması kullanılmıştır.(66)

Evre 1: Valsalva manevrası ile inguinal kanalda sadece tespit edilen reflü, intraskrotal venler normal

Evre 2: Valsalva ile panpiniform pleksus proksimalinde tespit edilebilen reflü

Evre 3: Supin pozisyonda dilatasyon yok, valsalva manevrası ile alt polde görülebilen reflü

Evre 4: Spontan reverse akım ve valsalva manevrası ile artan reflü

Evre 5: İstirahatte rahatlıkla görülen dilate varikoz venler ve eşlik eden testiküler atrofi

3.3. SEMEN ANALİZİ

Semen analizi üç günlük cinsel perhizden sonra uygun şartlarda sperm örneği alınarak Gaziantep Üniversitesi Tıp fakültesi Üroloji bölümü sperm analiz laboratuvarında çalışılmıştır. Çalışmamızda semen volümü (ml), mililitredeki sperm sayısı (milyon/ml), total motilite (%), progresif motilite (%) ve normal morfoloji (%) kriterleri kullanıldı. Sperm analiz sonuçlarına göre hastaları 4 gruba ayırdık.

- 1.Azospermi
- 2.Oligospermi
- 3.Normospermi
- 4.Düşük motilite (Sperm sayısı normal)

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

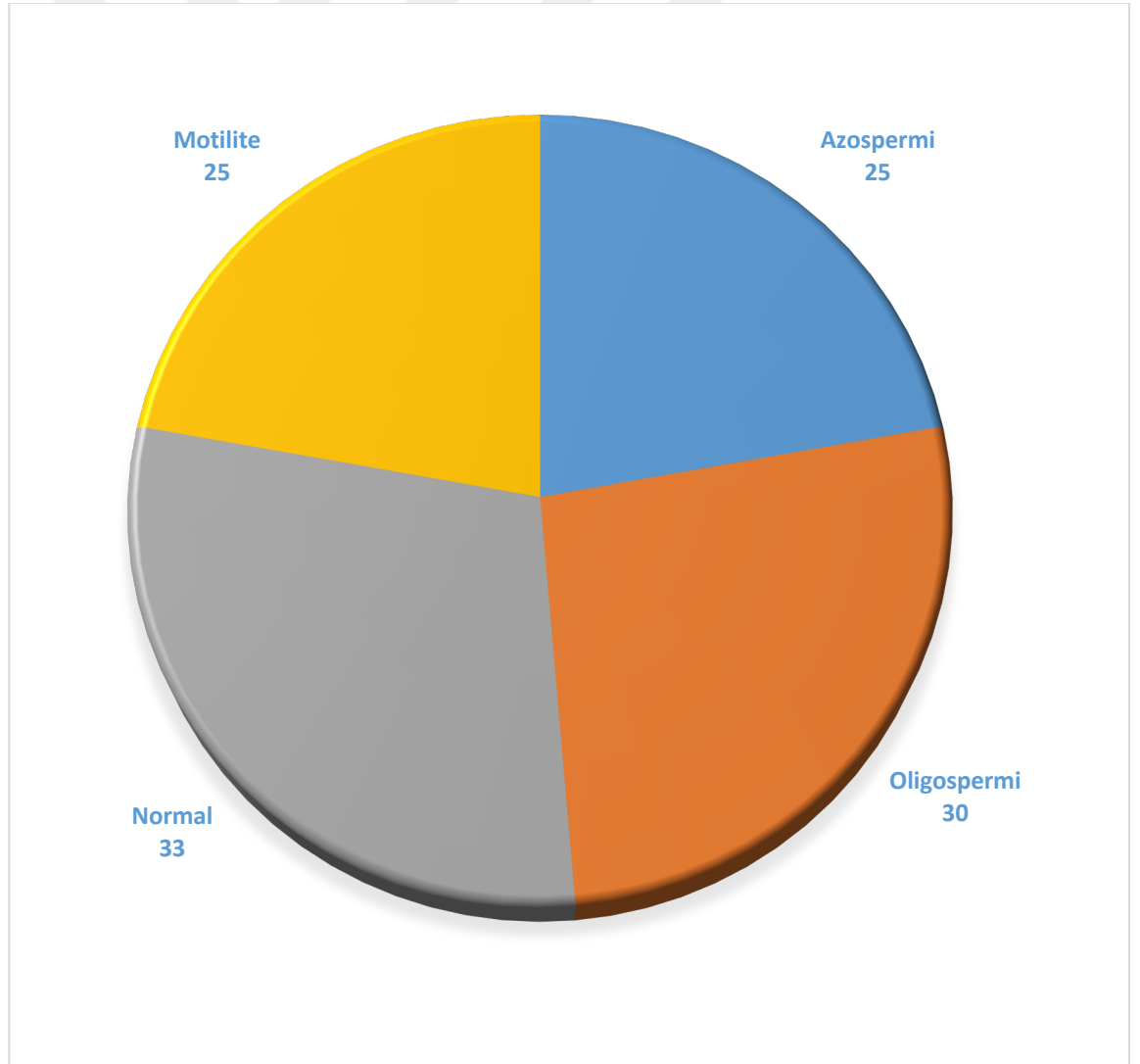
Çalışmadan elde edilen verilerin gruplara göre normal dağılım testi Kolmogorov-smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygun olan değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılmayan değişkenler için ise gruplara göre karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. ANOVA analizi sonucunda gruplar arasındaki farklılığı belirlemek için post hoc testlerinden LSD testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis analizi sonucunda gruplar arasındaki farklılığı belirlemek için post hoc pairwise testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi için de Spearman Rank Korelasyon katsayısı kullanıldı. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ değerler anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1.HASTA POPÜLASYONU

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 113 olup yaşları 20 ile 53 arasında değişmektedir. Hastaların yaş ortalaması $21,90 \pm 6,32$ olarak hesaplanmıştır. Grup 1’de (azospermi) 25 hasta grup 2’de (oligospermi) 30 hasta grup 3’de (normal) 33 hasta ve grup 4’te (düşük motilite) 25 hasta ile çalışılmıştır.

Grafik 1. İnfertil hastaların gruplara göre dağılımı



4.1.1. Gruplar Arasında Testis Volümlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4. Testis volümlerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel verileri

	Gruplar	N	Ortalama volüm	Standart sapma	p
Sağ testis volümü	1(azospermi)	25	7,98	4,56	0,001
	2(oligospermi)	30	14,04	5,89	
	3(normal)	33	16,71	4,14	
	4(düşük motilite)	25	16,45	4,57	
Sol testis volümü	1(azospermi)	25	7,72	4,41	0,001
	2(oligospermi)	30	13,76	6,01	
	3(normal)	33	15,46	4,68	
	4(düşük motilite)	25	16,01	4,18	

Volümler incelendiğinde grupların sağ testis ve sol testis volüm değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,05$).

Azospermi grubunun sağ ve sol testis volüm değerleri diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı ve düşük değerdedir ($p = 0,001$).

Oligospermi grubunun sağ volüm değerleri, normal ve motilite bozukluğu olan gruplardan istatistiksel olarak düşük, azospermi grubundan ise yüksek bulunmuştur.

Tariflenen bulgular Tablo 4'de gösterilmiştir.

4.1.2. Gruplar Arasında Shear-Wave Elastografi Değerlerinin Karşılaştırması

Tablo 5. Gruplara göre SWE(m/sn) dağılımı ve istatistiksel analizi

Gruplar		N	Ortalama	Standart Sapma	P
Sağ üst zon SWE	1(azospermi)	25	2,71	1,16	0,001
	2(oligospermi)	30	1,77	,64	
	3(normal)	33	1,50	,40	
	4(düşük motilite)	25	1,55	,68	
Sağ orta zon SWE	1(azospermi)	25	2,79	1,22	0,001
	2(oligospermi)	30	1,78	1,02	
	3(normal)	33	1,53	,64	
	4(düşük motilite)	25	1,55	,59	
Sağ alt zon SWE	1(azospermi)	25	2,83	1,23	0,001
	2(oligospermi)	30	1,82	,84	
	3(normal)	33	1,47	,55	
	4(düşük motilite)	25	1,58	,78	
Sol üst zon SWE	1(azospermi)	25	2,55	,97	0,001
	2(oligospermi)	30	1,69	,69	
	3(normal)	33	1,59	,64	
	4(düşük motilite)	25	1,74	,75	
Sol orta zon SWE	1(azospermi)	25	2,87	1,38	0,001
	2(oligospermi)	30	1,68	,80	
	3(normal)	33	1,65	,86	
	4(düşük motilite)	25	1,62	,66	
Sol alt zon SWE	1(azospermi)	25	2,98	1,23	0,001
	2(oligospermi)	30	1,94	1,05	
	3(normal)	33	1,63	,67	
	4(düşük motilite)	25	1,60	,48	
Ortalama SWE	1(azospermi)	25	2,77	1,03	0,001
	2(oligospermi)	30	1,75	,75	
	3(normal)	33	1,57	,49	
	4(düşük motilite)	25	1,60	,52	

Tablo 5 incelendiğinde azospermi grubunda sağ üst zon SWE, sağ orta zon SWE, sağ alt zon SWE, sol üst zon SWE, sol orta zon SWE, sol alt zon SWE ve ortalama SWE değerleri, oligospermi, sperm sayısı normal ve düşük motiliteli gruba göre anlamlı yüksek

bulunmuştur ($p=0,001$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.1.3. Gruplar Arasında Shear-Wave Elastografi ile Varikosel Gradelerinin İlişkisi

Tablo 6. Grupların sağ testis varikosel gradelerine göre SWE analizi

Sağ Varikosel dereceleri	N	Ortalama	Standart Sapma	p
0	88	1,87	,86	0,230
1	13	1,72	,59	
2	10	1,99	,79	
3	2	3,50	1,22	

Tablo 6 incelendiğinde ortalama SWE değeri sağ varikosel gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 7. Grupların sol testis varikosel gradelerine göre SWE analizi

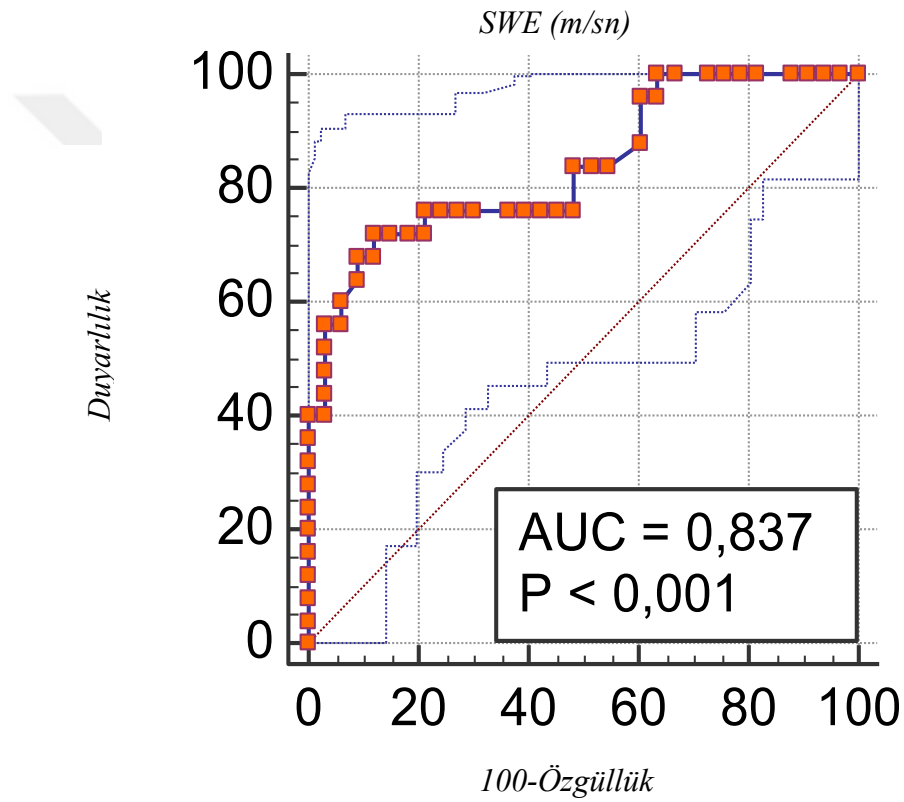
Sol Varikosel dereceleri	N	Ortalama	Standart Sapma	p
0	37	1,80	,84	0,176
1	18	1,72	,69	
2	38	1,81	,74	
3	16	2,39	1,09	
4	4	2,29	1,44	

Tablo 7 incelendiğinde ortalama SWE değeri sol varikosel gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Sperm sayısı normal olan hasta grubu ile azospermi ve oligospermi grupları arasında cut-off değerleri elde etmek için ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) eğrileri kullanılarak analiz yapıldı.

Sperm Sayısı Normal grup ile Azospermi grubu ROC Analizi

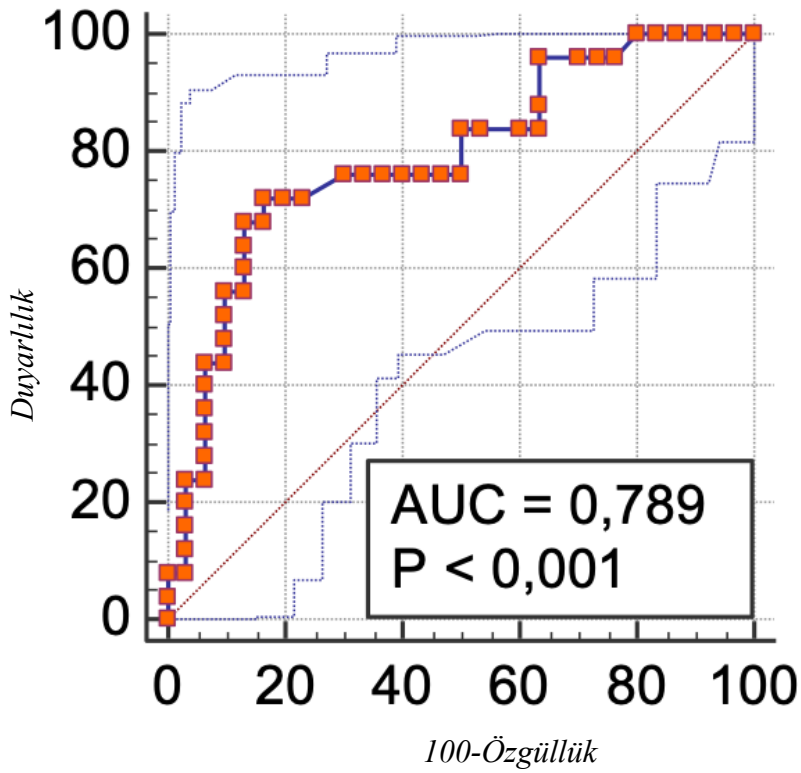
Grafik 2. Sperm Sayısı Normal grup ile Azospermi grubu ROC eğrisi



Ortalama SWE değışkeni için sperm sayısı normal grup ve azospermi grubu dahil edilmiş olup kesim noktası belirlenirken ROC analizinde yararlanılmış ve kesim noktası 2,06 m/sn olarak belirlenmiştir. Buna göre yapılan değerlendirmede sensitivite (duyarlılık) %72 spesivite(özgüllük) %87,88 ölçülmüştür. ($p < 0,001$; AUC=0,837; sensitivite=72,00% (95% GA 46,5-85,1); spesivite=87,88% (95% GA 81,5-95,2)).

Azospermi ile Oligospermi grupları arasında ROC Analizi

Grafik 3. Azospermi ile Oligospermi grupları arasında ROC eğrisi
SWE (m/sn)



Ortalama SWE değışkeni için oligospermi grubu ve azospermi grubu dahil edilmiş olup kesim noktası belirlenirken ROC analizinden yararlanılmış ve kesim noktası 2,04 m/sn olarak belirlenmiştir. Buna göre yapılan değerlendirmede sensivite (duyarlılık) %72

spesivite(özgüllük) %83,33 ölçülmüştür. ($p<0,001$; AUC=0,789; sensitivite= 72,00% (95% GA 46,5-85,1); spesivite=83,33% (95% GA 81,5-95,)).

4.1.4. Gruplarda Spearman Rank Korelasyon Analizi

Tablo 8. Korelasyon analizi ve sonuçları

		Yaş	Sperm sayısı	Ortalama volüm	Ortalama SWE
Yaş	r	1,000	-0,103	-0,044	0,164
	P	.	0,276	0,641	0,083
	N	113	113	113	113
Sperm Sayısı	r	-0,103	1,000	0,545**	-0,429
	P	0,276	.	0,000	0,000
	N	113	113	113	113
Ortalama Volüm	r	-,044	0,545**	1,000	-0,590
	P	0,641	0,000	,	0,000
	N	113	113	113	113
Ortalama SWE	r	0,164	-0,429	-0,590	1,000
	P	0,083	0,000	0,000	,
	N	113	113	113	113

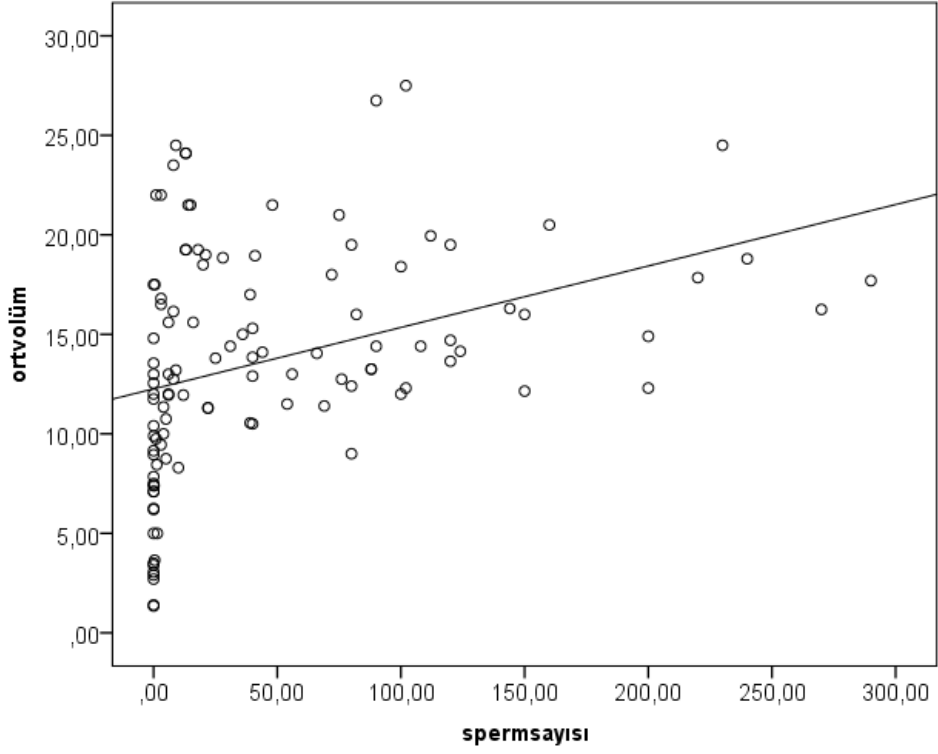
İncelemede sperm sayısı ile ortalama volüm arasında pozitif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=0,545$, $p=0,001$).

Sperm sayısı ile ortalama SWE arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,429$, $p=0,001$).

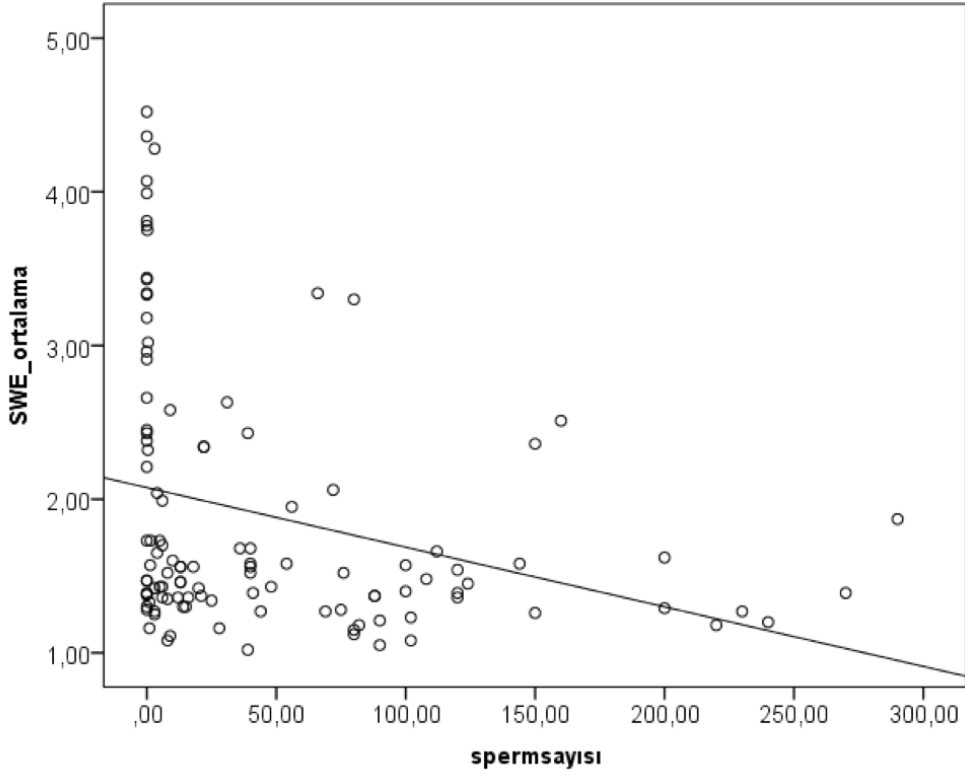
Ortalama volüm ile ortalama SWE arasında negatif yön de orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,590$, $p=0,001$).

Tariflenen bulgular Tablo 8, Grafik 4 ve Grafik 5'te gösterilmiştir.

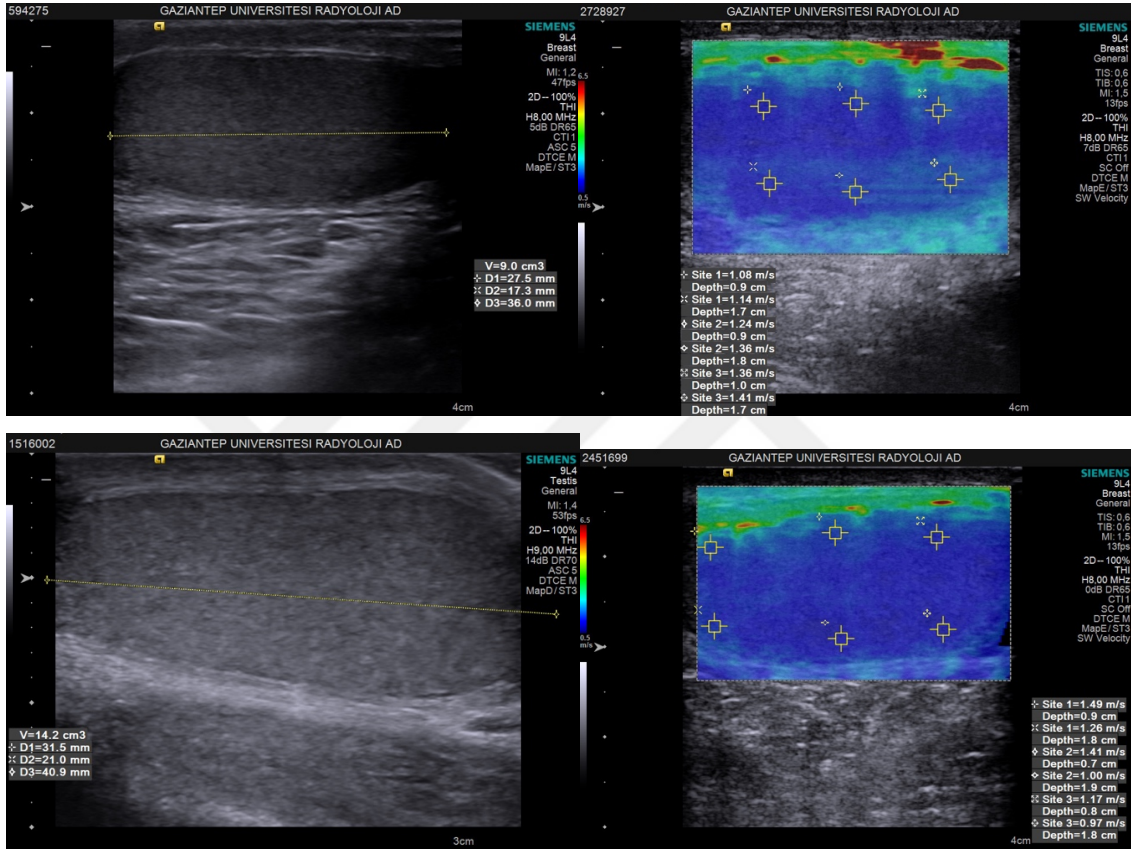
Grafik 4. Ortalama volüm sperm sayısı korelasyon grafiği



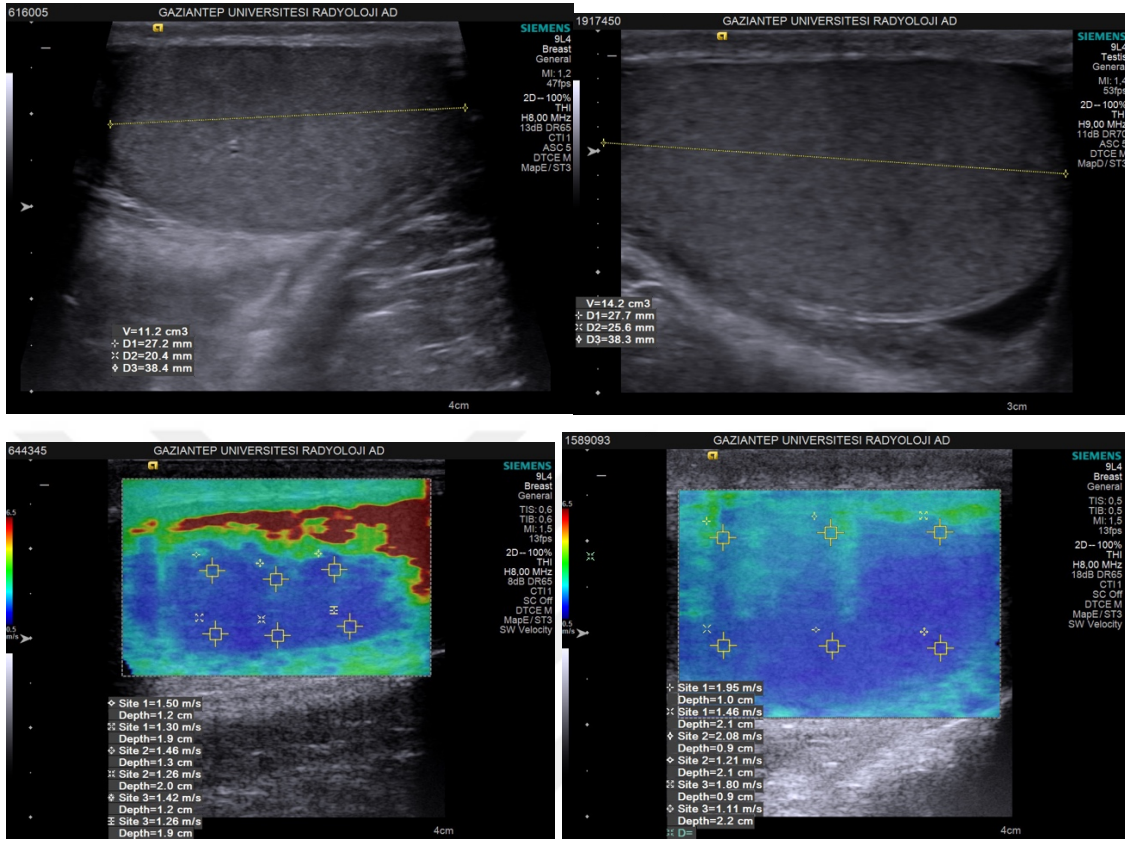
Grafik 5. Ortalama SWE ve sperm sayısı korelasyon grafiği



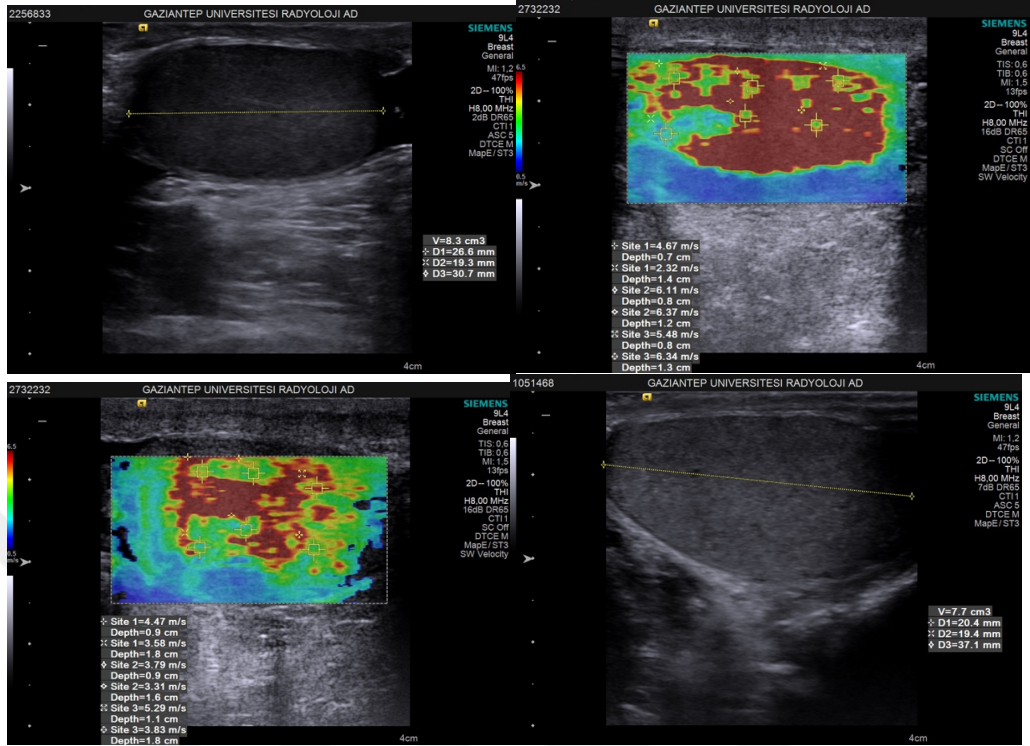
5.OLGULARDAN ÖRNEKLER



Resim 3. Sperm sayısı normal olan 34 yaşındaki hastanın Shear Wave ölçümleri ve gri skala ultrasonografi görüntüleri



Resim 4. Oligospermisi bulunan 27 yaşındaki hastanın bazı noktalarda yüksek çıkan Shear Wave ölçümleri ve gri skala ultrasonografi görüntüleri



Resim 5. Azospermisi bulunan 29 yaşındaki hastanın belirgin yüksek çıkan Shear Wave ölçümleri ve gri skala ultrasonografi görüntüleri

6.TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre infertilite; seksüel olarak aktif bir çiftin bir yıl süre ile korunmadan düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebeliğin oluşmaması durumudur (1). Çiftlerin yaklaşık olarak %15'i ilk yılda gebeliğe ulaşamamakta ve infertilite nedeni ile tedavi almaktadırlar (2). İnfertilite nedenlerine baktığımızda, %55'nin kadına, %35'nin erkeğe ait nedenler ve %10'nun ise açıklanamayan infertilite olduğu dikkati çekmektedir (3).

Etyolojide büyük bir oranda idyopatik nedenler olmakla birlikte tedavi edilebilir nedenlerin teşhisi ve tedavisi ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Bu doğrultuda ayrıntılı anamnez ve fizik muayene, laboratuvar testleri ve semen analizi ile tedavi edilebilir sebepler ortaya konulmalıdır. US, MR, RDUS gibi noninvaziv ve venografi, vazografi gibi invaziv görüntüleme yöntemleri tanıda kullanılabilir. (67).

Sonoelastografi; tiroid, meme ve kısmen de prostat bezinde benign-malign ayırımında büyük oranda kabul görmüş, skrotum ve kas-iskelet gibi diğer alanlarda da çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir (67).

Sonoelastografinin testiküler lezyonlarda kullanımının daha sık olduğunu görmekteyiz. Aigner (68) ve arkadaşlarının sonoelastografi ile yaptıkları bir çalışmada neoplastik testiküler lezyonlarda sertliğin arttığını, parsiyel enfekt ve orşitte ise sertliğin azaldığını belirtmişlerdir.

Zhang (69) ve arkadaşlarının Shear Wave Elastografi kullanarak yaptığı çalışmada torsiyon sonrası spermatogenezi değerlendirmede testis sertliğinden faydalanılabileceğini öne sürmüştür.

Testis elastisitesi ile infertilite arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma Li (70) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır, azosperminin tanısında elastisite skorlamasını ve Strain Index'in katkısını incelemiştir.

Anastasi (71) ve arkadaşlarının ARFI tekniği ile testiküler patolojisi bulunmayan 23 gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada shear wave dalga hızı ile yapılan ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamızda volüme yönelik yaptığımız değerlendirmede; azospermi grubunun sağ ve sol testis volüm değerleri diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı ve düşük değerlerde bulunmuştur (p=0,001). Oligospermi grubunun sağ volüm değerleri normal ve motilite bozukluğu olan gruplardan istatistiksel olarak düşük, azospermi

grubundan ise yüksek bulunmuştur ($p=0,001$)

Sperm sayısı ile ortalama testis volümü arasında yaptığımız korelasyon çalışmasında pozitif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=0,545$, $p=0,001$). Bulgularımız Arai (72) ve arkadaşlarının, Bujan (73) ve arkadaşlarının yine Macleod (29) ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumluluk göstermektedir.

Testis doku sertliğine yol açan nedenler testisin anatomisi ile açıklanabilir. Testis, rete testis tarafından çok sayıda küçük septa ile bölümlere ve loblara ayrılır. Bu lobların büyüklüğü testisin santralinde daha büyük ve uzun olmaktadır. Mediastinum testis, bağ dokusu, santral vasküler yapılar ve lobüllerden lenfatiklerle boşaltılan daha büyük damarlardan oluşmaktadır (74). Testislerde yaşa bağlı olarak bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde ileri yaşlarda, sperm kalitesi, testis boyutları, Leydig ve Sertoli hücreleri de dahil olmak üzere tüm germ hücre tiplerinin sayısının azaldığı tespit edilmiştir. Histomorfolojik incelemeler, seminifer tüplerin yer aldığı hacmin azaldığını, testis interstisyumu tarafından oluşturulan dokunun ise sabit kaldığını göstermiştir. Ayrıca, sertoli hücre sitoplazmasında lipit damlacıkları birikimi de gösterilmiştir. Bu gelişme, deneysel iskemi sonrası gözlenen değişikliklere benzer olduğu için, vasküler lezyonların yaşa bağlı testiküler atrofi üzerinde önemli rol oynayabileceği öne sürülmüştür (75, 76).

D'Anastasi (71) ve arkadaşlarının çalışmasında ileri yaş ile shear wave dalga hızı arasında pozitif korelasyon bulunmuş ve neden olarak yukarıda sıralanan sebepler öne sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda yaş ile ortalama testis volüm, sperm sayısı ve SWE değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bunun sebebi olarak da çalışmamıza başvuran infertil hastaların yaş aralığının dar olması ve ileri yaş hasta grubunun az olması ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda azospermi grubunda tüm zonlarda ve ortalama SWE değerleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Bunun sebebi olarak testis biyopsilerinde tanımlanan ve end stage testis olarak bilinen seminifer tübül hiyalinizasyonu düşünülmektedir, buna neden olan sebepler arasında iskemi ve enfeksiyon olmakla birlikte çoğu vakada belirgin bir sebep bulunamamıştır, eğer hasta Klinefelter sendromu ise testis sertliğinin artış nedeninin Leydig hücre hiperplazisi veya SCO (Sertoli cell Only) sendromunun neden olduğu düşünülmektedir (70, 77, 78).

Tüm hasta gruplarında ortalama volüm ile ortalama SWE değerleri arasında negatif yönde orta şiddette korelasyon saptanmıştır ($r=-0,590$, $p=0,001$, $r=-0,429$, $p=0,001$). Li (70) ve arkadaşlarının 1'den 5'e kadar skorlama yaparak uyguladığı Elastografi Strain Index çalışmasında testis volümü ile elastografi değerleri arasında güçlü negatif korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tüm hasta gruplarında sperm sayısı ile ortalama SWE değerleri arasında negatif orta şiddette korelasyon saptanmıştır.

ROC eğrisi kullanılarak azospermi grubu ile sperm sayısı normal grupları arasında yapılan analizde kesim değeri (cut-off) 2,06 m/sn olarak belirlenmiştir. Buna göre yapılan değerlendirmede sensitivite (duyarlılık) %72, spesivite (özgüllük) %87,88 ölçülmüştür. ROC eğrisi kullanılarak azospermi grubu ile oligospermi grupları arasında yapılan analizde kesim değeri (cut-off) 2,04 m/sn olarak belirlenmiştir. Bu değerlendirmede ise sensitivite (duyarlılık) %72, spesivite (özgüllük) %83,33 ölçülmüştür. Literatürde yapılan tek kesim değeri (cut-off) çalışmasının Yavuz(79) ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olup benzer gruplarla yaptığı çalışmada azospermi ile sperm sayısı normal olan grupta kesim değeri (cut-off) 1,465 ölçülmüş olup sensitivite (duyarlılık) %75 spesivite (özgüllük) %75 bulunmuştur. Azospermi ile oligospermi grubunda ise 1,528 m/sn ölçülmüş olup sensitivite (duyarlılık) %60,7, spesivite (özgüllük) %66,7 olarak bulunmuştur. Bulgularımızın farklı olma nedeni hasta popülasyonunun farklılığı ve teknik farklılıklardan kaynaklı olabilir. Bu konuda daha çok çalışma yapılması ve teknik optimizasyonun yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Dede (80) ve arkadaşlarının ARFI kullanarak yaptıkları çalışmada varikosel grade ile testis elastisitesi arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda varikosel gradesi ile shear dalga hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bulgularımız Rocher (81) ve arkadaşlarının normal ve infertil hastalar üzerine yaptığı çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Dede ve arkadaşları ARFI Virtual Touch Quantification (VTQ) tekniğini kullanmış olup bizim çalışmamızda ARFI Virtual Touch IQ (VTIQ) tekniği kullanılmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur, testis SWE ölçümlerinin diğer çalışmalara göre daha az sayıda alınarak yapılması, azospermi grubunda obstrüktif ve non-obstrüktif şeklinde sınıflandırma yapılmaması, azosperminin pre-testiküler, testiküler ve post-testiküler nedenlerine yönelik ayırım yapılmaması gibi nedenler sayılabilir. Bizim çalışmamız testiküler seviyeye yönelik çalışma yapılmıştır. Konuyla ilgili daha fazla vaka grubuyla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.



7.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda infertil hastalarda SWE uygulamasının etkinliğini araştırdık.113 hasta ile prospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışma sonucunda;

❖ Azospermi hastalarında sağ ve sol testis volüm değerlerini diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı ve düşük değerde bulduk.

❖ Azospermi hastalarında tüm zonlarda ve ortalama SWE değerlerini diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulduk.

❖ Sperm sayısı ile ortalama volüm arasında pozitif yönde orta şiddette bir ilişki saptadık.

❖ Sperm sayısı ile ortalama SWE arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki saptadık.

❖ Ortalama volüm ile ortalama SWE arasında negatif yön de orta şiddette bir ilişki saptadık.

❖ Sperm sayısı normal grup ile azospermi ve azospermi ile oligospermi grupları arasında cut-off değerleri elde ettik.

❖ Bütün bu bilgiler ışığında semen analizi ile birlikte SWE'nin infertilite şikayeti ile başvuran hastalarda invaziv olmayan tekrarlanabilir yardımcı teknik olarak kullanılabilecek bir yöntem olduğu kanaatindeyiz.

8.KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press,; 2000.
2. Dohle GR DT, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C. Guidelines on Male Infertility, European Association of Urology,2010.
3. Speroff L FM. Female infertility, Chapter 27", Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Eighth Edition ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 1157
4. Ammar T, Sidhu PS, Wilkins CJ. Male infertility: the role of imaging in diagnosis and management. Br J Radiol. 2012;85 Spec No 1:S59-68.
5. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(8):2917-22.
6. M. Louis R. Kavoussi M, Andrew C.Novick, MD, Alan W. PAartin, MD, PhD, Craig A. Peters, MD,. Campbell-Walsh Üroloji, in Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sistem Anatomisi,; Güneş Tıp Kitabevleri; 2014. 33-70
7. <https://www.britannica.com/science/testis/media/1/588769/119207>
8. Seifer I, Amat S, Delgado-Viscogliosi P, Boucher D, Bignon YJ. Screening for microdeletions on the long arm of chromosome Y in 53 infertile men. Int J Androl. 1999;22(3):148-54.
9. Bowles J, Koopman P. Sex determination in mammalian germ cells: extrinsic versus intrinsic factors. Reproduction. 2010;139(6):943-58.
10. <https://teachmeanatomy.info/the-basics/embryology/reproductive-system/> 2018
11. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, Hornsby PP, Herbst AL. Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. N Engl J Med. 1995;332(21):1411-6.

12. Çulha.M. Erkek infertilitesinde tanı. TUYK Ders Notları Kitabı: Ankara:Ünal Ofset; 2007. 292-6
13. Sigman M, Jarow JP. Endocrine evaluation of infertile men. *Urology*. 1997;50(5):659-64.
14. Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH, 3rd, Lipshultz LI. The clinical characteristics of 82 patients with Sertoli cell-only testis histology. *Fertil Steril*. 1995;64(6):1197-200.
15. Burrows PJ, Schrepferman CG, Lipshultz LI. Comprehensive office evaluation in the new millennium. *Urol Clin North Am*. 2002;29(4):873-94.
16. Hasirci E, Turunc T, Bal N, Goren MR, Celik H, Kervancioglu E, et al. Distribution and number of Cajal-like cells in testis tissue with azoospermia. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(4):181-6.
17. Trasler J, Saberi F, Somani IH, Adamali HI, Huang JQ, Fortunato SR, et al. Characterization of the testis and epididymis in mouse models of human Tay Sachs and Sandhoff diseases and partial determination of accumulated gangliosides. *Endocrinology*. 1998;139(7):3280-8.
18. Jarow JP. Transrectal ultrasonography of infertile men. *Fertil Steril*. 1993;60(6):1035-9.
19. Poore RE, Jarow JP. Distribution of intraprostatic hypercholesterol lesions in infertile men. *Urology*. 1995;45(3):467-9.
20. Edey AJ SP. Male infertility: role of imaging in the diagnosis and management. 2008(20):139-46.
21. Tapısız Ö AS, Abike F, Göktolga Ü. Jinekolog Gözü ile Semen Analizi ve Son Gelişmeler. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol)*. 2012;9(1):25-31.
22. Gökçe A. Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine Göre Standart Semen Analizi. *Türk Urol Sem* 2011. 2011;2:1-7.

23. De la Taille A, Rigot JM, Mahe P, Gervais R, Dumur V, Lemaitre L, et al. [Correlation of genitourinary abnormalities, spermogram and CFTR genotype in patients with bilateral agenesis of the vas deferens]. *Prog Urol*. 1998;8(3):370-6.
24. Chemes EH, Rawe YV. Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. *Hum Reprod Update*. 2003;9(5):405-28.
25. Correa-Perez JR, Fernandez-Pelegrina R, Aslanis P, Zavos PM. Clinical management of men producing ejaculates characterized by high levels of dead sperm and altered seminal plasma factors consistent with epididymal necropermia. *Fertil Steril*. 2004;81(4):1148-50.
26. Wilton LJ, Temple-Smith PD, Baker HW, de Kretser DM. Human male infertility caused by degeneration and death of sperm in the epididymis. *Fertil Steril*. 1988;49(6):1052-8.
27. Slama R, Eustache F, Ducot B, Jensen TK, Jorgensen N, Horte A, et al. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod*. 2002;17(2):503-15.
28. Larsen L, Scheike T, Jensen TK, Bonde JP, Ernst E, Hjollund NH, et al. Computer-assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Hum Reprod*. 2000;15(7):1562-7.
29. MacLeod J, Wang Y. Male fertility potential in terms of semen quality: a review of the past, a study of the present. *Fertil Steril*. 1979;31(2):103-16.
30. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR. Testicular function in potential sperm donors: normal ranges and the effects of smoking and varicocele. *Int J Androl*. 1984;7(5):369-82.
31. Liu DY, Baker HW. Morphology of spermatozoa bound to the zona pellucida of human oocytes that failed to fertilize in vitro. *J Reprod Fertil*. 1992;94(1):71-84.
32. Eggert-Kruse W, Kohler A, Rohr G, Runnebaum B. The pH as an important determinant of sperm-mucus interaction. *Fertil Steril*. 1993;59(3):617-28.

33. Liu DY, Garrett C, Baker HW. Low proportions of sperm can bind to the zona pellucida of human oocytes. *Hum Reprod.* 2003;18(11):2382-9.
34. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
35. Oyar O GU. Tıbbi Görüntüleme Fiziği 1. basım SDÜ Tıp Fakültesi 2003. 125-79
36. Rumack CM CJ, J.A.M. J. Diagnostic Ultrasound Elsevier/Mosby; 2005.
37. Tuncel E. Klinik Radyoloji Nobel Tıp Kitabevi; 2012. 45-79 p.
38. SC. B. Radiologic Science for Technologists: Physics, Biology, and Protection 3rd ed. Toronto,C.V.: Mosby; 1984. 125-250 p.
39. Hangiandreou NJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B-mode US: basic concepts and new technology. *Radiographics.* 2003;23(4):1019-33.
40. Meaney PM, Fanning MW, Raynolds T, Fox CJ, Fang Q, Kogel CA, et al. Initial clinical experience with microwave breast imaging in women with normal mammography. *Acad Radiol.* 2007;14(2):207-18.
41. Papakonstantinou O, Bakantaki A, Paspalaki P, Charoulakis N, Gourtsoyiannis N. High-resolution and color Doppler ultrasonography of cervical lymphadenopathy in children. *Acta Radiol.* 2001;42(5):470-6.
42. Ozdemir A, Ozdemir H, Maral I, Konus O, Yucel S, Isik S. Differential diagnosis of solid breast lesions: contribution of Doppler studies to mammography and gray scale imaging. *J Ultrasound Med.* 2001;20(10):1091-101; quiz 102.
43. Balcı P. Temel Radyoloji Fiziği. İzmir Türk Radyoloji Derneği 2008.
44. Poplack SP, Tosteson AN, Grove MR, Wells WA, Carney PA. Mammography in 53,803 women from the New Hampshire mammography network. *Radiology.* 2000;217(3):832-40.

45. Hagen-Ansert SL. Tanısal Ultrasonografi. 5th ed: Güneş Kitabevi 2005. 3-23
46. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013;34(2):169-84.
47. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017;7(5):1303-29.
48. Greenleaf JF, Fatemi M, Insana M. Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues. *Annu Rev Biomed Eng.* 2003;5:57-78.
49. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q.* 2007;23(4):255-68.
50. Onur MR, Poyraz AK, Ucak EE, Bozgeyik Z, Ozercan IH, Ogur E. Semiquantitative strain elastography of liver masses. *J Ultrasound Med.* 2012;31(7):1061-7.
51. Gülden Acunaş EÖA, Ayça Altuğ, Erkin Arıbal, Pınar Balcı, Işıl Günhan Bilgen et al. *Meme Hastalıklarında Görüntüleme 1st ed.* Ankara: Rota Tıp Kitabevi 2014. 277-379
52. Ozkan F, Yavuz YC, Inci MF, Altunoluk B, Ozcan N, Yuksel M, et al. Interobserver variability of ultrasound elastography in transplant kidneys: correlations with clinical-Doppler parameters. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(1):4-9.
53. Doyley MM, Bamber JC, Fuechsel F, Bush NL. A freehand elastographic imaging approach for clinical breast imaging: system development and performance evaluation. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27(10):1347-57.
54. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, Hsu HC, Kuo PL, Li ML, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol.* 2002;28(4):467-74.
55. Samir AE, Allegretti AS, Zhu Q, Dhyani M, Anvari A, Sullivan DA, et al. Shear wave elastography in chronic kidney disease: a pilot experience in native kidneys. *BMC Nephrol.* 2015;16:119.

56. Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T, et al. The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer: clinicopathological analysis. *Int J Clin Oncol*. 2007;12(4):250-5.
57. Kato K, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, Takeda S, Nakao A. Intra-operative application of real-time tissue elastography for the diagnosis of liver tumours. *Liver Int*. 2008;28(9):1264-71.
58. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004;51(4):396-409.
59. Guibal A, Boullaran C, Bruce M, Vallin M, Pilleul F, Walter T, et al. Evaluation of shearwave elastography for the characterisation of focal liver lesions on ultrasound. *Eur Radiol*. 2013;23(4):1138-49.
60. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28(2):227-35.
61. Melodelima D, Bamber JC, Duck FA, Shipley JA. Transient elastography using impulsive ultrasound radiation force: a preliminary comparison with surface palpation elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(6):959-69.
62. Benson J. *Complete Ultrasound Solution for Elastography: Tissue Strain Analytics*. 1st ed. New York: Elsevier; 2012. 150-65
63. Polat AV, Ozturk M, Akyuz B, Celenk C, Kefeli M, Polat C. The diagnostic value of shear wave elastography for parathyroid lesions and comparison with cervical lymph nodes. *Med Ultrason*. 2017;19(4):386-91.
64. Tuncel E. *Klinik Radyoloji* 2012. 173-83 p.
65. Zwiebel *Vasküler Ultrasona Giriş*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı 2006.
66. Lorenc T, Krupniewski L, Palczewski P, Golebiowski M. The value of ultrasonography in the diagnosis of varicocele. *J Ultrason*. 2016;16(67):359-70.

67. Chaturvedi P, Insana MF, Hall TJ. Ultrasonic and elasticity imaging to model disease-induced changes in soft-tissue structure. *Med Image Anal.* 1998;2(4):325-38.
68. Aigner F, De Zordo T, Pallwein-Prettner L, Junker D, Schafer G, Pichler R, et al. Real-time sonoelastography for the evaluation of testicular lesions. *Radiology.* 2012;263(2):584-9.
69. Zhang X, Lv F, Tang J. Shear wave elastography (SWE) is reliable method for testicular spermatogenesis evaluation after torsion. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7089-97.
70. Li M, Du J, Wang ZQ, Li FH. The value of sonoelastography scores and the strain ratio in differential diagnosis of azoospermia. *J Urol.* 2012;188(5):1861-6.
71. D'Anastasi M, Schneevoigt BS, Trottmann M, Crispin A, Stief C, Reiser MF, et al. Acoustic radiation force impulse imaging of the testes: a preliminary experience. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):105-14.
72. Arai T, Kitahara S, Horiuchi S, Sumi S, Yoshida K. Relationship of testicular volume to semen profiles and serum hormone concentrations in infertile Japanese males. *Int J Fertil Womens Med.* 1998;43(1):40-7.
73. Bujan L, Mieusset R, Mansat A, Moatti JP, Mondinat C, Pontonnier F. Testicular size in infertile men: relationship to semen characteristics and hormonal blood levels. *Br J Urol.* 1989;64(6):632-7.
74. Juul S, Group TEISS, Karmaus W, Group TEISS, Olsen J, Group TEISS. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *Human Reproduction.* 1999;14(5):1250-4.
75. Handelsman DJ, Staraj S. Testicular Size: The Effects of Aging, Malnutrition, and Illness. 1985;6(3):144-51.
76. Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y, Van Pottelbergh I, Comhaire FH, Kaufman JM. Testicular Volume in Relation to Hormonal Indices of Gonadal Function in Community-Dwelling Elderly Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003;88(1):179-84.

77. Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, Juul A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr.* 2011;100(6):793-806.
78. Cerilli LA, Kuang W, Rogers D. A practical approach to testicular biopsy interpretation for male infertility. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(8):1197-204.
79. Yavuz A, Yokus A, Taken K, Batur A, Ozgokce M, Arslan H. Reliability of testicular stiffness quantification using shear wave elastography in predicting male fertility: a preliminary prospective study. *Med Ultrason.* 2018;20(2):141-7.
80. Dede O, Teke M, Daggulli M, Utangac M, Bas O, Penbegul N. Elastography to assess the effect of varicoceles on testes: a prospective controlled study. *Andrologia.* 2016;48(3):257-61.
81. Rocher L, Criton A, Gennisson JL, Izard V, Ferlicot S, Tanter M, et al. Testicular Shear Wave Elastography in Normal and Infertile Men: A Prospective Study on 601 Patients. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(4):782-9.