

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

NON-OBSTRÜKTİF AZOOSPERMİ HASTALARDA
5-ALFA REDÜKTAZ ENZİM POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

MÜNEVVER SERDAROĞULLARI, MMedSci

DANIŞMAN
Prof. Dr. Turgay İSBİR

İSTANBUL-2016

TEZ ONAYI

TEZ ONAYI FORMU

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program : Multidisipliner Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Tez Başlığı : Non-obstrüktif Azospermi Hastalarda 5-alfa- Redüktaz Enzim Polimorfizminin Araştırılması
Tez Sahibi : Münevver Serdaroğulları
Sınav Tarihi : 8 Kasım 2016

Bu çalışma jürimiz tarafından kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)	İmza
Jüri Başkanı (Tez danışmanı)	Prof.Dr Turgay İsbir Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD /Sağlık Bilimleri Enstitüsü /Moleküler Tıp ABD	
Üye:	Prof.Dr. Bedi Çakmakoglu İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp A.D	
Üye:	Prof. Dr. Uzay Görmeç Biyokimya Anabilim Dalı İstanbul Bilim Üniversitesi	
Üye:	Prof.Dr. Arzu Ergen İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp A.D	
Üye:	Doç. Dr. Rukset Attar Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D Yeditepe Üniversitesi	

ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 09.11.2016. tarih ve 2016/22-08 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Bayram YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

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

MÜNEVVER SERDAROĞULLARI

İTHAF

Sevgili Annem, Babam, Kardeşim ve Eşim'e
Ve
Çok Değerli Hocam Prof Dr Turgay İsbir'e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu tezin yapılabilmesi için en ileri düzeyde eğitim ve araştırma imkanları sağlayan Yeditepe Üniversitesi Kurucu Başkanı Sayın Bedrettin Dalan'a,

Doktora eğitimime başladığım günden beri bilimsel, akademik ve kişisel gelişimime katkı sağlayan, tezimin her aşamasında destek olarak araştırmanın yürütülmesi ve deneysel çalışmaların yapılabilmesi için gerekli olan tüm olanakları büyük bir cömertlikle sunan, öğrencisi olmaktan büyük gurur duyduğum, Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı çok değerli hocam Prof. Dr. Turgay İsbir'e,

Tezim için gerekli hastaların seçimi, örneklerin sağlanması ile klinik değerlendirmelerindeki destek ve katkılarından dolayı Bahçeci Sağlık Grubu Yöneticisi çok değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Bahçeci'ye,

Tüm tez çalışmalarım boyunca bana destek olan sevgili Bahçeci Tüp Bebek Merkezi çalışanlarından, MSc Oya Şahin, Emriye Temiz, Bio.Meral Gültomruk, Dr Çiğdem Yılmaz, Dr. Kübra Boynukalın, PhD Özlem Okutman ve Moleküler Tıp Anabilim üyelerinden PhD Seda Güleç Yılmaz, MSc Murat Altıkılıç, MSc Nazlı Uçunoğlu, MSc Selvi Duman, MSc Aysin Ayormak'a çok teşekkür ediyorum.

MÜNEVVER SERDAROĞULLARI

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi-vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
ABSTRACT.....	xi
ÖZET.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Erkek Üreme Sistemi.....	3
2.1.1. Erken İnsan Testis gelişimi.....	3
2.1.2. Spermatogenez.....	5
2.1.3. Spermatogenezin Sınıflandırılması.....	8
2.2. Hipotalamus-Hipofiz Gonadal Eksenı.....	9
2.2.1 Folikül Stimüle Edici Hormon.....	9
2.2.1.1. Testis Üzerinde FSH Ve LH Etkileri.....	10
2.2.1.2. Erkek'teki Testosteron'un Biyokimyasal Eylemleri.....	10
2.2.1.3. Erkek'te Testosteron Salınımında Meydana Gelen Klinik Bozukluklar	10
2.3. 5-ALFA REDÜKTAZ ENZİMİ.....	12
2.4. İNFERTİLİTE (KISIRLIK).....	13
2.4.1. Erkek infertilitesi.....	13
2.5. AZOOSPERMİ.....	16
2.5.1. Azoospermi Vakalarında Sperm Eldesi.....	17
2.6. ERKEK İNFERTİLİTE NEDENLERİ.....	19
2.6.1. Hormonal Problemler.....	19
2.6.2. Fiziksel problemler.....	19
2.6.3. Psikolojik/Fiziksel/ Davranış Problemleri.....	20
2.6.4. Genetik faktörler.....	21
2.6.4.1. Kromozomal Anormallikler.....	21
2.6.4.1.1. Cinsiyet kromozom anormallikleri.....	21
2.6.4.1.2. Yapısal Anormallikler.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Örnek Seçimi ve Tanımı.....	23
3.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar.....	24
3.2.1. Kullanılan Sarf Malzemeleri.....	24

3.2.2. Kullanılan Cihazlar.....	24
3.3. Yöntemler.....	24
3.3.1. Kandan Genomik DNA İzolasyonu	24
3.3.2.DNA Saflık Ölçümü.....	25
3.3.3.Eş Zamanlı Pzr Yöntemi İle Genotipleme Çalışması.....	25
3.3.3.1.Eşzamanlı Pzr Protokolü.....	26
3.3.4.İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Bulgular.....	28
4.2.Eş Zamanlı Pzr Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	30
4.3.Eş Zamanlı Pzr Verilerinin İstatistiksel Açından Değerlendirilmesi.....	32
5. TARTIŞMA.....	36
KAYNAKLAR.....	44
HAM VERİLER.....	53
FORMLAR.....	88
ETİK KURUL KARARI.....	92
ÖZGEÇMİŞ.....	94

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.4.1-1. Dünya sağlık Örutü (WHO) Normal sperm parametere kriterleri.....	14
Tablo 2.4.1-2. Dünya sağlık Örutü (WHO) Semen kalitesine ilişkin terminoloji.....	15
Tablo 3.3.3.1-1. EZ-PZR Reaksiyonu Karışımı	26
Tablo 3.3.3.1-2. EZ- PZR Protokolü.....	26
Tablo 4-1. Non-obstrüktif Azospermi Tanısı Almış Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Demografik Veriler.....	28
Tablo 4-2. Nonobstrüktif Azospermi Tanısı Almış Hasta Grubunda Mikro-TESE işleminin sonrası Demografik Verilere ait değerler.....	29
Tablo 4-3. NOA Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Genotip ve Allel Dağılımları.....	33
Tablo 4-4. NOA Hasta Gruplarına ait Genotip ve Allel Dağılımları.....	33
Tablo 4-5. Kontrol Grubu ile Genotip ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 4-6. NOA Hasta Grubu ile Genotip ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması..	34
Tablo 4- 7. NOA Mikro-TESE işleminin sonrası sperm saptanamayan hasta grubunda ile Genotip ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4-8. NOA Mikro-TESE işleminin sonrası sperm saptanan hasta grubu ile Genotip ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması.....	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.1-1. İnsan Testisinin anatomik Yapısı.....	5
Şekil 2.1.2-1. Gelişmekte olan sperm aşamalar.....	7
Şekil 2.1.3-1. Spermatogenezin Sınıflandırılması.....	8
Şekil 2.2-1. Hipotalamus-Hipofiz Gonadal Eksenin Kontrol mekanizması.....	11
Şekil 2.2-2. Testosteron Çalışma Mekanizması.....	12
Şekil 2.5.1-1. Mikro Diseksiyon ile Testisten Sperm Ekstraksiyonu Aşamaları.....	18
Şekil 2.6.4.1.2-1. Azospermi faktör (AZF) bölge ile Y kromozomu	22
Şekil 4-1. Allelik Diskriminasyon Gösterimi.....	30
Şekil 4-2. Homozigot Mutant Genotip Işıma Grafiği.....	31
Şekil 4-3. Homozigot Yabancıl Genotip Işıma Grafiği.....	31
Şekil 4-4. Heterozigot Genotip Işıma Grafiği.....	32

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

TDF	: Testis Belirleyici Faktör
FSH	: Follikül Stimüle Hormonu
LH	: Luteinleştirici Hormon
DHT	: Dihidrotestosteron
T	: Testosteron
SRD5A1	:Tip 1 5-Alfa Redüktaz
SRD5A2	: Tip 2 5-Alfa Redüktaz
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
OA	: Obstrüktif Azoospermia
NOA	: Nonobstrüktif Azoospermia
MESA	: Mikrocerrahi Yöntemle Epididimden Sperm Aspirasyonu
PESA	: Perkütan Epididimden Sperm Aspirasyonu
TESA	: Testislerden İğne İle Sperm Eldesi
TESE	: Testisten Biyopsiler Alarak Sperm Aranması
Mikro-TESE	: Mikroskop Eşliğinde Testislerde Sperm Üretimi Olabilecek Alanların Taranması
ICSI	: İntra Stoplazmik Sperm İnjesiyonu
GnRH	: Gonadotropin Salınımı Yaptıran Hormon
KS	: Kleinfelter Sendromu
AZF	: Azospermi Faktör
ABPs	: Androjen Bağlayıcı Proteinler
AR	: Androjen reseptörü

ABSTRACT

Serdarogullari M. Investigation of 5-Alfa Reductase Enzyme Polymorphism in Non-obstructive Azoospermia Patients. Yeditepe University Health Sciences Institute, Department of Molecular Medicine. Doctorate Thesis. İstanbul, 2016

Infertility is defined as the lack of spontaneous pregnancy despite unprotected intercourse within a 1 year time period. Azoospermia is defined as the complete lack of sperm cells in the semen. In our study, our aim was to determinate the relationship between type 2 5-Alpha reductase gene, polymorphism and the non-obstructive azoospermia (NOA) and its' distribution in the Turkish society. Our study consists of 43 healthy patients as the control group and a group of 75 patients who have been diagnosed with NOA. SRD5A2 genotyping was performed with Real-time PCR in the groups. The study groups and the demographic features i.e.; age, serum FSH, serum LH, total testosterone and testicular size was noted. As a result of the analysis, there was no statistically significant relationship found between the healthy control group and NOA group in terms of SRD5A2 gene polymorphism to be ($p>0.05$). In addition, NOA subgroups have showed no statistically significant relationship in terms of SRD5A2 gene polymorphism ($p>0.05$). However, the mean age of NOA and healthy control groups were statistically significant ($p>0.05$). In contrast to this, there was no statistical difference observed in the hormone levels between the two groups ($p>0.05$). However, total testosterone and testicular volume levels were found to be statistically significant between groups ($p<0.05$). There was no significant difference in the demographic variables between NOA subgroups. In addition, after the Micro-TESE operation, the sperm detected subgroup serum FSH level was statistically different in the patient that had CC and CG genotypes ($p<0.05$). As a result, polymorphism in the SRD5A2 gene does not exist in any relationship between the patients who were diagnosed with NOA. Therefore, Polymorphism does not have any risks for Turkish Society.

Key Words: Infertility, Male Infertility, Azoospermia, Non-Obstructive Azoospermia, 5-alfa reductase enzyme

ÖZET

Serdaroğulları M. Non-obstrüktif Azospermi hastalarda 5 Alfa Redüktaz enzim polimorfiziminin araştırılması. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı. Doktora Tezi İstanbul, 2016.

İnfertilite, Son 1 yıllık zaman dilimi içerisinde herhangi bir korunmasız ilişkiye rağmen spontan olarak gebelik olmaması durumu olarak tanımlanmaktadır. Meni örneğinde hiç sperm hücresi görülmemesi durumu azospermi olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda Tip 2 5-alfa redüktaz gen polimorfizmi ile non-obstrüktif azospermi (NOA) arasındaki ilişkinin incelenmesi ve polimorfizimin Türk toplumundaki dağılımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız, 43 Sağlıklı kontrol ve 75 NOA tanısı almış hasta grubundan oluşmaktadır. Çalışma gruplarımıza Eş Zamanlı PZR ile SRD5A2 gen genotipleme yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen gruplarımızın demografik özelliklerinden Yaş, serum FSH, serum LH, total testosteron ve testis büyüklüğü not alınmıştır. Yapılan analizler sonucunda, SRD5A2 gen polimorfizmi ile NOA Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Bunun yanı sıra, NOA Hasta Grubu kendi içerisinde yapılan karşılaştırma sonucunda da SRD5A2 gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). NOA hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Buna karşın İki grup arasındaki hormon seviyeleri arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. ($p>0,05$). Fakat; total testosteron düzeyi ve total testis hacmi sağlıklı kontrol ve NOA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). NOA alt grupları arasında ise demografik özellikler arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. ($p>0,05$). Buna ek olarak, Mikro-TESE işlemi sonrası sperm saptanan hasta grubunda kandaki FSH hormon değeri ile CC ve CG genotipine sahip olan hastalarda istatistiksel bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Sonuç olarak, SRD5A2 gen polimorfizimin NOA tanısı almış olgular ile arasında doğrudan bir ilişkisi bulunmamakla beraber, polimorfizimin Türk toplumunda herhangi bir risk taşımamaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, Erkek İnfertilitesi, Azoospermi, Non-obstrüktif azospermi, 5 alfa redüktaz enzimi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tarih boyunca, insanoğlunun ebeveyn olma isteği ve çeşitli nedenlerden dolayı çocuk sahibi olamaması onları sosyal ve psikolojik sorunlara maruz bırakmıştır (1). Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler, çocuk sahibi olma isteği olan çiftlere bir ışık olmuştur. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda üreme çağındaki çiftlerin %15-20 sinde gebe kalamama sorunu yaşadığı bilinmekte ve aile olmayı hedeflemek için medikal yardım alınması önerilmektedir. İnfertilite, üreme çağındaki bir kadının en az 1 yıl boyunca herhangi bir korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilmemesi olarak tanımlanmaktadır ve partneri ile birlikte klinik muayene ve değerlendirmesi önerilmektedir (2).

Erkek infertilitesi, her iki çiftin klinik olarak değerlendirilmesinden sonra belirlenmekte olup, üreme çağındaki çiftlerin %15-20 oranındaki gebe kalamama nedeninin %50 oranını erkek faktöründen kaynaklı olduğu belirtilmektedir (3). Erkek infertilitesini değerlendirmede kullanılan sperm analizinde yaygın olarak kullanılan parametreler sperm konsantrasyonu, miktarı ve pH derecesi, motilite, progresif motilite, canlılık ve sperm morfolojisidir (4.5.6).

Meni örneğinde hiç sperm hücresi görülmemesi azospermi (azoospermia) olarak tanımlanmaktadır. Azospermi %10-15 erkek infertilitesi vakalarında ve %1 olarak da erkek popülasyonunda saptanmıştır (7,8,9). Azoospermia tıkanıklığa bağlı sperm yokluğu (obstrüktif azospermia) ve tıkanıklığa bağlı olmayan (non-obstrüktif azospermia) olmak üzere iki büyük kategoriye ayrılmıştır (10). Obstrüktif azospermia vakalarında spermatogenezin normal olarak görüldüğü fakat seminal kanallarda tıkanıklık olduğu durumdur. Ejakülatta sperm eksikliği epididimis, vas deferens veya boşalma kanallarında meydana gelen anormallikten dolayı mevcut olan bir durumdur.

Non-obstrüktif azoospermia ise sperm üretiminin ağır bir şekilde zarar görmesi veya olmaması sonucunda meydana geldiği rapor edilmiştir (8,9). Non-obstrüktif azoospermia, azoospermia olan hastaların %60 ından sorumlu olmakla kalmayıp erkek infertilitesinin en ağır formu olarak tanımlanmaktadır. Yapılan araştırmalarda nonobstrüktif azoospermi birçok faktör etkisi ile meydana gelmesine rağmen örneğin sıcaklık, radyasyon, ilaç kullanımı, varikosel, enfeksiyon ve kanser, genetik sebepler vakaların %21-28 inde non-obstrüktif azoospermia nın gelişimine neden olabileceği göstermiştir (7).

5-alfa redüktaz eksikliği doğum öncesi ve ergenlik döneminde erkek cinsel gelişimi etkileyen bir durum olmakla birlikte, 5-alfa redüktaz periferik dokularda testosteronu 5-alfa dihidrotestosteron'a (DHT) dönüştüren bir enzimdir (11, 12) . Bu enzimler aynı zamanda nörosteroidlerin oluşturulmasına katılarak, progesteronu dihidroprogesteron'a (DHP) ve (DOC) deoksikortikosteronu da dihidrodeoksikortikosteron' a (DHDOC) dönüştürme özelliğine sahiptir . DHT özellikle doğumdan önce erkek cinsel özelliklerinin normal gelişimi, dış genital oluşumu için gereklidir (13). 5-alfa redüktaz enziminin iki farklı alt tipi olduğu bilinmektedir. Tip 1 5-alfa redüktaz enzimi hemen hemen bütün dokularda bulunurken, en çok yağ bezlerinde mevcuttur (14). Tip 2 5-alfa redüktaz enzimi prostatla birlikte diğer genital dokularda yaygın olarak bulunmaktadır (15).

Bu bilgiler ışığı altında çalışmamızda, Tip 2 5-alfa redüktaz gen polimorfizmi ile non-obstrüktif azoospermi arasındaki ilişkinin incelenmesi ve değişimin Türk toplumundaki dağılımlarının belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ERKEK ÜREME SİSTEMİ

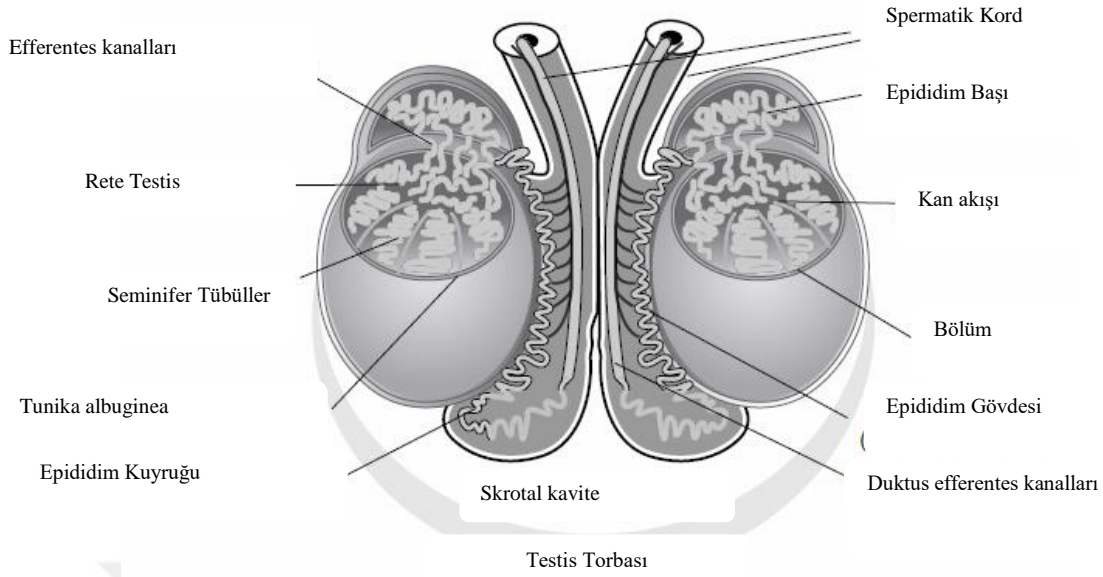
Cinsel olarak üreme erkek ve kadın üreme sistemlerin yeni nesillerin oluşumuna neden olan süreci kapsayarak, erkek ve kadın üreme sistemleri önemli bir gereklilik sağlamaktadır. Üreme organları birincil veya ikincil organ olarak kabul edilmektedir. Birincil üreme organları gamet ve hormon üretiminden sorumlu olan gonadlardır. Buna karşın ikincil organlar kanallar ve mukoz bezleri olarak kabul edilip gametlerin büyüme, olgunlaşma ve ulaşımına yardım etmektedir. Erkek üreme sisteminin büyük bölümü pelvis dışında yer almakta olup; testisler, penis, epididimis, vas deferens (sperm kanalı) ve yardımcı bezlerden (prostat bezi, cowper bezi, seminal kesecikler) meydana gelmiştir. Testisler primer erkek üreme organı olarak görev yapmaktadır (16, 17).

2.1.1. Erken İnsan Testis gelişimi

Gonadlar (Testisler ve yumurtalıklar) mezodermal sölom epiteli (mezotel), mezenkim ve primordial germ hücreleri olmak üzere 3 farklı yapıdan oluşmaktadırlar. Gonadal gelişme mezonefrozun medikal kenarındaki sölom epitelinin çoğalarak kalınlaşması ile başlayarak, epitel altındaki mezenşimde çoğalır ve mezonefrozun mediyalinde bir gonadal kabarıklık oluşmaktadır. Primordial germ hücreleri embriyonik yaşamın 21. gününde allontois orjinine yakın vitellüs kesesinin kaudal duvarındaki endodermal hücrelerden gelişir. 5. Haftada bu hücreler gonadal kabartıya göç ederek 6. haftada gonadal kabartıyı oluşturmaktadırlar. Çoğalan gonadal kabartı sölom epiteli, mezenşim içine doğru primordial germ kordonlarını oluşturarak içerisine yerleşmektedir. Testislerin gelişimi bazı genlerin uyarımı ile başlamaktadır. Y kromozomunun kısa kolunda bulunan SRY geni önemli sorumluluklar yüklenmiştir (18). Gonadal seks, Y kromozomundaki Testis Belirleyici Faktör (TDF) tarafından belirlenmektedir. TDF testiküler farklılaşmayı yönlendirmektedir. Gelişimin 7. Haftasında primer germ kordonları gonadın medullasına uzanarak tubuli kortika seminiferlerin ilk taslaklarını oluşturmakta olup bu haftanın sonunda bağ dokusundan tunika albuginea gelişir ve buna bağlı olarak septula testisler oluşmaktadır. Sekizinci haftada leydig hücreleri mezenşimden gelişmekte olup, testesteron üretimi

başlamaktadır. Testis kordonlarından seminifer tubul, tubuli recti ve rete testis gelişmektedir (16,17,19,20).

Erkek üreme sisteminde testisler bir çift halinde “skrotum” ismi verilen testis torbası içerisinde yer almaktadır. Testislerin önemli görevlerinden biri testosteron hormonu salgılamak ve sperm üretmektir. Üretilen testosteron erkeklerde ergenlik döneminde ses kalınlaşması, kaslarda irileşme ve erkek tipi saç-sakallanmaya neden olmasının yanı sıra sperm üretimini uyaran hormondur. Embriyonal gelişim döneminde karın boşluğunda bulunan testisler, doğumdan kısa bir süre önce veya doğumdan hemen sonra skrotuma iner. Çünkü normal vücut sıcaklığı spermatogenezde görev yapan enzimlerin çalışması için uygun olmadığından spermlerin meydana gelmesi için ortam sıcaklığının, vücut sıcaklığına göre 3° C kadar düşük olması gereklidir, dolayısıyla testisler doğumdan sonra vücut dışındaki skrotuma iner. Testisler oval-şekilli olup, uzunluğu yaklaşık 5 cm uzunluğunda, 3 cm çapındadırlar. Testislerin içi “lobül” adı verilen küçük bölmelere ayrılmıştır. Her lobül epitel hücreleri ile kaplı seminifer tübül adlı 1-4 kanal içerir (Şekil 2-1). Seminifer tübüller kan damarlarıyla birlikte bir miktar lenfosit ve plazma hücresi ve interstisyel Leydig hücrelerini de içeren az miktardaki bağ dokusuyla birbirinden ayrılmışlardır. Tübüller de spermatogoniumlardan itibaren çeşitli matürasyon evresindeki hücrelerden oluşan spermatogenetik epitelle döşelidir. Normal bir seminifer tübül kesitinde germ hücrelerinin 4 veya 5 jenerasyonu belirgin olarak görülebilir. En genç hücreler bazal membran üzerinde bulunurken en çok farklı olanlar tübül lümenine yakın olarak gözlenir. Bu tübüller spermatogenez olarak isimlendirilrn bir süreçte sperm hücreleri üretiminden sorumlu olaniki belirgin hücre grubu sertoli hücreleri ve spermatogonik hücreler (spermatogonyumlar, spermatositler ve spermatitler) dir. Germ hücrelerinin beslenmesini sağlayan hücreler olarak kabul edilen Sertoli hücreleri sıkı bağlantı birimleriyle (tight junction) birbirlerine bağlanarak seminifer tübüllerin tabanında kesintisiz bir tabaka oluştururlar. Spermatogonik hücreler spermatogenez ile spermleri meydana getirir. Bundan ayrı seminifer tüpçükler arasına dağılmış olan leyding hücreleri erkek cinsiyet hormonu olan testosteron salgılamasından sorumlu oldu gösterildi (16,17,19).



Şekil 2.1.1-1. İnsan Testisinin anatomik Yapısı (17).

2.1.2. Spermatogenez

Spermatogonyumdan, spermatozoon oluşumuna kadar erkek tohum hücrelerinin gösterdiği histolojik süreç spermatogenez olarak bilinmektedir. Fötal testiste primordial germ hücreleri spermatozoal kaynak hücre olan tipA (Ao) spermatogoniumlara dönüşürler. Bu hücreler seminifer tübülde, bazal membran üzerinde interselüler köprücüklerle birbirleriyle bağlanarak germ hücre sinsityumu oluştururlar ve bu nedenle spermatogoniumlar tübüllerin bazal membranından lümene kadar uzanan sertoli hücreleriyle komşu konumundadır. Pubertede, spermatogonial hücreler mitoz ile proliferasyon olduktan sonra bunu mayoz bölünme, hücresel yapıların reorganizasyonu ve son olarak da sitoplazmanın fazlasının atılması izlemektedir. Spermatogoniumun olgun sperm hücresine gelişebilmesi için insan spermatogenik döngüsü 4,6 sıklık ve 16 gün süresine ihtiyacı vardır ki buda yaklaşık olarak 74 güne denk gelmektedir (89).Spermatogenez süreci 4 evrede incelenmektedir; 1-Proliferasyon (spermatositogenezis): spermatogonia, 2- Redüksiyon bölünmesi (mayoz): spermatositler, 3- Farklanma (spermiogenezis): spermatidler, 4- Spermiyasyon: Uzamış spermatidlerin lümene salınımı (21, 22,17).

1. Proliferasyon (spermatositogenezis):

Pubertede hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormonun etkisi ile hipofiz ön lobundan FSH (follikül stimüle hormonu) ve LH (luteinleştirici hormon) salgılanır. FSH ve LH'nın etkisiyle spermatogonyumlar mitozla çoğalarak çok sayıda yeni spermatogonyum A hücrelerini oluştururlar. Tip A spermatogonyum ikinci tip hücre olan Tip B spermatogonyum u oluşturmaktadır. İkinci grup tip hücre olan tip B spermatogonyumlar lümene yakın olan kompartmana hareket eder ve mayoz bölünme geçirerek farklılaşma meydana getirdiği gösterilmiştir (21, 22,17).

2. Redüksiyon bölünmesi (mayoz):

Mayoz bölünme sürecinde 46 kromozoma sahip olan spermatogoniumdan 23 kromozom yapısına sahip olan haploid gametler meydana gelir. Lümene yakın kompartmanda, Tip B spermatogonyumlar birinci mayoz bölünme aşamasında primer spermatosit hücrelerini oluştururlar ve bunu tekrar bölünerek sekonder spermatositleri meydana getirmektedirler. ikinci mayoz bölünmeyi tamamlayan sekonder spermatositler 4 adet spermatid oluşumu gerçekleştirmektedir. Oluşan spermatidler spermatozoonları meydana getirmek üzere matürasyon sürecinden geçmektedirler (21, 22,17).

3. Farklanma (spermiyogenezis):

Spermatidler artık bölünmezler olgun erkek cins hücrelerine yani spermatozoa (spermiyum)' lara farklılaşırlar, bu olaya spermiyogenezis ismi verilmektedir. Spermiyogenezis olayı dört evrede oluşmaktadır. Bu evreler ise; Golgi evresi, kep evresi, akrozom evresi ve matürasyon evresi şeklinde ayrılmaktadır (Şekil 2.1.2-1).

Golgi evresi: şimdiye kadar radyal simetriye sahip olan spermatidlerde bu evrede akrozomal kabarcıklar oluşmaya ve polarite gelişmeye başlamaktadır. Setriyoller sperm nükleusunun alt bölgesine yavaş yavaş göç etmeye başlamaktadırlar. spermatid nükleer şekillenme ve yoğunlaşması meydana gelip, kromatin paketlenmeside histon proteinlerinin sperm spesifik protaminlere değişimi ile meydana gelmektedir.

Kep evresi: Akrozomal vezikül, çekirdeğin ön kutbunda kalırken akrozom vezikülü genişleyerek çekirdeğin ön yarısına yayılır ve 2/3 ünü kaplar.

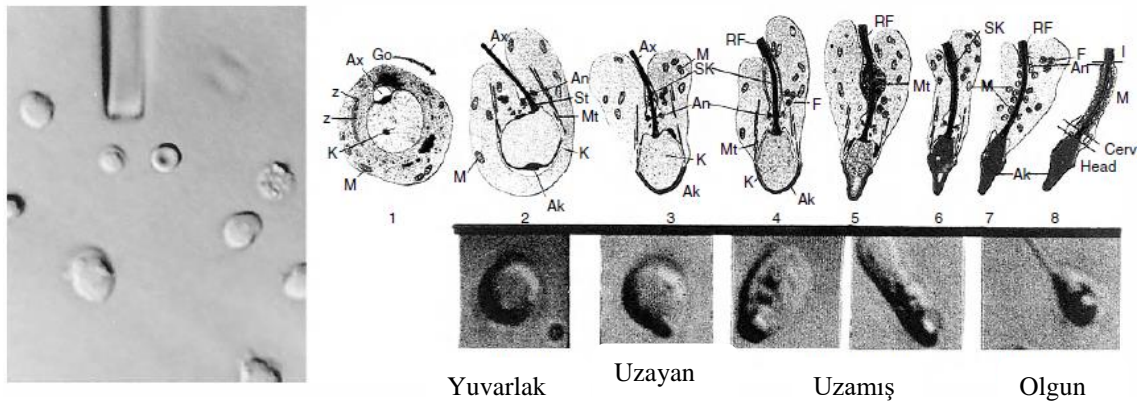
Akrozom evresi: Akrozom granülü vezikülün içini doldurur ve akrozomun yapımı tamamlanır. Akrozom granülleri içinde; proteaz, asit fosfataz gibi çeşitli hidrolitik enzimler bulunur. Bu enzimler hücre içindeyken inaktiftir. Akrozom oluşumu döllenme

esnasında yumurtanın dış kabuğunu parçalamak üzere kullandığından dolayı büyük bir öneme sahiptir. Bu evrede çekirdek uzar ve yoğunlaşır, sitoplazma arkaya itilir. Distal sentriyolden çıkan ve uzayan fibril demeti uzayarak ortada iki çevrede dokuz tane görülen merkez fibrillerini oluşturur ve buna bağlı olarak flagellum şekillenir. Flagella oluşumu ile sperm hareketliliğini sağlamaktadır. Flagellumun proksimal parçası etrafında mitokondriler toplanır ve orta parça denilen bölgenin yapılandırılması şekillendirir.

Matürasyon evresi: Sitoplama artıkları testiste bulunan sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir (23, 22,17,).

4. Spermiasyon:

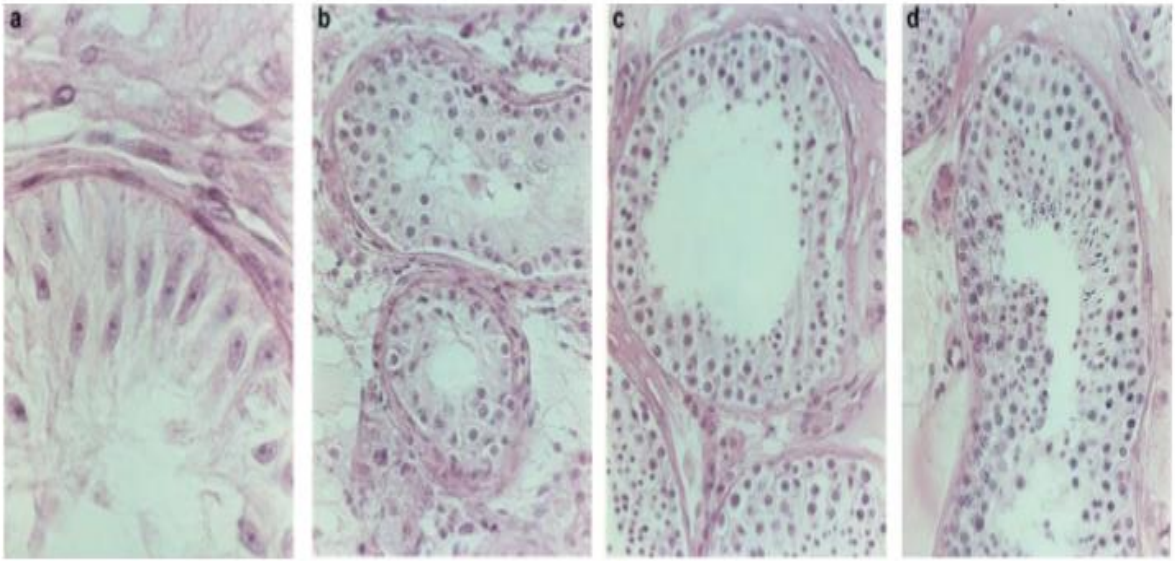
Spermiasyon spermatogenezin son aşaması olup oluşan olgun spermatidlerin sertoli hücrelerinden seminifer tubule lümenine salınmasıdır. Bu aşamada hareketsiz ve döllene kapasitesine sahip olmayan spermatozoa olarak epididimise doğru yola geç ederler. Spermatozoanın son olgunlaşma ve hareketlilik kapasitesinin tamamen kazanması için kıvrımlı epididim kanalından taşınması önemli bir fizyolojik olaydır (23, 22,17,).



Şekil 2.1.2-1. Gelişmekte olan sperm aşamaları (17).

2.1.3. Spermatojenin Sınıflandırılması

Patoloji değerlendirilmesi için alınan biyopsi örneklerinin sınıflandırılması spermatojen histolojine bağlı olup beş ana bölümde toplanmaktadır. 1- seminifer tübül yokluğu (tübül skleroz) ; 2- seminifer tübüllerde germ hücrelerinin olmaması (sertoli cell only sendromu) ;3- tamamlanmamış spermatojen, spermatojit aşamasından önce (spermatojenik arest);4- sperm hücrelerinde dahil olmak üzere bütün germ hücreleri bulunmakta olup germ hücreleri sayısında belirli oranda azalma gözlemlendiği gösterilmiştir (hipospermatojenis); 5- normal spermatojen (Şekil 2-3) (24,25).



Şekil 2.1.3-1: Spermatojenin Sınıflandırılması: **a**-sertoli cell only sendromu,**b**-spermatojenik arest,**c**-hipospermatojenis,**d**-normal spermatojen (24).

2.2. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ GONADAL EKSENİ

Gonadotropin salınımı yaptıran hormon (GnRH), FSH ve LH salınması için önem taşımaktadır. Hipotalamus GnRH salınımı ile birlikte erkek ve kadında gonadal fonksiyonları üzerinde önemli bir kontrole sahiptir. GnRH dekaeptit yapıda olup çeşitli hipotalamik çekirdekleri tarafından sentezlenerek ve hipofize aktarılacak için portal sisteme az sayıda nöronlar tarafından salgılanmaktadır. Böylece GnRH nöronları üreme sinyallerin iletimi için oldukça dar bir kanal salınım yapar ve bu da birçok patolojiye açıktır. GnRH salgısı son derece pulsatil olarak FSH ve LH sentez ve salgılanmasını uyarır. GnRH salgısı bebeklik ve ergenlik dönemleri arasında uyku dönemi halini göstermektedir. Puberte döneminde ise hipotalamik GnRH salınım sinyallerinin frekansının arttığı gözlenmektedir. GnRH salınımı progesteron, prolaktin ve bazen östrojen diğer hormonlar arasında negatif geri bildirim tabidir. GnRH hücre yüzey reseptörleri üzerinde hücre içi kalsiyum, fosfo-inositides hidroliz edilmesini ve aktif protein kinaz-C'yi artırmak için görev yapmaktadır. Fakat; uzun GnRH agonist etkileri GnRH reseptör regülasyonunu bozmakta ve FSH ve LH sekresyonunu azaltmaktadır. Böylece agonistler günümüzde prostat kanserini ve infertil bayanların yardımcı üreme programlarına hazırlamada kullanılmaktadır (26).

2.2.1 Folikül Stimüle Edici Hormon

FSH ve LH hormonları erkek ve kadında GnRH etkisi altında salgılanmakta olup GnRH sinyalindeki frekansındaki değişiklikler FSH ve LH salınım miktarını etkileyebilmektedir. FSH ve LH aynı glikoprotein yapıda olup aynı alfa alt birimi ile özel beta alt birimini taşımaktadırlar. LH için gen beta HCG üretmek için çoğalmıştır. beta HCG embriyonik doku tarafından salgılanan bir gonadotropindir. GnRH FSH ve LH salınımı için gereklidir fakat östrojen, testosteron ve inhibin den alınan geri bildirim üreme fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır (Şekil 2.2-1). Özellikler östrojenden alınan geri bildirim gonadotropinler üzerine menstürel siklus aşamasına bağlı olarak

negatif veya pozitif etki yaratabilir. LH hormonunun yarılanma ömrü 50 dakika, FSH hormonunun ise yaklaşık 4 saat olarak verilmektedir. FSH ve LH konsantrasyonları yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir (26).

2.2.1.1. Testis Üzerinde FSH ve LH Etkileri

FSH ve LH spermatogenez olayında görev almaktadır. Erkeklerde testosteron biyosentezi primer olarak LH hormonu etkisi ile Leydig hücrelerinde meydana gelmektedir. Bu etkiyi ise G-protein bağlı LH reseptörü ile yapmaktadır. Yüksek intratübüler testosteron seviyesi FSH ile birlikte işbirliği yaparak spermatogenezini iletmektedir. FSH Testiste yer alan sertoli hücrelerindeki spesifik bir reseptöre bağlanır, LH hormonunda benzer bir mekanizma ile bağlanarak androjen bağlama proteinlerinin (ABP) ve inhibin gibi proteinlerin sentezini artırmaktadır. ABP seminifer tübül lümeni içerisine salgılanarak testosterona bağlanmaktadır, bu bağlanma dihidrotestosteronun aktif formu olarak bilinmektedir. Dihidrotestosteron yüksek lokal androjen konsantrasyonunu sağlayarak FSH ile birlikte spermatogenez için gerekli olan mitotik bölünmeyi sağlamaktadır. Inhibin ise FSH negatif bildirim döngüsünde görev almaktadır (26) (Şekil 2.2-2).

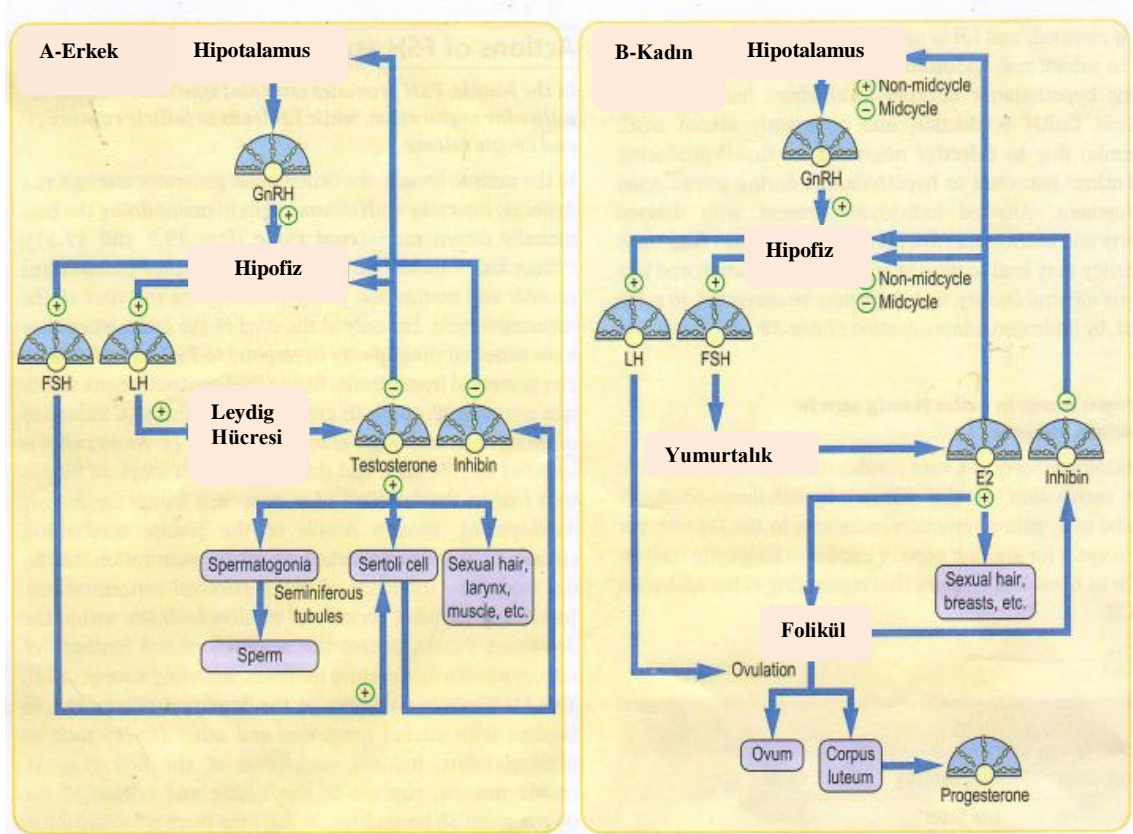
2.2.1.2. Erkek'teki Testosteron'un Biyokimyasal Eylemleri

Serum testosteronunun yaklaşık olarak %95 testisten gelmektedir. Dolaşımda bulunan testosteronun %97'den fazlası eşit oranda albumin ve spesifik cinsiyet hormon bağlanama globülün proteinlerine bağlı bulunmaktadır. Testosteron belirli dokularda 5-alfa indirgenmesi ile dihidrotestosteron'a (DHT) metabolize olmaktadır. Bu da nükleer androjen resöptörüne afinitesini artırmaktadır. gonadotropinlerin regülasyon ve spermatogenezdeki etkilerine ek olarak, androjenler erkek üreme organlarının gelişimini sağlamaktadır. Bunlardan ayrı, anabolik etkileri is protein sentezini uyararak kas kütlelerini artırmaktadırlar (26).

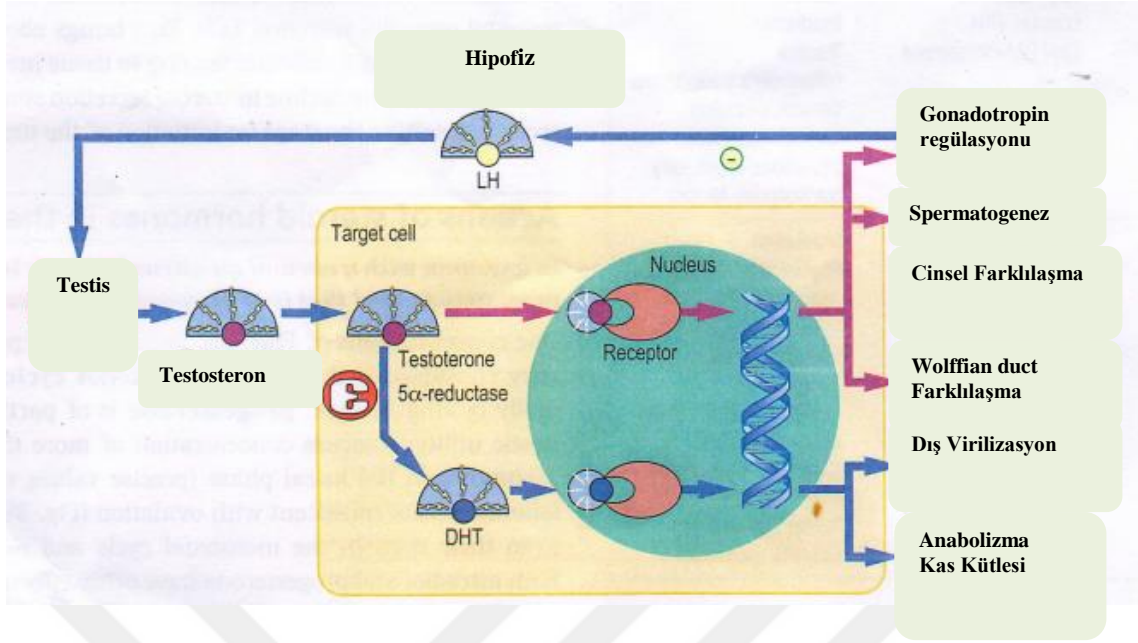
2.2.1.3. Erkek'te Testosteron Salınımında Meydana Gelen Klinik Bozukluklar

Testisteki endokrin yetmezlik geçirilen travma veya enflamasyon sonucu veya hipotalamus veya hipofiz de meydana gelen yetmezlik sonucu meydana gelebilir (26).

Klinefelter Sendromu (KS) veya 47,XXY bir X kromozomunun fazladan oluşu ile meydana gelip spermatogenez ve androjen yetersizliğine neden olarak testislerin anormla şekilde büyümesine neden olarak infertiliteye yol açar. Serum FSH düzeyleri artmış ve LH seviyeleri genellikle yükselmiş olup testosteron seviyeleri ise normalin altındadır. Buna karşın, Kallmann sendromunda çocuklarda meydana gelen hipotalamik genetik bir hastalıktır. Bu sendromda GnRH üretiminde yetersizlik ve koku alma sorununa sahiptirler bunun sebebi de GnRH üreten nöronların intrauterin gelişim sırasında hipotalamusa hatalı göç etmesinden kaynaklanmaktadır. Kallmann sendromundan etkilenmiş bireyler ergenlik döneminin gecikmesi, ve sınırın altında serum FSH ,LH ve testosteron düzeyine sahiptirler (26).



Şekil 2.2-1. Hipotalamus-Hipofiz Gonadal Eksenin Kontrol mekanizması (26).



Şekil 2.2-2. Testosteron Çalışma Mekanizması (26).

2.3. 5-ALFA REDÜKTAZ ENZİMİ

Spermatogenez ve spermin olgunlaşması androjen bağımlı bir süreç olup dihidrotestosteron (DHT) normal spermatogenezin gerçekleşmesi ve sperm olgunlaşmasından sorumlu olan temel androjen kaynağıdır (27,28). DHT testosteron hormonunun aktif versiyonu olarak bilinmekte ve testosteron hormonunun etkin hale gelebilmesi ve dokular üstünde androjenik etki gösterebilmesi için 5 alfa(-α) redüktaz enzimi ile DHT hormonuna dönüşmesinden sorumludur. 5-α redüktaz enzimi testosteron (T), progesteron ve deoksikortikosteron'u sırası ile periferik dokularda 5-α dihidrotestosteron (DHT), 5-α dihidroprogesteron ve 5-α dihidrodeoksikortikosteron'a metabolize etmektedir(29). Bu dönüşüm erkek dış genital organlarının; penis, skrotum ve prostat gelişimi için önem taşımaktadır (30). 5-α redüktaz eksikliği doğum öncesi ve ergenlik döneminde erkek cinsel gelişimi etkileyen bir durum olmakla birlikte, DHT özellikle doğumdan önce erkek cinsel özelliklerinin normal gelişimi, dış genital oluşumu için gereklidir (11,12,13,31).

İnsan vücudunda iki tip 5 - α redüktaz enzimi bulunmakta olup Tip 1(SRD5A1) karaciğerde bulunurken, Tip 2 (SRD5A2) ise erkek üreme organlarının gelişimi için gerekli olup prostat, seminal vezikül, epididim, saç foliküllerive karaciğer'de bulunmaktadır (27,32,33). Tip 1 5 - α redüktaz enzimi kodlayan gen 5. kromozomun 15. bandı üzerinde yer almakta olup 259 amino asit proteini kodlamaktadır (34). Tip 2 ise 2. kromozomun 23. bandı üzerinde bulunarak 254 amino asit protein kodlamaktadır (35,36).

2.4. İNFERTİLİTE (KISIRLIK)

Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda üreme çağındaki çiftlerin %15-20 sinde gebe kalamama sorunu yaşadığı belirtilmektedir. İnfertilite, üreme çağındaki bir kadının en az 1 yıl boyunca herhangi bir korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilmemesi olarak tanımlanmakta, partneri ile birlikte klinik muayene ve değerlendirmesi önerilmektedir (2, 37). İnfertilite primer ve sekonder infertilite olmak üzere ikiye ayrılabilir. 1 veya 2 yıl doğal yollarla gebe kalamama ve daha önce hiç gebelik olmaması durumu primer infertilite olarak tanımlanırken, sekonder infertilite ise daha önceki gebelik durumundan sonra sonraki denemelerde gebe kalamama durumu olarak tanımlanmaktadır (1,38). İnfertilite nedeni hem kadın hem erkek faktörüne bağlı olabilmektedir. İnfertiliteye neden olan ana nedenler arasında erkek faktörü, ovaryen disfonksiyonu, tubal faktörler, endometriozis, üterin veya servikal faktörler, diğer nedenler ve açıklanamayan infertilite geldiğini Miller ve arkadaşları ile Wong ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (38,39). Buna ek olarak, infertilite değerlendirilmesinin yapılmasıyla birlikte nedenin ne olduğunun araştırılması ve uygun bir tedavi önerilmesi önemlidir. Bu değerlendirmeler yapılırken çiftin birlikte araştırılması ve geçmiş hikayesinin alınması son derece önem taşımaktadır (38,40).

2.4.1. Erkek infertilitesi

Erkek infertilitesi, heriki çiftin klinik olarak değerlendirilmesinden sonra belirlenmekte olup, üreme çağındaki çiftlerin %15-20 oranındaki gebe kalamama nedeninin %50'sinin erkek faktöründen kaynaklı olduğu belirtilmektedir (3,41). Erkek

infertilitesinin belirlenmesi özellikle sperm analizi sonucuna bağılı olmakla birlikte bu metod yalnız başına spesifik etioloji bozukluğunun belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, erkek inferilite nedeninin belirlenmesinde detaylı hasta hikayesi ve fiziksel muayene, hormonal ve immünolojik tahliller, ultrason veya doppler çalışmaları, genetik ve kromozom testleri gerekli olup önem taşımaktadır. Erkek infertilitesini değerlendirmede kullanılan sperm analizinde yaygın olarak kullanılan parametreler sperm konsantrasyonu , miktarı ve ph derecesi, motilite , progresif motilite, canlılık ve sperm morfolojisidir (4 ,5, 6).

Semen analizi erkek infertilitesinin değerlendirmesinde önemli bir belirteç olmakla birlikte, semen kalitesi kriterleri fertil erkek popülasyonu referans alınarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen parametrelere göre değerlendirilmektedir (42,43,2,44). Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) tarafından 2010 yılında belirlenen normal sperm parametleri ve semen kalitesine bağılı olarak semen analizi terminolojileri Tablo 2-1 ve 2-2 de gösterilmiştir.

Tablo 2.4.1-1. Dünya sağlık Örutü (WHO) Normal sperm parametere kriterleri

<i>Normal sperm parametresi için kriterler</i>
Semen hacmi(ml): 1,5
Toplam sperm sayısı (10^6/ejekülat): 39 (33-46)
Sperm sayısı/ml (10^6/ml): 15 (12-16)
Total motilite (%): 40 (38-42)
Progresif hareketli (%): 32 (31-34)
Morfoloji: \geq %4 (3.0-4.0)
pH: \geq 7.2
Canlılık(Viability): \geq 58 (55-63)
Lökosit (iltihap hücresi) (10^6/ml): <1

Tablo 2.4.1-2. Dünya sağlık Örutü (WHO) Semen kalitesine ilişkin terminoloji

<i>Semen analiz terminolojileri</i>
<i>Normozoospermi:</i> Alt referans limitlerine eşit veya yüksek toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu) , ileriye doğru hareketli (PR) ve morfolojik olarak normal spermatozoa yüzdeleri
<i>Oligozoospermi:</i> Alt referans limitinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)
<i>Asthenozoospermi:</i> Hem ileri hareketli spermilerin (PR) hem de morfolojik olarak normal spermilerin yüzdesi alt referans limitlerinden düşük
<i>Teratozoospermi:</i> Alt referans limitinden düşük yüzdede morfolojik olarak normal spermiler
<i>Oligoasthenoteratozoospermi:</i> Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu) , hem ileri hareketli (PR) hem de morfolojik olarak normal spermilerin yüzdeleri
<i>Azoospermi:</i> ejakülatta hiç sperm olmaması
<i>Aspermia:</i> semen yok (retrograd ejakülasyon var veya yok)
<i>Kriptoospermi:</i> taze preparatlarda sperm olmamasına rağmen santrifüjlenmiş pellette gözlenir
<i>Lkospermi :</i> ejakülatta eşik değer üstünde lökosit varlığı
<i>Nekrozoospermi:</i> ejakülatta düşük yüzdede canlı ve yüksek yüzdede cansız spermiler

2.5. AZOOSPERMİ

Meni örneğinde hiç sperm hücresi görülmemesi azospermi (azoospermia) olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalara göre azospermi %10-15 erkek infertilitesi vakalarında ve %1 olarak da erkek popülasyonunda bulunmuştur (7,8,9,45). Azoospermia tıkanıklığa bağlı sperm yokluğu (obstrüktif azoospermia) ve tıkanıklığa bağlı olmayan (non-obstrüktif azoospermia) olmak üzere iki büyük kategoriye ayrılmıştır (10).

Obstrüktif azoospermia (OA) olgularında spermatogenezin normal olarak görüldüğü fakat seminal kanallarda tıkanıklık olduğu durumdur. Ejakülatta sperm eksikliği epididimis, vas deferens veya boşalma kanallarında meydana gelen anormallikten dolayı mevcut olan bir durumdur. Tıkanıklık; enfeksiyon, ameliyat (vasektomi) veya vas deferens yokluğu nedeni gibi birçok faktör nedeni ile meydana gelebilir. Non-obstrüktif azoospermia (NOA) ise sperm üretiminin ağır bir şekilde zarar görmesi veya olmaması sonucunda meydana gelmektedir (8,9,46). Obstrüktif azoospermia ve Non-obstrüktif azoospermia testis öncesi (testisin hormonal stimülasyonunda yetersizlik), testiküler (testis disfonksiyon bozukluğu nedeni ile) ve testis sonrası sperm kanallarının tıkanıklığı veya disfonksiyon bozukluğu nedeni ile olmak üzere sınıflandırılabilir. Azoospermia ya neden olan testis öncesi ve sonrası nedenler sık düzeltilebilir iken, testiküler nedenlerin düzeltilmesi zor ve hatta imkansız olduğu rapor edilmiştir. Genetik kökenli azospermi ye primer olarak geniş bir yelpaze ye sahip olan genetik bozukluklar neden olmaktadır. Örneğin, kromozom anomalileri, monogenik bozukluklar, çok etkenli genetik hastalıklar ve epigenetik bozukluklar neden olmaktadır (7,47). Obstrüktif azoospermia üreme sistemi yolunu tıkanmasına neden olan genetik ve kazanılmış hastalıklardan oluşmaktadır. Obstrüktif azoospermiye neden olan genetik nedenler yaklaşık olarak vakaların yaklaşık %30 undan sorumlu olmaktadır. Non-obstrüktif azoospermia ise azoospermia olan hastaların %60 ından sorumlu olamkla kalmayıp erkek infertiliteisinin en ağır formu olarak bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda Non-obstrüktif azospermi birçok faktör etkisi ile meydana gelmesine rağmen örneğin sıcaklık, radyasyon, ilaç kullanımı, varikosel, enfeksiyon, kanser ve genetik sebepler olguların %21-28 inde Non-obstrüktif azoospermia'nın gelişimine neden olmaktadır (7). Non-obstrüktif azoospermia klinik

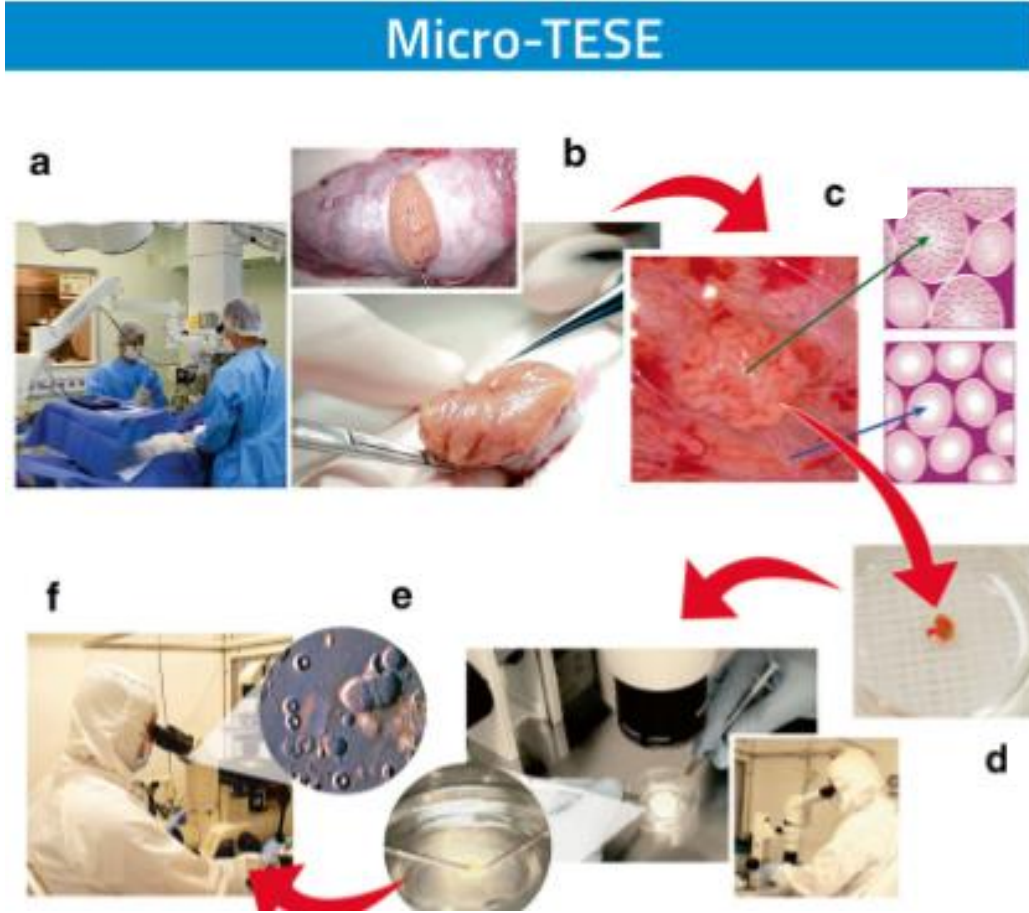
olarak testis öncesi ve testiküler olmak üzere iki ana kategoride toplanabilir. Genetik olarak testis öncesi etiyoloji kalıtsal hipotalamus-hipofiz anormalliklerini kapsayarak testiküler hücrelerde yetersiz gonadotropin etkisi sağlamaktadır. Bu etki ile testislerde küçüklük ve olgunlaşmamış histolojik yapılara rastlanmaktadır. Örneğin; olgunlaşmamış sertoli hücreleri veya spermatogonia tip A ve leyding hücre eksikliği gözlenmektedir. Non-obstrüktif azoospermia genetik testiküler nedenleri kromozomal anormallikleri, Y kromozom mikrolezyonları, primordial germ hücrelerinin gonadları oluşturamaması, primordial germ hücrelerinin spermatogoniaya farklılaşmaması, spermatogenezini etkileyen erkek germ hattı mutasyonları olmaktadır. Sonucunu neden ise mutasyonlar olmak üzere ayrılarak, mutasyonları da transkripsiyon, sinyal iletimi, apoptoz, stres faktörlerine hücre sel tepki, sitokinler, germ hücrelerinin bağışıklık sensitizasyonu, mitotik bölünmeler ve epigenetik faktörleri kontrol etmektedir. Androjen reseptörlerinin genetik mutasyonları da bu kategori içerisinde yer aldığını göstermiştir (7).

2.5.1. Azoospermi Vakalarında Sperm Eldesi

Azoospermia vakalarında sperm eldesi epididimden veya testisten cerrahi yollarla elde edilebilmektedir. Obstrüktif azoospermi vakalarında sperm eldesi MESA (mikrocerrahi yöntemle epididimden sperm aspirasyonu), PESA (perkütan epididimden sperm aspirasyonu) ya da TESA (testislerden iğne ile sperm eldesi) yapılmaktadır. Non-obstrüktif azoospermi vakalarında ise TESE (testisten biyopsiler olarak sperm aranması) ya da mikro-TESE (mikroskop eşliğinde testislerde sperm üretimi olabilecek alanların taranması) ile sperm elde edilebilmektedir. NOA vakalarında bu işlemlerle sperm bulunması ihtimali %50'dir (8,48, 9).

TESE yöntemi Non-obstrüktif azoospermi olgularında uygulanarak testislerden cerrahi müdahale ile parça alınması yöntemidir. Operasyon lokal anestezi altında gerçekleştirilmektedir. Bu işlem, ameliyat mikroskobu ile yapılarak testislerden küçük doku parçacıkları alınmaktadır. Ameliyat mikroskobunun kullanılmasının amacı ise sperm bulunma ihtimalinin yüksek olduğu doku bölgelerinin daha kolay ayırt edilmesi ile dokuyu besleyen damarlarda da hasar en aza indirilmesidir. TESE operasyonu sırasında ürolog testise bistüri ile kesi yapılarak, testis dokusu arasında damarsız hatlardan ilerleyerek seminifer tubülülerin mikrodiseksiyonla

işlem yapılmaktadır. Biyopsi edilen doku kültür ortamına alınarak diseksiyon ve spermatozoa arama işlemi için laboratuvarında verilmektedir (Şekil 2.5.1-1) (8,49). TESE işlemi sonrasında bulunan spermatozoa ile İntra Stoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) işlemi uygulanması NOA hastaları için ilk basamak tedavi olarak kullanılmakta olup TESE işlemi infertil erkeklerde sperm eldesi yönünden altın standart olarak nitelendirilmektedir (48).



Şekil 2.5.1-1. Mikro diseksiyon ile testisten sperm ekstraksiyonu aşamaları (49).

a-mikroskop yardımı ile testis içerisinde sperm üretiminin odak alanlarının tespiti b- testis-tunika albuginea bölgesinden kesi açılması c-mikroskop yardımı ile büyütülmüş olarak görebilmek biyopsi yapılacak olan yerin tesbiti d- alınan örneğin sperm varlığının tespiti için Laboratuvara götürülmesi e ve f- mekanik diseksiyon yapılan doku parçasının mikroskop kullanarak sperm tesbit edilmesi

2.6. ERKEK İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Erkekler'de infertilitenin nedenleri hormonal dengesizlikler, fiziksel, psikolojik ve/veya davranış sorunları gibi nedenlerin olduğu belirtilmiştir. Yapılan araştırmalarda çevresel yaşam biçimi faktörleri örneğin; sigara içimi, kronik alkol kullanımı, anabolik steroid kullanımı, aşırı yoğun egzersiz, diyetle yetersiz vitamin C ve çinko alımı, sıkı iç çamaşırı kullanımı bulunmaktadır. Bunların yanı sıra, böcek ilaçları, kurşun, boya, radyoaktif maddeler, cıva, benzen, bor ve ağır metaller gibi çevresel tehlikelere maruz kalma, yetersiz beslenme ve anemi ve aşırı stres de erkek infertilitesini etkileyen nedenler arasında bulunduğunu göstermektedirler (50, 19, 51).

2.6.1. Hormonal Problemler

Hormonal sorunların yüzdelerik olarak az bir kısmı erkek infertilitesine neden olmaktadır. Hipotalamus-hipofiz endokrin sistemi vücuttaki hormonal olaylarını regülasyonunu sağlayarak testislerin etkili sperm üretmesini ve yaymasını sağlamaktadır. Hipotalamus-hipofiz Endokrin sisteminde, Örneğin; beyindeki GnRH düzgün bir şekilde salgılamakta başarısız olabilir. GnRH, testosteron sentezi ve sperm üretimini sağlayan hormonal yolağını uyarmaktadır. GnRH salınım bozukluğu testosteron eksikliğine ve sperm üretiminin durdurulmasına neden olmaktadır. Hipofiz bezi testisleri ve testosteron/sperm üretimini uyarıcı yeterli miktarda LH ve FSH üretme de başarısız olabilmektedir. LH ve FSH hormonal yolakta testosteron ve sperm üretiminden sorumludur. Testis Leydig hücreleri LH tarafından uyarılmasına karşın testosteron üretmeyebilir. Erkek infertilitesine neden olabilecek hormonal bozukluklar mevcuttur (52,53,45,54)

2.6.2. Fiziksel problemler

Fiziksel problemler erkeklerde infertiliteye sperm üretimi olayını veya spermin testislerden penise olan iletimini engelleyerek neden olmaktadır. Bu problemler sperm

saysınada azlık ve/ veya abnormal sperm morfolojisine neden olmaktadır. Ençok meydana gelen fiziksel problemler;

1- **Varikosel;** testisin venöz yapısında oluşan ve doğuştan olan bir damarsal anomalidir. Testislerden kirli kanı drene eden venöz damarların yetersizliği neticesi ile gerçekleşmektedir (55). Varikosel, üretilen sperm üzerinde hareketliliğin bozulması, sperm sayısının azalması ve sperm yapısının bozulmasına neden olmaktadır. Bu etkiler ile spermiogramda çoğunlukla sperm sayısında azalma, yapısal bozukluklar ve hareket bozukluğuna yol açar. Bu arada testosteron hormonu salınımında rol oynayan testisteki Leydig hücrelerinin sayısal artışına rağmen fonksiyonel olarak testosteron salınımında azalma görülür.

2- **Hasarlı Sperm Kanalları;** infertil erkeklerin %7 sinde sperm testislerden penise ulaşmamaktadır. Sperm kanallarının bu şekilde tıkanık olması da genetik veya gelişimsel hataların tek veya heriki tüpü de tıkanması veya eksikliğinden kaynaklı olabilmektedir.

3- **Torsiyon;** testisin skrotum içerisinde bükülmesi ile meydana gelmekte ve fazla şişmesini sağlıyor ve aşırı şişme ile karakterize olmaktadır. Torsiyon testisi besleyen kan damarlarını sıkıştırarak testislerin zarar görmesini sağlamaktadır.

4- **Tüberküloz, brusella, bel soğukluğu, tifo, grip, suçiçeği, kızamıkçık ve frengi gibi enfeksiyon ve hastalıklar** testiküler atrofiye neden olabilmektedir. Azalmış sperm sayısı ve hareketliliği bu durumun belirteçleridir. Ayrıca yükselmiş FSH seviyesi ve diğer hormonal problemler testiküler hasarın göstergesidir.

5- **Retrograd ejakülasyon;** meninin boşalma anında dışarı çıkmayıp, idrar kesesine boşalması ile meydana gelmektedir. Retrograd ejakülasyona sahip olanlarda ejakülat miktarı az olup, boşalma sonrasında idrar alındığında sperm hücreleri görülebilmektedir. Bu durum % 1.5 infertil erkeği etkilemekte olup ilaç yardımı veya ameliyat yardımı ile kontrol altına alınabilir (47).

2.6.3. Psikolojik/Fiziksel/ Davranış Problemleri

Birçok cinsel problemler mevcut olmakla birlikte bu problemler erkek infertilitesini etkileyebilmektedir. Bu problemler doğada genellikle fiziksel ve psikolojik olarak bulunmaktadır ve bunları ayırmak zordur. Örneğin ereksiyon bozukluğu, erken boşalma, cinsel yetersizlik gibi.

2.6.4. Genetik faktörler

Erkek infertilitesinde genetik faktörler kromozomal ve tek gen mutasyonları olmak üzere vakaların en az %15 inde saptanmıştır (56).

2.6.4.1. Kromozomal Anormallikler

Kromozom anormallikleri sayısal (ör: trizomi) veya yapısal (inversiyonlar veya translokasyonlar) şeklinde gözlemlenmektedir. Kromozomal anormalliklerin sıklığı arttıkça testiküler eksiklik daha ağır şekilde görülmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda genel popülasyona göre, sperm sayısı < 5 milyon/ml olan hastalar 10 kat daha fazla otozomal yapısal anormallikler göstermektedir. Non- obstrüktif azoospermia tanısı konmuş olan hastalar özellikle cinsiyet kromozom anomalileri için daha fazla risk taşımaktadır. Kromozomal anomali sıklıklarına dayanarak, farklı sperm konsantrasyonlarına sahip olan hastalarda özellikle azoospermi ve oligospermi hastalarında karyotip analizi önem taşımaktadır. Son araştırmalar sonucunda non obstrüktif azoospermi tanısı konmuş olana hastalarda karyotip analizinin yapılması olumsuz gebelik sonuçlarını önlemek için zorunlu kılınmıştır (57,58,59).

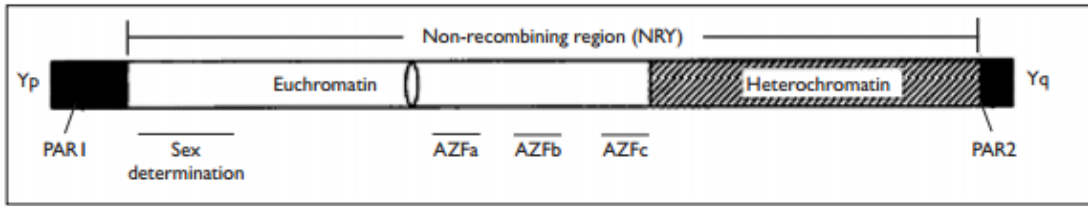
2.6.4.1.1 Cinsiyet kromozom anormallikleri

Kleinfelter' sendromu (KS) ve varyasyonları (47,XXY; 46,XY/47, XXY mosaisizm) en sık görülen cinsiyet kromozom anomalisi olup, infertil erkeklerde görülme sıklığı %7 olarak verilmektedir. Bu sendroma sahip olan infertil hastalarda FSH ve LH çok yüksek olup Testosteron düşük olarak görülmektedir. Çift taraflı testiküler atrofi ve değişik boy uzunlukları bulguları görülmektedir. Bunun yanısıra tüm tübüllerde belirgin düzeyde spermatogenez yokluğu görülerek, Leyding hücre hiperplazisi belirgindir (60,61).

2.6.4.1.2 Yapısal Anormallikler

En yaygın olarak görülen yapısal anormallikler translokasyonlar, inversiyonlar ve Y kromozomu mikro delesyonları olarak bu grupta toplanabilmektedir. **Translokasyonlar** bir kromozomun kaybolan veya kopan parçasının başka bir kromozoma yapışması ile meydana gelmesidir. Translokasyonlar resiprokal ve robertsonian translokasyonlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarda translokasyonların infertil erkeklerde normal popülasyona göre 10 kat daha fazla gözlemlendiği bulunmuş olup, translokasyonlar doğurganlığın azalmasına, kürtaj ve doğum kusurlarına neden olabilmektedir (62,63). **İnversiyon** ise kromozom parçasının 180 derece ters dönerek tekrar aynı kromozoma bağlanması şeklinde meydana gelmektedir (64). İnversiyonlarda translokasyonlarda olduğu gibi infertiliteye neden olabileceği gibi sapontan düşüklere ve doğum kusurlarına neden olabilmektedir (62).

Y kromozom mikrodelesyonları spermatogenetik yetmezlik olgularının önemli bir nedenidir (54). Erkeklerde Y kromozom mikrodelesyon sıklığı yaklaşık olarak 1:2000 ile 1:3000 arasında tahmin edilmektedir ve bu görülme sıklığı azospermi veya şiddetli oligospermi olan erkeklerde %5-12 arasındadır. Y-kromozomunun uzun kolu (Yq) üzerinde, rekürren mikrodelesyonların görüldüğü birbirinden ayrı olmak üzere Azospermi Faktör (AZF) AZFa, AZFb, AZFc ve AZFd bölge tanımlanmıştır (2.6.4.1.2-1). Yapılan çalışmalar sonucunda AZFa Sertoli cell only sendromundan, AZFb maturasyonun arrestinden, AZFc ise değişik derecede oligo- azospermi'den sorumlu olduğu belirtilmiştir (66,56, 65).



Şekil 2.6.4.1.2-1. Azospermi faktör (AZF) bölge ile Y kromozomu (45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Örnek Seçimi Ve Tanımı

Bu çalışmada non-obstrüktif azoospermi tanısı almış hasta grubu (n=75) ve Sağlıklı kontrol (n=43) olmak üzere iki farklı örnek grubu kullanılmıştır. Hasta grubu Mikro-TESE işlem sonrası sperm saptanamayan (n=36) ve saptanan (n=39) olmak üzere 2 altgruptan oluşmaktadır. Çalışmaya ve Hasta grubuna dahil edilen bireylerin seçim kriterleri arasında 18 yaş üstü erkek,yapılan klinik muayene ve tetkikler sonucunda NOA tanısı almış olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. WHO kriterlerine göre, azoospermi tanısı iki kez sperm örneği alınarak ve detaylı laboratuvar incelenmesi sonucunda sperm hücresi gözlenmemesi ile konulmuştur. NOA tanısı için detaylı olarak androlojik muayene yapılarak, hasta hikayesi detaylı bir şekilde rapor edilerek, fiziksel muayenesi yapılmıştır. Endokrinolojik değerlendirmeler için hormon testleri yapılarak, genetik incelenmede karyotip analizi ve Y kromozom mikrolelesyon analizi istenmiştir. Kontrol grubuna ise 18 yaş üzeri ve doğal yollar ile çocuğu olan erkek bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta grubuna ait örnekler Bahçeci Sağlık Grubu tarafından, klinik muayene ve tetkikler ile tanımlanmış olup için kan örnekleri Rutin kontrol, Mikro-TESE operasyonu yada klinik muayene sırasında; Sağlıklı kontrol grubuna ait kan örnekleri ise doğal yöntemlerle çocuk sahibi olmuş fertil bireylerden 5ml miktarda, EDTA' lı tüplerle toplanmıştır. EDTA'lı tüplerdeki periferik kan lökositlerinden elde edilen DNA Eş Zamanlı PZR ile *SRD5A2* (rs523349) gen bölgesinin genotipine bakılmıştır.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının elde edilen laboratuvar sonuçlarından demografik özelliklerine ulaşılmıştır. Çalışmaya dahil olan NOA hasta grubunun karyotip analizi ve Y kromozom mikrolelesyon sonucu normal olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. NOA tanısı almış hastalara Mikro-TESE operasyonu sonrasında hastaların operasyon bilgilerive sperm bulunabilirliği rapor edilmiştir. Sperm bulunmayan hastaların testis dokusu patoloji sonucun hakkında bilgi için patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Sperm saptanan hastalarda patolojiye örnek gönderilmemiştir.

3.2.Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

3.2.1.Kullanılan Sarf Malzemer

DNA İzolasyon kiti (iPrep Purelink), TaqMan Genotyping Assay, TaqMan Genotyping Master Mix, Applied Biosystems Real Time PCR 96 Well Plate, DNase RNase free 18m Ω su, Microamp Clear Adhesive Film.

3.2.2. Kullanılan Cihazlar

DNA İzolasyon Robotu (iPrep Purelink, Invitrogen), NanoDrop 2000 Spektrofotometre (Thermoscientific), Real Time PCR (Fast Real Time 7500, Applied Biosystems), Plate Santrifüj (Hettich), +4 C⁰ Buzdolabı (Haier), -20 C⁰ Buzdolabı (Haier), Ultra saf su cihazı (Purelab option Q), Vorteks (V.I. Plus Biosan), Pipet Takımı (Denville Scientific).

3.3.Yöntemler

3.3.1.Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol gruplarından EDTA' lı tüplere alınan kan örnekleri DNA izolasyonu yapılana kadar +4C⁰ buzdolabında muhafaza edilmiştir. Örneklerin DNA izolasyonu, iPrep DNA ekstraksiyon robotu (Invitrogen) ile iPrep kandan genomik DNA izolasyon kiti (iPrep gDNA Blood kit) kullanılarak yapılmıştır.

Hasta ve sağlıklı kontrol olgularından periferik venöz kan, 5 cc'lik EDTA'lı tüpe alınmıştır. Kandan DNA izolasyonu için Invitrogen DNA izolasyon kiti (*iPrepTM PureLinkTM gDNA Blood Kit*) kullanılmıştır. Bu sistem her bir örnek için 350µl periferik kan kullanılarak bir çalışmada 13 örnekten DNA izolasyonu yapma kapasitesine sahiptir. Kitin içerisindeki prosedür Invitrogen iPrep İzolasyon Cihazına uygun olarak uygulanmıştır. iPrepTM İzolasyon Cihazı ChargeSwitch[®] Teknolojisine (CST[®]) göre çalışmaktadır(90). Bu sistem, ortamdaki tamponun pH'ı üzerinden değiştirilebilir yüzey yüküne bağlı manyetik boncuk tabanlı bir teknolojidir. Düşük pH durumunda CST boncukları negatif yüklü nükleik asit iskeletine bağlanan bir pozitif yüke sahiptir. Bu nedenle proteinler ve diğer kontaminantlar bağlanamaz ve sıvı yıkama tamponu ile yıkanılır. Nükleik asitleri temizlemek için; boncuk yüzeyinin yükü, pH'ı düşük tuzlu yıkama (elution) tamponu kullanılarak pH 8,5'e yükseltilerek nötralize

edilir. İzole edilmiş nükleik asit hemen yıkama tamponuna geçer ve uygulamalarda kullanılmak üzere hazır hale gelmiş olur. Bu kapalı sistem içerisinde DNA izolasyon işlemi 45 dakika içerisinde gerçekleşmiş ve bu işlem sonunda yaklaşık 150 µl DNA elde edilmiştir. Saflaştırılarak sulandırılmış DNA örnekleri ependorf tüplere alınmış, +4C⁰ buzdolabında muhafaza edilmiştir (90).

3.3.2.DNA Saflık Ölçümü

DNA örnekleri Tris-EDTA çözeltisi ile 1/100 oranında sulandırıldı ve spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında yapılan ölçümlerle DNA'nın saflığı ve konsantrasyonu belirlendi. 50µg/ml (50ng/µl) çift iplikli DNA içeriğinin 260 nm dalga boyunda vermiş olduğu absorbans değerinin 1 optik yoğunluğu (OD) olduğu kabul edilmektedir. Bu temel bilgiden faydalanarak, 260 nm'deki ölçüm değeri aşağıdaki formüle uygulanarak DNA konsantrasyonu hesaplandı.

$$\text{DNA Konsantrasyonu: } OD_{260} \times 50\mu\text{g/ml} \times \text{Sulandırma oranı (100)}$$

DNA örneklerinin saflığı ise OD_{260}/OD_{280} oranı kullanılarak belirlendi. Yeterince iyi saflıkta kabul edilen DNA'nın OD_{260}/OD_{280} değeri 1,7-1,8 arasındadır. Ortamda fenol veya protein mevcutsa bu oran 1,7'den küçük olacaktır. OD_{260}/OD_{280} değeri 2'den büyükse ortamda RNA bulunduğu anlamına gelir. Saf olmayan DNA'lara temizleme işlemi uygulandı.

3.3.3.Eş Zamanlı Pzr Yöntemi İle Genotipleme Çalışması

Genotipleme çalışması Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (EZ-PZR) yöntemiyle 7500 Fast- Real Time PCR (Applied Biosystems) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Genotipleme yapılan gen bölgesi; SRD5A2 geni için rs 523349 (C/G) olup bu bölgelere spesifik primer ve prob setleri olarak "TaqMan SNP Genotyping Assays" kullanılmıştır (91,92).

Eşzamanlı PZR, Amplifikasyon PZR ile aynı temele dayanan (ileri ve geri primerler ile bağlanan gen bölgesinin Taq polimeraz DNA polimeraz enzimi ile sentezlenmesi) fakat ek olarak çoğaltılan bölgeye floresans boya bağlı DNA problemlerinin bağlanması ve problemlerin Taq polimeraz tarafından hidrolizi sonucu açığa çıkan floresans

ışımaların okunması ile genotipleme yapılmasına imkan sağlayan bir sistemdir. Eşzamanlı PZR için kullanılan floresans problarda Yabanıl (Wildtype, WT) allel ve Mutant (M) allel için iki farklı sekans ve iki farklı dalga boyunda boya bulunur ve bu sayede allelik ayırım yapılmaktadır.

3.3.3.1.Eşzamanlı Pzr Protokolü

- a. **Reaksiyon karışımı:**Total reaksiyon volümü kuyucuk başına 20µl olacak şekilde(Tablo 3-1);

Tablo 3.3.3.1-1: EZ-PZR Reaksiyonu Karışımı

KULLANILAN MALZEME	MİKTARI
Master Mix	10 µl
TaqMan Assay	0.5 µl
DNase, RNase İçermeyen su	8.5 µl
Template DNA	1 µl

- b. **Eş zamanlı PZR koşulları:** 95C⁰ ‘ de 10 dakika Bekleme (Hold) aşaması ve her bir döngü için (Tablo: 3-2);

Tablo 3.3.3.1-2: EZ- PZR Protokolü

		40 DÖNGÜ	
	BEKLEME	DENATÜRASYON	BAĞLANMA/UZAMA
SICAKLIK	95°C	95°C	60°C
SÜRE	10 DAKİKA	10 DAKİKA	1 DAKİKA

3.3.4.İstatistiksel Analiz

Genotipleme çalışması ile elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 programı ile Student T Testi, Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri kullanılarak yapılmış ve anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Risk faktörü olarak görülen parametreler Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Genotipler arasındaki ilişki Haploview programı kullanılarak Haplotip Analizi ile incelenmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Bulgular

Tez projemize katılan NOA tanısı almış 75 Hasta ve 43 Sağlıklı Kontrol Grubuna ilişkin Biyokimyasal parametreler, Klinik parametreler ve demografik veriler istatistiksel açıdan değerlendirilerek elde edilen bulgular Tablo 4-1 de verilmiştir.

Tablo4- 1. Nonobstrüktif Azospermi Tanısı Almış Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Demografik Veriler.

Grup	Sağlıklı Kontrol (n=43)	NOA Hasta Grubu (n=75)	p değeri
Yaş (Yıl)	37,04±6,73	34,25±4,69	0,019*
FSH(mIU/mL)	16,87±8,89	18,19±10,41	0,467
LH(mIU/mL)	8,79±2,57	8,64±5,33	0,844
Total Testosteron(ng/mL)	5,79±1,19	4,52±5,28	0,049*
Total Testis hacmi (mL) (sağ ve sol testis hacmi toplam ortalaması)	35,02±3,82	21,51±8,23	0,000*

n=örnek sayısı, $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p < 0,05$). Gruplararası farklılıkları ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

İleri ki-kare (X^2) ve student-t testi analizi ile kontrol ve Nonobstrüktif azospermi hasta gruplarına ait demografik özellikler istatistiksel karşılaştırıldığında; NOA hasta grubunda yaş ortalaması (34,25±4,69) iken, normal sağlıklı hasta grubunda (37,04±6,73) olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. İki grup arasındaki hormon düzeyleri arasında ise; NOA grubuna ait FSH (18,19±10,41) ve LH (8,64±5,33) seviyeleri ile kontrol grubuna ait olan bu FSH (16,87±8,89) ve LH (8,79±2,57) seviyeleri

arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Buna karşın total testosteron düzeyi NOA grubunda ($4,52\pm5,28$) kontrol grubuna oranla ($5,79\pm1,19$) daha düşük olarak gözlenerek istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Total Testis Hacmi ise hasta grubunda ($21,51\pm8,23$) normal sağlıklı hasta grubuna ($35,02\pm3,82$) göre daha düşük olarak gözlemlenip istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$)(Tablo4-1).

Tablo 4-2. Nonobstrüktif Azospermi Tanısı Almış Hasta Grubunda Mikro-TESE işlemi sonrası Demografik Verilere ait değerler.

Grup	NOA Tanısı Almış Hasta Grubu		p değeri
	Mikro-TESE işlem sonrası sperm saptanamayan (n=36)	Mikro-TESE işlem sonrası sperm saptanan (n=39)	
Yaş (Yıl)	34,11±5,42	34,38±3,96	,805
FSH(mIU/mL)	18,99±11,8	17,45±8,97	,531
LH(mIU/mL)	9,25±6,63	8,08±3,76	,357
Total testosteron(ng/mL)	5,20±7,54	3,89±1,07	,310
Total Testis hacmi (mL) (sağ ve sol testis hacmi toplam ortalaması)	20,73±6,53	22,23±9,57	,430

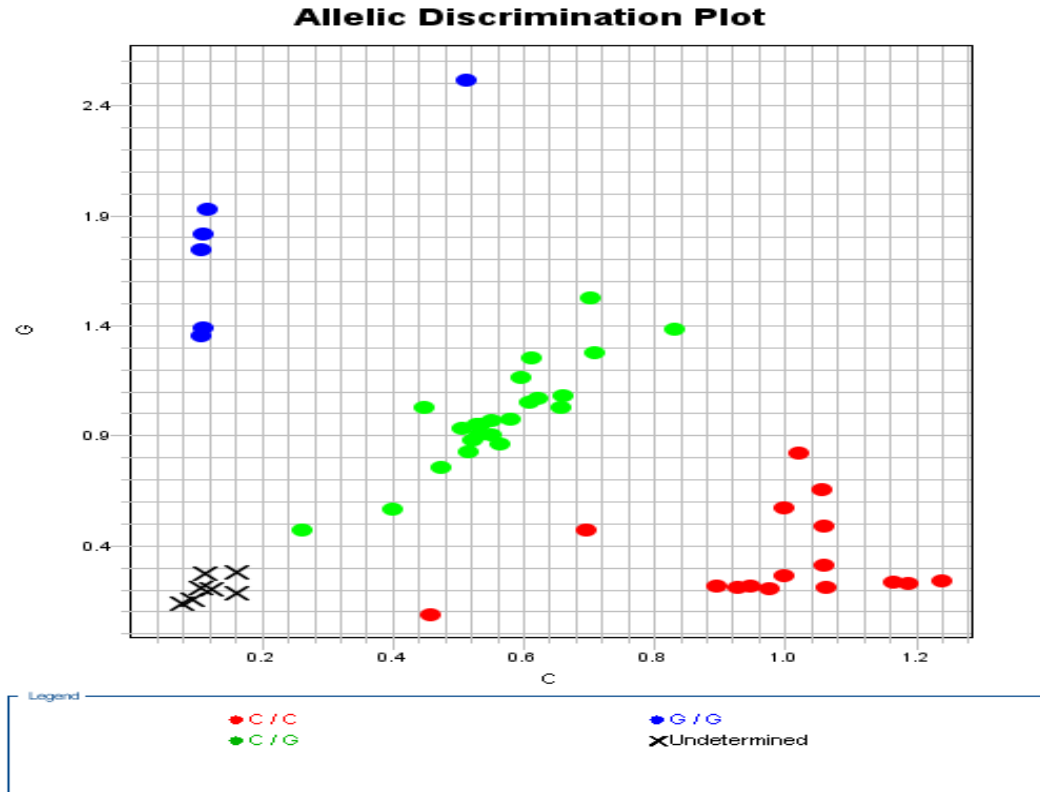
n=örnek sayısı, $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p<0,05$). Gruplararası farklılıklar için ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

Çalışmada kullanılan NOA tanısı almış hasta grubu kendi içerisinde Mikro-TESE işlemi sonrası sperm saptanan ve saptanamayan olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. NOA alt grupları arasındaki demografik özelliklerden olan yaş ortalaması Mikro-TESE sonrası sperm saptanamayan grubunda ($34,11\pm5,42$) iken, Mikro-TESE sonrası sperm saptanangrubta ($34,38\pm3,96$) olarak hesaplanarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık

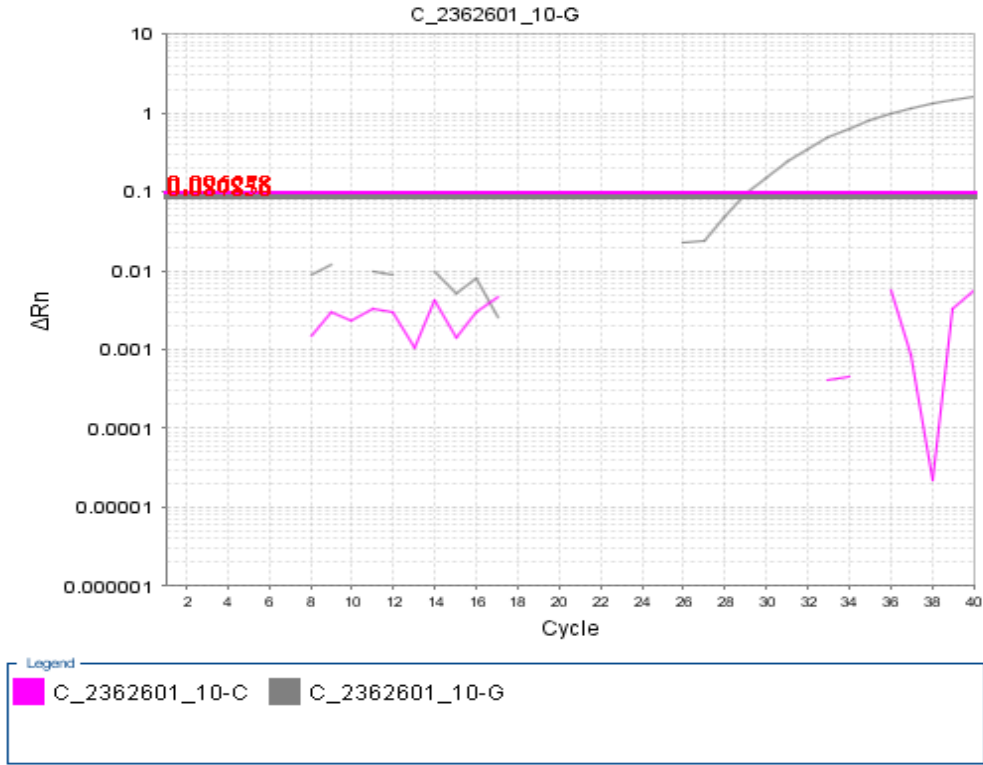
bulunmamıştır ($p=0,805$). İki grup arasındaki hormon düzeyleri arasında ise; Mikro-TESE sonrası sperm saptanamayan grubuna ait FSH ($18,99\pm 11,8$), LH ($9,25\pm 6,63$) ve Total Testosteron ($5,20\pm 7,54$) seviyeleri ile Mikro-TESE sonrası sperm saptanan gruba ait olan FSH ($17,45\pm 8,97$), LH ($8,08\pm 3,76$) ve Total Testosteron ($3,89\pm 1,07$) seviyeleri arasında istatistiksel açıdan bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Total Testis Hacmi ise Mikro-TESE sonrası sperm saptanamayan hasta grubunda ($20,73\pm 6,53$) iken Mikro-TESE sonrası sperm saptanan grupta ($22,23\pm 9,57$) ise bu seviye daha fazla gözlemlenerek istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaşmamıştır ($p>0,05$) (Tablo4-2).

4.2.Eş Zamanlı Pzr Sonuçlarının Değerlendirilmesi

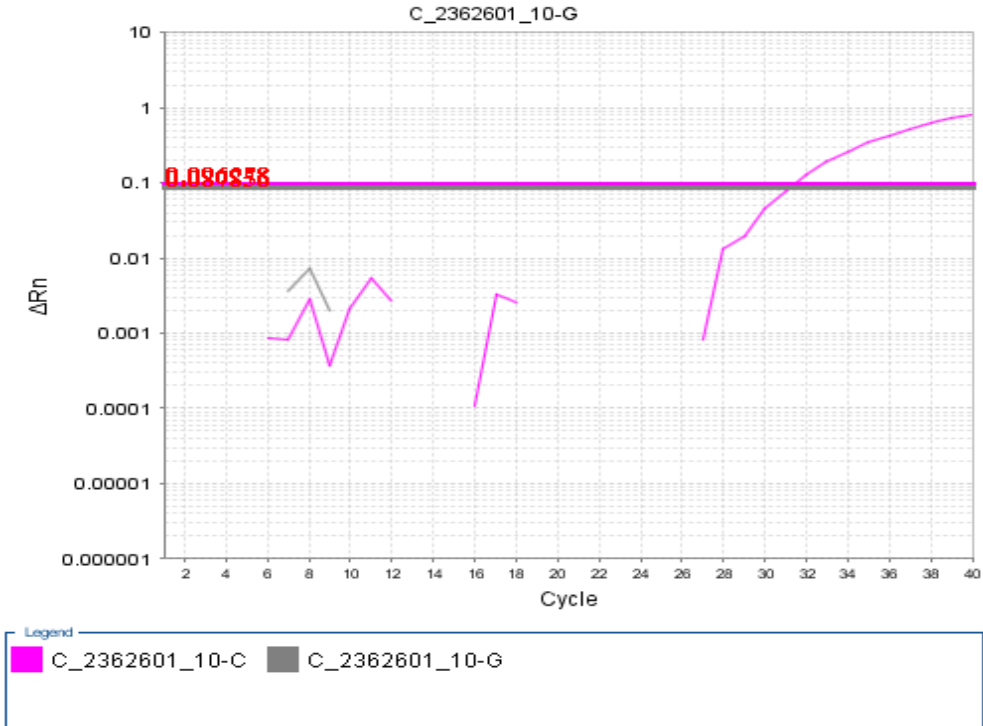
Allelik diskriminasyon, problarda bulunan boyaların yaptığı floresans ışımaların 7500 Fast- Real Time PCR cihazının yazılımı tarafından otomatik olarak okunup yorumlanması şeklinde yapılmıştır. Ancak diskrimine edilemeyen bazı örnekler, ışımaya eğrileri incelenip yorumlanarak allelik ayrımı yapılmıştır (Şekil 4-1). Homozigot Mutant Genotip Işıma grafiği Şekil 4-2 de, Homozigot yabancıl genotip ışımaya grafiği Şekil 4-3 de ve Heterozigot Genotip Işıma Grafiği Şekil 4-4 de gösterilmiştir.



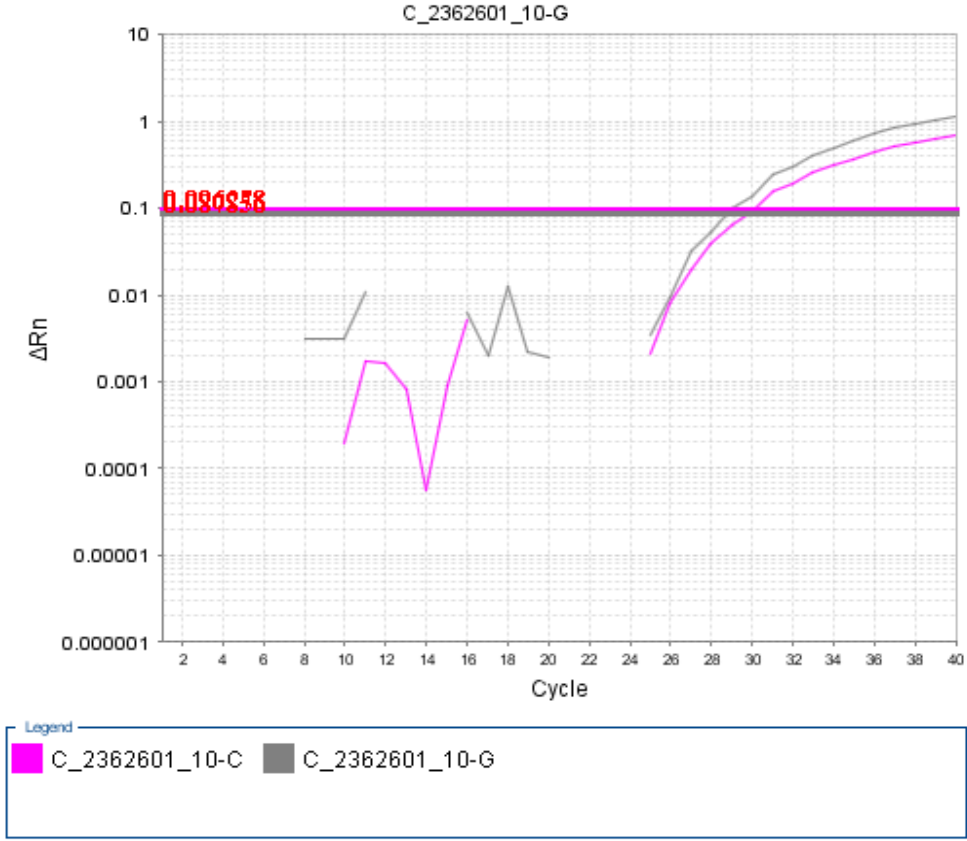
Şekil 4-1 Allelik Diskriminasyon Gösterimi.



Şekil 4-2 Homozigot Mutant Genotip Işıma Grafiği.



Şekil 4-3 Homozigot Yabancıl Genotip Işıma Grafiği.



Şekil 4-4 Heterozigot Genotip Işıma Grafiği.

4.3.Eş Zamanlı Pzr Verilerinin İstatistiksel Açından Değerlendirilmesi

NOA tanısı almış 75 hasta ve Sağlıklı Kontrol olarak kullanılan 43 hasta ile yapılan bu çalışmada SRD5A2 gen polimorfizimi ile NOA Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Bunun yanı sıra, NOA Hasta Grubu kendi içerisinde yapılan karşılaştırma sonucunda SRD5A2 gen polimorfizimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Hasta ve Kontrol gruplarının SRD5A2 geni için allelik frekansları aşağıda verilmiştir (Tablo 4-3 , Tablo 4-4):

Tablo4-3. NOA Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Genotip ve Allel Dağılımları

<i>Genotip</i>	NOA Hasta Grubu (n=75)	Sağlıklı Kontrol (n=43)
CC	40 (53,3%)	16 (37,2%)
CG	32 (42,7%)	21 (48,8%)
GG	3 (4,0%)	6 (14,0%)
<i>Allel</i>	Allel Frekansları	
C	112 (74,6%)	53 (61,6%)
G	38 (25,4%)	33 (38,4%)

Tablo 4-4. NOA Hasta Gruplarına ait Genotip ve Allel Dağılımları

<i>Genotip</i>	Mikro-TESE işlem sonrası sperm saptanamayan (n=36)	Mikro-TESE işlem sonrası sperm saptanan (n=39)
CC	20 (55,6%)	20 (51,3%)
CG	15 (41,7%)	17 (43,6%)
GG	1 (2,8%)	2 (5,1%)
<i>Allel</i>	Allel Frekansları	
C	55 (76,3%)	57 (73,0%)
G	17 (23,6%)	21 (27,0%)

Çalışmaya alınan NOA Hasta grubu ile Sağlıklı Kontrol grubuna ait olan Genotip ve Demografik verilerinin karşılaştırılması yapılarak, Sağlıklı kontrol grubuna ve Hasta grubuna ait genotip ile demografik veriler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4-5, Tablo 4-6)

Tablo 4-5. Kontrol Grubu ile Genotip ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması

	CC (n=16)	CG (n=21)	GG (n=6)
FSH(mIU/mL)	18,4±7,3 (p=0,38)	17,1±10,3 (p=0,87)	11,9±6,06 (p=0,14)
LH(mIU/mL)	8,6±2,7 (p=0,84)	8,6±2,7 (p=0,75)	9,5±1,7 (p=0,47)
Total Testeron(ng/mL)	6,1±1,03 (p=0,15)	5,5±1,3 (p=0,21)	5,7±0,7 (p=0,86)
Total Testis hacmi (mL)	34,9±3,4 (p=0,91)	34,7±4,5 (p=0,66)	26,1±1,4 (p=0,43)

n=genotip sayısı, Tabloda verilen değerler $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma) * koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05). * işaretli değerler Gruplararası farklılıklar için ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir

Tablo 4- 6. NOA Hasta Grubu ile Genotip ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması

	CC (n=40)	CG (n=32)	GG (n=3)
FSH(mIU/mL)	18,7±9,9 (p=0,14)	17,5±11,2 (p=0,63)	18,4±11,2 (p=0,63)
LH(mIU/mL)	8,4±5,08 (p=0,47)	8,9±5,8 (p=0,72)	7,98±3,46 (p=0,72)
Total Testeron(ng/mL)	5,1±7,1 (p=0,86)	3,6±0,8 (p=0,20)	6,06±3,05 (p=0,20)
Total Testis hacmi (mL)	21,4±8,5 (p=0,43)	20,8±7,6 (p=0,98)	29,3±9,2 (p=0,98)

n=genotip sayısı, Tabloda verilen değerler $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma) * koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05). * işaretli değerler Gruplararası farklılıklar için ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir

Çalışmaya alınan NOA grubunu kendi içerisinde gruplandırarak Mikro-TESE işlem sonrası sperm saptanan ve saptanmayan hasta gruplarına ait genotip ile demografik veriler arasında karşılaştırılma yapılarak NOA Mikro-TESE işlemi sonrası

sperm saptanamayan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4-7). Buna karşın olarak Mikro-TESE işlemi sonrası sperm saptanan hasta grubunda kandaki FSH hormon değeri ile CC ve CG genotipine sahip olan hastalarda istatistiksel bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4-8).

Tablo 4- 7. NOA Mikro-TESE işlemi sonrası sperm saptanamayan hasta grubunda ile Genotip ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması

	CC (n=20)	CG (n=15)	GG (n=1)
FSH(mIU/mL)	17,1±10,4 (p=0,19)	22,3±13,1 (p=0,14)	5,56 (p=0,25)
LH(mIU/mL)	9,35±6,58 (p=0,60)	9,46±7,02 (p=0,88)	4,2 (p=0,44)
Total Testeron(ng/mL)	6,31±9,97 (p=0,65)	3,4±0,8 (p=0,24)	9,43 (p=0,57)
Total Testis hacmi (mL)	20,1±6,5 (p=0,79)	21,3±6,8 (p=0,80)	24 (p=0,96)

n=genotip sayısı, Tabloda verilen değerler $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma) * koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p<0,05$). * işaretli değerler Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

Tablo 4-8. NOA Mikro-TESE işlemi sonrası sperm saptanan hasta grubu ile Genotip ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması

	CC (n=20)	CG (n=17)	GG (n=2)
FSH(mIU/mL)	(20,3±9,3) * (p=0,04)	(13,2±7,09) * (p=0,008)	24,8±2,5 (p=0,23)
LH(mIU/mL)	7,6±2,83 (p=0,44)	8,4±4,80 (p=0,63)	9,8±1,5 (p=0,49)
Total Testeron(ng/mL)	3,9±1,2 (p=0,77)	3,78±0,9 (p=0,56)	4,3±1,2 (p=0,52)
Total Testis hacmi (mL)	22,8±10,08 (p=0,70)	20,3±8,5 (p=0,90)	32±11,3 (p=0,25)

n=genotip sayısı, Tabloda verilen değerler $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma) * koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p<0,05$). * işaretli değerler Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Erkekteki hipotalamohipofizer ünite testisin endokrin ve spermatojenik faaliyetlerini düzenleyen gonadotropinlerin salgılanmasından sorumludur. Bu gonadotropin salgısının üzerinde geri beslenme ile kontrol mekanizması mevcuttur. Erkekte gamet ve steroid hormon üretimi puberteden sonra sürekli bir sürece gereksinim duyarlar. Bu gonadotropin salgısının testiküler hormonlar ile siklik pozitif geri beslenme kontrolü yokluğunda da yansıtılmaktadır. Hipotalamus bu sinyallerin hepsini birleştirir ve sonucunda peptid hormon GnRH salgılanması aracılığıyla cevap yayınlanmaktadır. GnRH ön hipofize gelir ve buradan gonadotropik hormonların testiste sperm üretimini düzenlemek üzere sentezlenmesini ve epizodik salgılanmasını uyardığı rapor edilmiştir (16).

Spermatogenez süreci iki hücre sürecidir. Bu süreç, leyding ve sertoli hücrelerinin ilgili gonadotropin reseptörleri aracılığıyla karşılıklı iletişim içinde olmalarına bağlıdır. Sertoli hücreleri hipofizden salgılanan FSH'ya cevap vererek androjen bağlayıcı proteinler (ABPs) salgırlar. Hipofizer LH Leyding interstisyel hücrelerini testosteron üretmeleri için uyarmaktadır. Testosteron seminifer tübüllerde ABP ile kombine edilir ve hipotalamus üzerindeki negatif geri beslenme ile LH salgılanmasını kontrol eder. Sertoli hücreleride bu süreçte hipofizer FSH üzerinde negatif beslenme etkisi olan inhibin üretilmesinden sorumludur. Yapılan çalışmalarda, insanlarda spermatogenezde bozulmanın testisten azalmış inhibin sekresyonu vasıtasıyla, artmış serum FSH seviyeleri ile ilişkili olduklarını bulmuşlardır. Testiste LH Leyding hücreleri üzerine etki ederken, FSH Sertoli hücreleri üzerine etki etmektedir (16,17).

Testisin gonadotropik uyarılmasında, önce pubertenin gelişmesi için gerekli olan, daha sonra da üreme fonksiyonunu ve spermatogenezini başlatmak ve devam ettirmek için gerekli olan hormonların (androjenler) salgılanmasını etki ettiği

gösterilmiştir. Testosteron, testisin ana sekretuar ürünüdür ve yüzdeki kıl gelişimi, vücut yağ/ kas dağılımı ve diğer erkeksi özellikler gibi erkeğe ait seksüel gelişimden sorumludur. Testosteron, periferik dokularda potetnt bir andojen olan dihidrotestosterona yada potent bir estrogen olan estradiole metabolize edilir. Androjen reseptörü (AR), testiste Sertoli hücrelerinde, Leyding ve peritübüler myoid hücrelerde bulunur. AR ablasyonu spermatogenezi inhibe etmektedir. Geri beslenme mekanızmasında testosteron, LH salgılanmasını inhibe ederken; testisteki Sertoli hücrelerinde salgılanan İnhibin, FSH salgılanmasının düzenlenmesinden sorumludur.. Erkekte serum FSH seviyeleri testiküler germinal epitel fonksiyonun bir göstergesi olup serum FSH seviyeleri spermatogenez ile bağlantılıdır. Testosteron seviyeleri Leydig hücre fonksiyonunu göstermektedir. Oligospermi tanısı konulmuş, androjen eksikliği veya endokrin bozukluk belirtisini gösteren erkek bireylerde endokrin değerler bakılması gerekli olup, normal testosteron değerleri 10-35nmol/L arasındadır. Bunun yanı sıra FSH ve LH normal serum seviyeleri ise 10IU/L'nin altında olduğu rapor edilmiştir. Normal T, FSH ve LH değerleri ile birlikte görülen azospermi mekanik obstrüksiyon belirtisini göstermektedir. Bunun yanı sıra artmış FSH germinal hücre yetersizliğini, artmış FSH ve LH azalmış T ise primer testiküler yetmezliğini, düşük FSH, LH ve T hipotalamik veya hipofizer yetersizliği gösterildiği rapor edildiği gözlemlenmiştir. Obstrüktif azospermisi olan hastalarda genellikle normal sınırlarda FSH ve testosteron düzeyleri bulunarak, NOA hormonal analizinde ise FSH yüksek, Testosteron, estradiol normal yada düşüktür (17, 67,68).

İnfertilite, Son 1 yıllık zaman dilimi içerisinde herhangi bir gebelikten korunma yöntemi kullanmaksızın cinsel birleşme olduğu halde spontan olarak gebelik olmaması durumu olarak tanımlanmıştır (37). Sağlıklı bir çiftte kadının gebelik olasılığı 1 ay içinde %25, 6 ay içinde %75, 1 yıl içinde ise %90 olduğu belirtilmiştir (38). Dünya genelindeinfertilite çiftlerin yaklaşık %10'unu etkileyen önemli bir sağlık sorunu olarak günümüzde bilinmektedir (69, 70). İnfertilite sebebi kadın, erkek veya karma kökenli olmasının yanında erkek faktör tek başına 1/3 oranında infertiliteye neden olabilmektedir (41). Erkek infertilite tanısı konulmasında semen analizi altın standart rol oynamaktadır (44). Semen analizindeki problemler genellikle sperm konsantrasyonu, morfolojisi, hareketliliği ve canlılığı ile bağlantılıdır. Bundan ayrı, erkek infertilite nedenleri hormonal dengesizlikten fiziksel sorunlara, yaşam tarzı ve psikolojik

sorunlara kadar çeşitlilik göstermektedir (71). Azospermi erkeklerde menide hiç sperm görülmemesi olarak tanımlanmaktadır. NOA erkek infertilitesine neden olan en ağır nedenlerinin arasında bulunmaktadır. NOA %1 oranında erkek popülasyonunu ve % 10-15 is infertil erkekleri etkilemektedir (49,72,73).

Bu çalışmada Tip 2 5 alfa redüktaz gen polimorfizmi ile NOA arasındaki ilişki ve polimorfizimin Türk toplumundaki dağılımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu hedefimiz doğrultusunda çalışmaya çalışma gruplarına ait olan demografik veriler eklenerek gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada öncelikle hasta ve kontrol grubuna ait tüm demografik verileri karşılaştırılarak grupların özellikleri gösterilmiştir. Yapılan analizler sonucunda sağlıklı kontrol grubunda ait yaş ortalaması (37,04±6,73) ile çalışma kriterlerine uygun NOA hasta grubunda ait yaş ortalaması (34,25±4,69) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p=0,019). Eskenazi ve arkadaşları (2003) yılında yapmış oldukları çalışmada sağlıklı erkeklerde artan yaş ile sperm sayısı ve değerlerinde azalma olduğunu göstermişlerdir (87). Bundan ayrı olarak, Harris ve arkadaşları (2014) yapmış oldukları çalışmalar sonucunda yaş faktörünün infertilite üzerine etkisinin olduğunu belirterek artan yaş ile erkek infertilitesinde de arttığını belirtmiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmaya dahil olan hasta grubuna ait kişilerin yaş ortalamasının sağlıklı fertil grubuna göre daha genç olduğu bulunmuştur (74). Bunun sebebi yapılan çalışmada türk toplumuna ait kişilerin infertiliteyi etkileyen nedenlerin başında gelen hormonal dengesizlikler, fiziksel, psikolojik ve/veya davranış sorunları, çevresel yaşam biçimi gibi faktörler yanında (66) erken yaş dönemlerinde etkileyerek infertiliteye neden olabileceği görüşü kuvvet kazanmaktadır.

Nonobstrüktif azospermi tanısı almış erkek bireylerde kandaki hormonal değerlendirme de yükselmiş serum FSH, normal veya normale yakın testosteron ve östradiol seviyesi gözlenmektedir. Fakat pek çok NOA tanısı almış erkek anormal testosteron ve östradiol seviyesine sahiptir (75). Çalışmamızda yapılan hasta ve kontrol grubuna ait tüm demografik veriler içerisinde serum FSH seviyesi NOA grubunda (18,19±10,41 mIU/mL) sağlıklı kontrol (16,87±8,89 mIU/mL) bireylere göre artmış bir seviye göstermiş olmasına rağmen istatistiksel olarak (p= 0,467) (Tablo 4-1) bir fark bulunmamıştır. Pezzella ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada (2014) WHO

değerlerine göre normal sperm parametrelerine sahip olan kişiler (4.5 mIU/mL) ile NOA tanısı almış hasta gruplarındaki (16,3 mIU/mL) serum FSH seviyelerini analizleri sonucu istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır (P=0.0001) (76).Pezzella ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında artmış serum FSH seviyesi ile abnormal spermatogenez arasında bağlantı olabileceğini vurgulamışlardır. Bunlara ek olarak, Bergmann ve arkadaşları (1994) ile vonEckardstein ve arkadaşları (1999) yaptıkları çalışmalarla bu olguyu destekledikleri rapor etmişlerdir (77,78).

Sağlıklı erkeklerde serum LH seviyesi 1.8-8.6mIU/mL arasında değişkenlik göstermektedir. Çalışmamıza dahil olan NOA ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki serum LH seviyeleri; sağlıklı kontrol grubunda (8,79±2,57mIU/mL) iken NOA hasta grubumuzda (8,64±5,33mIU/mL) olarak hesaplanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamamış olup (p=0,844) (Tablo 4-1) bulunan değerler sağlıklı erkek serum LH seviyesi değerleri içerisinde ve/veya yakındır.

Nonobstrüktif azospermilerde genel olarak total testosteron seviyelerinde normal veya normalin altında değerler saptanmaktadır. Bu konuda yapılmış bir diğer çalışma Pezzella ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olup (2014) çalışmada WHO değerlerine göre normal sperm parametrelerine sahip olan kişilerde ve NOA hasta grubundaki serum testosteron (ng/dL) seviyeleri arasında istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir (76). Ancak bizim yaptığımız çalışmada NOA grubuna ait olan total testosteron seviyesi (4,52±5,28ng/mL) ile sağlıklı kontrol grubuna ait olan total testosteron arasında (5,79±1,19 ng/mL) anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0.049) (Tablo 4-1). Düşük olarak gözlemlenen serum testosteron düzeyleri ise birincil hipogonadizme bağlı olabileceği gibi testiküler fonksiyon bozukluğuna da bağlı olabileceği belirtilmiştir (68).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada NOA hasta grubuna ait total testis hacmi (sağ ve sol testis toplamı) (21,51±8,23) sağlıklı kontrol grubuna göre (35,02±3,82) daha küçük olduğu gösterilmiş olup, yapılan analizler sonrasında anlamlı olarak farklılık saptanmıştır (p=0.000) (Tablo 4-1). Pezzella ve arkadaşları (2014) elde etmiş olduğumuz verileri destekleyen sonuçlar elde etmişlerdir. Normal sperm

parametrelerine ait grupta testis hacmini NOA hasta grubuna göre daha büyük bularak istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunduğunu göstermişlerdir (P=0.0001).

Çalışmamızın NOA hasta grubu kendi içerisinde iki alt gruba Mikro-TESE işlemi sonrası sperm saptanan ve sperm saptanmayan olarak ayrılmıştır. İki alt gruplara ait olan demografik veriler hesaplanarak iki alt grup arasındaki Yaş, serum FSH (mIU/mL), serum LH (mIU/mL) ve Total testosteron (ng/mL) seviyeleri arasında istatistiksel açıdan fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Buna karşın total testis hacmi Mikro-TESE işlemi sonrası sperm saptanan ($22,23\pm 9,57$) grupta sperm saptanmayan ($20,73\pm 6,53$) gruba göre artma gözlenerek yapılan analizler sonrasında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşılmamıştır ($p=0,430$) (Tablo 4-2). Bu konuda yapılmış bir diğer benzer çalışma Franco ve arkadaşları (2016) tarafından gerçekleştirilmiş olup Mikro-Tese sonrası sperm saptanan grupta yaş ortalaması $34,2\pm 7.16$, ortalama serum FSH seviyesi 25.9 ± 15.10 ve serum LH seviyesi 12.5 ± 9.40 olarak hesaplanarak; Mikro-TESE sonrası sperm saptanmayan grupta ise yaş ortalaması 35.9 ± 3.94 , ortalama serum FSH, LH seviyeleri sırası ile 25.7 ± 11.60 , 9.7 ± 4.88 olarak verilmiştir. Bu veriler doğrultusunda gruplar arasında statiksel olarak farklılık gözlemlenmediğini vurgulamışlardır ($p>0.05$) (88). Pezzella ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan çalışmada verilen veriler ışığında iki alt grup arasında serum FSH ve total testosteron seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark bulamamışlardır ($p>0.05$). Bundan ayrı mikro-TESE sonrası sperm saptanan grupta total testis hacminin sperm saptanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık elde etmişlerdir ($p=0.0037$). Vermiş oldukları veriler doğrultusunda Mikro-TESE sonrası sperm saptanan grupta testis hacmi sperm saptanmayan gruba göre daha büyük olarak hesaplanır iken, bu veriler bizim yaptığımız çalışmamızla benzerlik gösterip çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. Pezzella ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmayı NOA hasta grubunda l hem testis total volümü hemde caput epididim çapının diğer gruplara göre az olduğunu belirterek caput epididim çapı ile spermatogenez arasında bağlantı çıkmadığını fakat total testis volümü ile bağlantılı olduğunu belirtmiştir (76)

SRD5A2 genotip frekansı sağlıklı kontrol ve NOA tanısı almış hasta olguları ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Peters ve arkadaşları (2010) yapmış oldukları çalışmada Estonya erkeklerinin dahil

oldukları populyasyonda SRD5A2 geni polimorfizimi ve semen parametreleri arasındaki analizleri araştırıp incelemişlerdir (79). Yapmış oldukları çalışmada 5 adet tek nükleotit polimorfizm genotip (SNPs 1–5) sıklığını araştırmışlardır. Bu çalışmaya 132 azoospermi veya oligospermi tanısı almış ve 211 normal sperm değerlerine sahip olan erkekleri dahil etmişlerdir. Araştırmış oldukları 5 adet tek nükleotid polimorfizimlerini arasında çalışmamızda kullanılan C/G tek nükleotid değişimi de bulunmakta olup, çalışılan genotipler ile erkek infertilitesinin oluşumu arasında bir ilişki bulamamışlardır. Yapılan çalışmanın sonuçlarında SRD5A2 gen polimorfizimini incelendiğinde Estonya erkeklerinde sperm parametreleri üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını vurgulamışlardır. Peters ve arkadaşlarının (2010) yapmış olduğu bu araştırma bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir (79).

Zhao ve arkadaşları (2012) SRD5A2 geninin polimorfizimi ve sperm kalitesi ile ilişkisini idiopatik infertil grupta değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmada SRD5A2 genine ait beş nükleotid değişimi çalışılmıştır (80). Çalışılan polimorfizimler içerisinde çalışmamızda sağlıklı fertil erkekler ve NOA tanısı almış bireylerde araştırılmış C/G tek nükleotid değişimi de bulunmaktadır. Çalışmada verilen bulgular doğrultusunda G/A ve G/C tek nükleotid değişimlerin sperm miktarını ve hareketliliğini azalttığı yönündedir. Buna karşın C/G nükleotid değişiminin sperm kalitesi ile ilgili bir bağ olmadığını vurgulamışlardır (80).

Suzuki ve arkadaşlarının (2002) yapmış oldukları çalışmada SRD5A2 gen mutasyonunun kriptorşidizm veya idiopatik azoospermi hastalarında meydana gelmesini değerlendirmiştir (81). Çalışmaya izole kriptorşidizm (n=48), idiopatik azoospermi (n=33) ve kontrol grubu olarak ise sağlıklı fertil erkek (n=51) dahil ederek değerlendirmişlerdir. Çalışmada SRD5A2 geni için 1-5 eksonlarını ve komşu intronlarını analiz etmişlerdir. Beş ekson taranması içerisinde hasta ve kontrol grupları olmak üzere herhangi bir mutasyona rastlamamışlardır. Sonuç olarak SRD5A2 gen anomalileri kriptorşidizm veya idiopatik azospermi gelişiminde önemli bir faktör teşkil etmediğini belirtmişlerdir.

Son yıllarda yapılan, Xiao-Jin He ve arkadaşlarının (2014) Çin popülasyonunda yapmış oldukları çalışmada, çalışmamıza dahil olan hasta gruplarına benzer Non

obstrütif azoospermi hasta grubu ve sağlıklı fertil erkekler gruplarını dahil ederek, çalışmamızda kullandığımız SRD5A2 geninden farklı olarak CREM, ACT, KIF17b ve SPAG8 genlerindeki 17 adet tek nükleotid değişimin polimorfizimlerini analiz etmişlerdir (70). Analiz etmiş oldukları genler içerisinde çin popülasyonunda CREM genindeki polimorfizimin NOA ile ilişkili olduğunu ve az düzeyde CREM gen ekspresyonunun spermatogenez maturasyon arestinde gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu verilerden ayrı olarak yapmış oldukları sağlıklı fertil ve NOA grubuna ait her iki testis hacimlerinde istatistiksel olarak farklılık elde ederek NOA grubuna ait olan testis hacimlerinde azalma gözlenmiştir ($P=0.001$). Bu bulgular bizim çalışmamızdaki veriler ile benzerlik göstermektedir.

Zou ve arkadaşları (2014) Çin Han popülasyonunda PRMT6, PEX10, SOX5 gen polimorfizimlerinin NOA ile ilişkisi olup olmadığı konusunda araştırma yaparak her bir gen bölgesinden birer adet toplamda üç adet tek nükleotid değişiminin analiz sonuçlarını çalışmaya katılan 550 NOA tanısı almış hasta grubunda ve 555 normal kontroller arasında değerlendirmişlerdir (83). Yapılan derlendirmeler sonrasında sadece SOX5 genine ait polimorfizimin NOA ile arasında ilişki olduğunu belirterek infertilite tedaisine gelen erkeklerin bu gen taranmasının NOA riskinin olup olmadığını belirlemede katkı olabileceğini belirmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda NOA ile tek nükleotid polimorfizimlerinin ilişkilendirilmesi araştırmaları artmakta olup Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada spermatogenez geni olarak bilinen USF1, GTF2A1L ve OR2W3 gen polimorfizimlerinin NOA ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada Çin han popülasyonuna ait 361 tane NOA tanısı almış hasta ve 368 tane sağlıklı kontrol ile USF1, GTF2A1L ve OR2W3 genlerine ait olan dokuz tane tek nükleotid değişimine bakılmıştır. Bu çalışmada USF1 genine ait olan polimorfiziminde NOA riskin arttığı gözlenmiştir. Budan ayrı hastalara ait olan serum FSH seviyeleri ile OR2W3 ve GTF2A1L genotipleri arasında bağlantı olduğu bulmuşlardır. Sonuç olarak ise USF1 de meydana gelen değişiklik erkek infertilitesine yeni bir bakış sağladığını vurgulamışlardır (82).

MTHFR genine ait olan C677T alleli male infertilitesine neden olabilecek risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Chellat ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada (2012) C677T tek nükleotid polimorfizminin nonobstrüktif azospermi veya şiddetli oligoastenoteratozoospermi tanısı almış olan Cezayir erkek popülasyonunda araştırılmıştır. Çalışmaya 46 tane NOA hastası veya 28 şiddetli oligoastenoteratozoospermi ve 84 adet fertil sağlıklı erkek ile yapılmış olup, analiler sonrasında C677T MTHFR polimorfiziminin Cezayirli erkek popülasyonunda infertiliteye neden olabilme riskinin olmadığını urgulamışlardır (84).

SRD5A2 polimorfizimleri ile yapılan çalışmalar genellikle erkek cinsel fonksiyonları üzerine ve prostat kanseri ile olan ilişkileri konusunda araştırmalar yapılmış ve veriler verilmiştir (33,85,86). Literatürde, Türk popülasyonuna ait non-obstrüktif azospermi tanısı almış hasta popülasyonunda SRD5A2 gen polimorfizimi ile ilgili yapılan bir çalışma bulunamamış olup, çalışmamız bu yönüyle orijinalliğini korumaktadır.

SONUÇ OLARAK DİYEBİLİRİZ Kİ;

Non-obstrüktif azospermi tanısı almış hastalarda SRD5A2 gen polimorfiziminin ilk defa birlikte incelendiği çalışmada, SRD5A2 (C/G tek nükleotid değişimi) gen polimorfizimi ve allellerin birlikte görülme düzenleri ile NOA tanısı almış hasta grubu ile sağlıklı fertil bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Bununla beraber yapılan istatistik çalışmada hasta ve kontrol gruplarında demografik parametrelerde NOA tanısı almış hasta grubunda total Testosteron ve total testis hacminde anlamlı olarak fark görülmüştür. Bu değerler NOA tanısı almış grupta kontrol grubuna göre düşük olduğu belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik parametrelerde genotipe bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Fakat NOA tanısı almış hasta alt gruplarından Mikro-TESE sonrası sperm saptanan grupta serum FSH seviyesi ile Homozigot Yabanıl (CC) ve heterozigot (CG) genotipine sahip olan hastalarda istatistiksel bir farklılık gözlenmiştir. Her ne kadar polimorfizim TESE’de sperm saptanmasını öngörmese de mevcut polimorfizimin erkek hormon parametreleri üzerine etkisi olabileceği düşünülmektedir.

SRD5A2 gen polimorfizimin NOA tanısı almış olgular ile arasında doğrudan bir ilişkisi bulunmamakla beraber, polimorfizimin Türk toplumunda herhangi bir risk taşımamaktadır. İleriki çalışmalarda daha fazla, farklı gen varyasyonları ile daha geniş örneklerle yapılacak çalışmalarda daha sağlıklı sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1) Lunenfeld B., Steirteghem A.Van. Infertility in the third millennium: implications for the individual, family and society: Condensed Meeting Report from the Bertarelli Foundation's Second Global Conference, *Human Reproduction update*, 2004;vol.10, and no 4 pp.317-326
- 2) NICE. Clinical Guideline: Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. 2013; *RCOP publishers*, London, UK.
- 3) Goossens E and Tournaye H. Male fertility preservation, where are we in 2014?. 2014; *Annals of Endocrinology*, 75;115-117
- 4) Oehninger S and Kruger T. *Male Infertility: Diagnosis and Treatment*. 2007; S:117-134
- 5) Giwercman A., Richthoff J, Hjöllund H, Bonde JP, Jepson K, Frohm B, and Marcello Spano. Correlation between sperm motility and sperm chromatin structure assay parameters. *Fertility and Sterility*. 2003; Vol. 80, No. 6
- 6) Collins JA, Barnhart KT and Schlegel PN. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization?, *Fertility and Sterility*. 2007; vol. 89, no. 4
- 7) Hamada AJ, Esteves SJ, Agarwal A. A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia. *CLINICS*. 2013; 68(S1):39-60
- 8) Popal W, Nagy ZP. Laboratory processing and intracytoplasmic sperm injection using epididymal and testicular spermatozoa: what can be done to improve outcomes?. *CLINICS*. 2013; 68(S1):125-130

- 9) Elzanaty S. Non-obstructive azoospermia and clinical varicocele: therapeutic options. *Int Urol Nephrol* . 2013;45:669–674
- 10) Wosnitzer M, Goldstein M, Hardy MP .Review of Azoospermia. *Spermatogenesis*. 2014;4, e28218
- 11) Dada R, Thilagavathi J, Venkatesh S,. Esteves SC and Agarwal A. *Genetic, Testing in Male Infertility The, Open Reproductive Science Journal*.2011; 3, 42-56
- 12) Matsubara K, Iwamoto H, Yoshida A, and Ogata T. Semen analysis and successful paternity by intracytoplasmic sperm injection in a man with steroid 5 α -reductase-2 deficiency. *Fertil Steril*. 2010;94:2770
- 13) Suzuki Y, Sasagawa I, Itoh K, Ashida J, and Ogata T. 5 alpha-reductase type 2 genes in Japanese males do not appear to be associated with cryptorchidism. *Fertility and Sterility*. 2002;vol. 78, no. 2
- 14) Cheon CK. Practical approach to steroid 5alpha-reductase type 2 deficiency. *Eur J Pediatr*. 2011;170:1–8
- 15) Eunice E, Philibert P , Kulshreshtha B , Audran F , Paris F , Khurana ML , Praveen E. Pulikkanath, Kiran Kucheria, Charles Sultan, Ariachery C. Ammini. Molecular diagnosis of 5 α -reductase-2 gene mutation in two Indian families with male pseudohermaphroditism. *Asian J Androl*. 2008; 10 (5): 815–818
- 16) Johnson MH . *Essential Reproduction*. 2007;6th edition, S 19-37
- 17) Elder K and Dale B. *In-Vitro Fertilization*. 2011;3rd edition, S 82-93
- 18) Matzuk MM and Lamb DJ. The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat Med*. 2008;November ; 14(11): 1197–1213
- 19) Jenardhanan P, Panneerselvam M, Mathur PP .effect of environmental contaminants on spermatogenesis.*Seminars in Cell & Developmental Biology*.2016
- 20) Felici MD .Origin, Migration, and Proliferation of Human Primordial Germ Cells. *Oogenesis*.2013; p 19-37
- 21) Holt JE ,Stanger S J , Nixon B ,McLaughlin EA .Non-coding RNA in Spermatogenesis and Epididymal Maturation, Non-coding RNA and the Reproductive System.*Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;p 95-116
- 22) Griswold MD.Spermatogenesis: The Commitment To Meiosis. *Physiol Rev*. 2015;96: 1–17

- 23) Yadav RP and Kotaja N. Small RNAs in spermatogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;Jan 25;382(1):498-508
- 24) Dohle GR, Elzanaty S and Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian Journal of Andrology.* 2012;14, 88–93
- 25) McLachlan RI, Meyts ERJ, Hansen CEH, Kretser DM and Skakkebaek NE . Histological evaluation of the human testis—approaches to optimizing the clinical value of the assessment: Mini Review. *Human Reproduction.* 2007;Vol.22, No.1 pp. 2–16,
- 26) Baynes JW and Dominiczak MH. *Medical BioChemistry*, Chapter 39- Biochemical Endocrinology. 4th edition .2014;s:528-520
- 27) Zhao D, Wu W, Xu B, Niu C, Cui H, Zhang Y, Wang A And Wang X. Variants in the SRD5A2 gene are associated with quality of semen. *Molecular Medicine Reports.* 2007;6: 639-644
- 28) Aschim EL, Oldenburg J, Kristiansen W, Giwercman A, Witczak O, Fossa SD, and Haugen TB. Genetic Variation Associated With The Effect Of Testicular Cancer Treatment On Gonadal Hormones. *Human Reproduction.* 2014;Vol.29, No.12 pp. 2844–2851
- 29) Russell DW and Wilson JD. Steroid 5 α -Reductase: Two Genes/Two Enzymes. *Annu. Rev. Biochem.* 1994; 63:25
- 30) Ko JM, Cheon CK, Kim GH, Hoon Kim S, Kim KS, Han-Wook Yoo. Clinical Characterization and Analysis of the SRD5A2 Gene in Six Korean Patients with 5 - Reductase Type 2 Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:41–48
- 31) Wilson JD, Griffin JE, And. Russell DW. Steroid 5 α -Reductase 2 Deficiency. *Endocrine Reviews.* 1993;Vol. 14, No. 5
- 32) Shiota M, Fujimoto N, Yokomizo A, Takeuchi A, Itsumi M, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiumi T, Naito S. SRD5A gene polymorphism in Japanese men predicts prognosis of metastatic prostate cancer with androgen-deprivation therapy, *Eur J Cancer.* 2015
- 33) Li J, Coates RJ, Gwinn M, and Khoury MJ. Steroid 5-a-Reductase Type 2 (SRD5a2) Gene Polymorphisms and Risk of Prostate Cancer: A HuGE Review. *Am J Epidemiol.* 2009;171:1–13

- 34) Mendonca BB, Batista RL, Domenice S, Costa EM, Arnhold IJ, Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 α -reductase 2 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016; May 22. pii: S0960-0760(16)30150-9
- 35) Azzouni F, Godoy A, Li Y, and Mohler J. The 5 α -Reductase Isozyme Family: A Review of Basic Biology and Their Role in Human Diseases. *Advances in Urology* 2011; Volume 2012, Article ID 530121
- 36) Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, Bouchard P, Fenichel P, Maryse Cartigny, Catherine Pienkowski, Michel Polak, Nicos Skordis, Inas Mazen, Gonul Ocal, Merih Berberoglu, Rachel Reynaud, Clarisse Baumann, Sylvie Cabrol, Dominique Simon, Kabangu Kayemba-Kay's, Marc De Kerdanet, Francois Kurtz, Bruno Leheup, Claudine Heinrichs, Sylvie Tenoutasse, Guy Van Vliet, Annette Grutters, Marumudi Eunice, Ariachery C. Ammini, Mona Hafez, Ze'ev Hochberg, Sylvia Einaudi, Horia Al Mawlawi, Cristóbal J. del Valle Núñez, Nadege Servant, Serge Lumbroso, Françoise Paris, and Charles Sultan. Phenotypical, Biological, and Molecular Heterogeneity of 5-Reductase Deficiency: An Extensive International Experience of 55 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; February, 96(2):296–307
- 37) Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. 2009
- 38) Miller A.B.J., Boyden JW, Frey K.A. *American Academy of Family Physicians.* 2007; 75:849-56, 857-8.
- 39) Yee WW, Thomas Chris M.G., Merkus Johannes M.W.M., Zielhuis Gerhard A., Steegers-Theunissen R.P.M. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertility and Sterility*, 2000; vol.73, no. 3
- 40) Campana A., Agostini A.de, Bischof P., Tawfik E. and Mastrorilli A. Evaluation of infertility. *Human Reproduction Update.* 1995; Vol 1, No. 6 pp. 586-606
- 41) Male Infertility Best Practice Committee Report, 2006a, 2006b
- 42) World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 2010

- 43) Lewis S.E. M .Is sperm evaluation useful in predicting human fertility, *Society for Reproduction and Fertility*. 2007;134 31–40
- 44) McLachlan RI, Baker HW, Clarke GN, Harrison KL, Matson PL, Holden CA, de Kretser DM. Semen analysis: its place in modern reproductive medical practice. *Pathology*. 2003;35(1):25-33.
- 45) Poongothai, J., Gopenath, T.S. and Manonayaki, S.Genetics of human male infertility. *Singapore Med. J*. 2009;50, 336–347
- 46) Glina S, Vieira M. Prognostic factors for sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):121-124
- 47) Garcia-Velasco J ve Banker M.Infertility Management Series: Practical Management of Male Infertility.2015
- 48) Deruyver Y, Vanderschueren D and Van der Aa F .Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review.*Andrology*.2013; 2, 20–24
- 49) Esteves SC.Novel concepts in male factor infertility: clinical and laboratory perspectives.*J Assist Reprod Genet*.2016;doi 10.1007/s10815-016-0763-8
- 50) Esteves SC, Agarwal A. Novel Concepts in Male Infertility. *International Braz J Urol*.2011; Vol. 37 (1): 5-15
- 51) Stuppia L, Franzago M , Ballerini P , Gatta V and Antonucci I. Epigenetics and male reproduction: the consequences of paternal lifestyle on fertility, embryo development, and children lifetime health. *Clinical Epigenetics*.2015;7:120
- 52) The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement.2010
- 53) Kotan Ld, Hutchins Bi, Ozkan Y, Demirel F, Stoner H, Cheng Pj, Esen I, Gurbuz F, Bicakci Yk, Mengen E, Yuksel B, Wray S, Topaloglu Ak. Mutations In Fezf1 Cause Kallmann Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2014 Sep 4;95(3):326-31.
- 54) Krausz C, Chianese C.Genetic testing and counselling for male infertility.*Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*.2014; Jun;21(3):244-50
- 55) Choi WS, Kim SW.Current Issues in Varicocele Management: a Review.*World J Mens Health*. 2013;Vol. 31, No. 1.
- 56) Krausz C, Escamilla AR, Chianese C Genetics of male infertility: from research to clinic.*Reproduction*. 2015; Nov;150(5):R159-74

- 57) Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* .1998; 70(3): p. 397-411
- 58) Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*.2005; 20(2): p. 437-42
- 59) Dul EC, Groen H, van Ravenswaaij-Arts CM, Dijkhuizen T, van Echten-Arends J, Land JA. The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups of infertile men. *Hum Reprod*. 2012; 27(1): p. 36-43
- 60) Ohlander SJ, Lindgren MC, Lipshultz LI. Testosterone and Male Infertility. *Urol Clin North Am*. May 2016;43(2):195-202
- 61) Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, Michiels A, Van Landuyt L, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update*.2003; 9(4): p. 319-30.
- 62) Harton GL and Tempest HG. Chromosomal disorders and male infertility. *Asian Journal of Andrology*.2012;14, 32–39
- 63) Dong YY, Du R-C, Jiang Y-T, Wu J, L-L Li And R-Z Liu Impact of Chromosomal Translocations on Male Infertility, Semen Quality, Testicular Volume and Reproductive Hormone Levels. *The Journal of International Medical Research*. 2012; 40: 2274 – 2283
- 64) Kaiser-Rogers K, & Rao K. Structural chromosome rearrangements. In *The Principles of Clinical Cytogenetics*. 2005;(pp. 165-206). Humana Press Inc
- 65) Zhang YS , Li LL , Xue LT, Zhang H, Zhu YY , Rui-Zhi Liu. Complete AZFb deletion of Y chromosome in an infertile male with severe oligoasthenozoospermia: case report and literature review. *Urology*. 2016; Jul 26. pii: S0090-4295(16)30444-7
- 66) Esteves SC, Agarwal A. Novel Concepts in Male Infertility. *International Braz J Urol*. 2011;Vol. 37 (1): 5-15
- 67) Jurić-Lekić G, Himelreich M, Lekić M, Grbeša D, and Bulić-Jakuš F. Early Development of the Human Testis. *Atlas on the Human Testis*.2013; p 37-55
- 68) Campbell Walsh Urology .Tenth edition 2012;Volume 2, Chapter 21;616-647
- 69) Cocuzza M and Agarwal A .Nonsurgical treatment of male infertility: *Specific and empiric therapy Biologics*.2007;Targets & Therapy 1(3) 259–269

- 70) He XJ, Song B, Du WD, Cao YX, Zhang Y, Ruan J, Tian H, Zhou FS, Xian-Bo Zuo, Huan Wu, Xing Zha, Xu-Shi Xie, Zhao-Lian Wei, and Ping Zhou, CREM Variants rs4934540 and rs2295415 Conferred Susceptibility to Nonobstructive Azoospermia Risk in the Chinese Population. *Biology Of Reproduction*.2014 ;91(2):52, 1–6
- 71) Chianese C, Gunning AC, Giachini C, DaguinF , Balercia G, Elisabet Ars,Deborah Lo Giacco, Eduard Ruiz-Castan, Gianni Forti1, Krausz C. X Chromosome-Linked CNVs in Male Infertility: Discovery of Overall Duplication Load and Recurrent, Patient Specific Gains with Potential Clinical Relevance. *PLoS One*. 2014; Jun 10;9(6):e97746
- 72) Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2015;17:459–70
- 73) Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):15–26.
- 74) Isiah D. Harris, MD, Carolyn Fronczak, Lauren Roth, MD, Randall B. Meacham Fertility and the Aging Male. *Reviews In Urology* .2011; VOL. 13 NO. 4 2011
- 75) Pavlovich CP, King P, Goldstem M And Schlegel PN. Evidence Of A Treatable Endocrinopathy In Infertile Men. *The Journal Of Urology* 2001;Vol. 165, 837–841,
- 76) Pezzella A, Barbonetti A, Andrea SD , Necozone S, Micillo A, A.DiGregorio, Francavilla F,and Francavilla S.Ultrasonographic caputep ididymis diameter is reduced in non-obstructive azoospermia compared with normozoospermia but is not predictive for successfu lsperm retrieval after TESE. *HumanReproduction*.2014; Vol.0,No.0pp.1–7
- 77) Bergmann M, BehreH M, Nieschlag E. SerumFSHandtesticular morphology in male infertility. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40:133–136
- 78) von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2496–2501
- 79) Peters M, Saare M, Kaart T, Haller-Kikkatalo K, Ave Kris Lend, Punab M, Metspalu A, And Andres Salumets, Analysis of Polymorphisms in the SRD5A2

- Gene and Semen Parameters in Estonian Men. *Journal of Andrology*. 2010 ;Vol. 31, No. 4, July/August
- 80) Zhao D, Wu W, Xu B, Niu X, Cui H, Zhang Y, Wang Z And Xinru Wang .Variants in the SRD5A2 gene are associated with quality of semen. *Molecular Medicine Reports*.2012; 6: 639-644
- 81) Suzuki Y, Sasagawa I, Itoh K, Ashida J, and Ogata T .5 alpha-reductase type 2 genes in Japanese males do not appear to be associated with cryptorchidism.*Fertility and Sterility* . vol. 2002;78, no. 2
- 82) Zhang Y , He XJ, Song B , Ye L, Xie XS, Ruan J, Zhou FS , Zuo XB , Cao YX, Du WD. Association of single nucleotide polymorphisms in the USF1, GTF2A1L and OR2W3 genes with non-obstructive azoospermia in the Chinese population. *J Assist Reprod Genet*.2014
- 83) Zou S, Li Z, Wang Y, Chen T, Song P, Chen J, He X, Xu P, Liang M, Kailing Luo, Xiaobin Zhu, Erpo Tian, Qiang Du, Zujia Wen, Zhiqiang Li, Meng Wang, Yanwei Sha, Yunxia Cao, Yongyong Shi, and Hongliang Hu, Association Study Between Polymorphisms of PRMT6, PEX10, SOX5, and Nonobstructive Azoospermia in the Han Chinese Population. *Biology Of Reproduction*.2014; 90(5):96, 1–4
- 84) Chellat D, Rezgoune ML, Hamane D, Semmame O, Benlatrèche C, Abadi N, Satta D. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphisms in Algerian infertile men with azoospermia or severe oligozoospermia. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012; Aug;16(8):874-8.
- 85) Shiota M, Fujimoto N, Yokomizo A, Takeuchi A, Kashiwagi E, Dejima T, Kiyoshima K, Inokuchi J, Tatsugami K and Eto M. The prognostic impact of serum testosterone during androgen-deprivation therapy in patients with metastatic prostate cancer and the SRD5A2 polymorphism. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* .2016; 1–6
- 86) Boudon C, Lumbroso S, Lobaccaro JM, Szarras-Czapnik M, Romer TE, Garandeau P, Montoya P, Sultan C Molecular study of the 5 alpha-reductase type 2 gene in three European families with 5 alpha-reductase deficiency.*J Clin Endocrinol Metab*. 1995;Jul;80(7):2149-53.
- 87) Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, Kidd SA, Moore L, Young S and Moore D. The association of age and semen quality in healthy men. *Human Reproduction*.2003; Vol.18, No.2 pp.447±454, 1.

- 88) Franco G, Scarselli F, Casciani V, Nunzio CS, Dente D, Costantino Leonardo Pier Francesco Greco, Greco A, Minasi MG and Greco E. A novel stepwise micro-TESE approach in non obstructive azoospermia. *BMC Urology*.2016; 16:20
- 89) Lira NFT, Phil Vu B, Bobby B N, Li Philip S, Goldstein Marc. Spermatogenesis in Humans and its affecting factors. *Seminars in Cell and Developmental Biology*.2016
- 90) https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/purelink_genomic_mini_man.pdf
- f)
- 91) TaqMan® Genotyping Master Mix protocol, 2010 Applied Biosystems by life technologies
- 92) TaqMan® SNP Genotyping Assays, user guide, Applied Biosystems by life technologies

HAM VERİLER

Crosstabs

Notes

Output Created		22-MAR-2016 09:42:31
Comments		
Input	Data	C:\Users\turgay.isbir\Desktop\Münevver - SPSS\mune-Murat-22.3.16 (2).sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data	118
	File	
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.

Syntax	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.	
		CROSSTABS /TABLES=Grup2 BY Genotip_5_Alfa_Reduktaz CC_Genotip CG_Genotip GG_Genotip C_Wildtype_allel G_Mutant_allel /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ CORR /CELLS=COUNT ROW COLUMN TOTAL /COUNT ROUND CELL.	
Resources	Processor Time		00:00:00,02
	Elapsed Time		00:00:00,01
	Dimensions Requested		2
	Cells Available		524245

[DataSet1] C:\Users\turgay.isbir\Desktop\Münevver - SPSS\mune-Murat-22.3.16 (2).sav

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Grup2 *	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%
Genotip_5_Alfa_Reduktaz	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%
Grup2 * CC_Genotip	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%
Grup2 * CG_Genotip	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%
Grup2 * GG_Genotip	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%
Grup2 * C_Wildtype_allel	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%
Grup2 * G_Mutant_allel	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%

Grup2 * Genotip_5_Alfa_Reduktaz

Crosstab

			Genotip 5 Alfa Redüktaz			Total
			CC	CG	GG	
Grup2	Control	Count	16	21	6	43
		% within Grup2	37,2%	48,8%	14,0%	100,0%
		% within Genotip_5_Alfa_Redüktaz	28,6%	39,6%	66,7%	36,4%
		% of Total	13,6%	17,8%	5,1%	36,4%
Noa		Count	40	32	3	75
		% within Grup2	53,3%	42,7%	4,0%	100,0%
		% within Genotip_5_Alfa_Redüktaz	71,4%	60,4%	33,3%	63,6%
		% of Total	33,9%	27,1%	2,5%	63,6%
Total		Count	56	53	9	118
		% within Grup2	47,5%	44,9%	7,6%	100,0%
		% within Genotip_5_Alfa_Redüktaz	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	47,5%	44,9%	7,6%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,279 ^a	2	,071
Likelihood Ratio	5,158	2	,076
Linear-by-Linear Association	4,699	1	,030
N of Valid Cases	118		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,28.

Symmetric Measures

	Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b

Interval by Interval	Pearson's R	-,200	,091	-2,203	
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,187	,091	-2,054	
N of Valid Cases		118			

Symmetric Measures

		Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,030 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,042 ^c
N of Valid Cases		

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.



Grup2 * CC_Genotip

Crosstab

			CC_Genotip		Total
			yok	var	
Grup2	Control	Count	27	16	43
		% within Grup2	62,8%	37,2%	100,0%
		% within CC_Genotip	43,5%	28,6%	36,4%
		% of Total	22,9%	13,6%	36,4%
Noa		Count	35	40	75
		% within Grup2	46,7%	53,3%	100,0%
		% within CC_Genotip	56,5%	71,4%	63,6%
		% of Total	29,7%	33,9%	63,6%
Total		Count	62	56	118

% within Grup2	52,5%	47,5%	100,0%
% within CC_Genotip	100,0%	100,0%	100,0%
% of Total	52,5%	47,5%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2,850 ^a	1	,091		
Continuity Correction ^b	2,240	1	,135		
Likelihood Ratio	2,874	1	,090		
Fisher's Exact Test				,125	,067
Linear-by-Linear Association	2,825	1	,093		
N of Valid Cases	118				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 20,41.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b
Interval by Interval	Pearson's R	,155	,090	1,694
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,155	,090	1,694
N of Valid Cases		118		

Symmetric Measures

		Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,093 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,093 ^c
N of Valid Cases		

a. Not assuming the null hypothesis.

- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

Grup2 * CG_Genotip

Crosstab

			CG_Genotip		Total
			yok	var	
Grup2	Control	Count	22	21	43
		% within Grup2	51,2%	48,8%	100,0%
		% within CG_Genotip	33,8%	39,6%	36,4%
		% of Total	18,6%	17,8%	36,4%
Noa	Noa	Count	43	32	75
		% within Grup2	57,3%	42,7%	100,0%
		% within CG_Genotip	66,2%	60,4%	63,6%
		% of Total	36,4%	27,1%	63,6%
Total	Total	Count	65	53	118
		% within Grup2	55,1%	44,9%	100,0%
		% within CG_Genotip	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	55,1%	44,9%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,421 ^a	1	,517		
Continuity Correction ^b	,208	1	,648		
Likelihood Ratio	,420	1	,517		
Fisher's Exact Test				,567	,324
Linear-by-Linear Association	,417	1	,518		
N of Valid Cases	118				

- a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,31.
- b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b
Interval by Interval	Pearson's R	-,060	,092	-,644
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,060	,092	-,644
N of Valid Cases		118		

Symmetric Measures

		Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,521 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,521 ^c
N of Valid Cases		

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Grup2 * GG_Genotip

Crosstab

			GG_Genotip		Total
			yok	var	
Grup2	Control	Count	37	6	43
		% within Grup2	86,0%	14,0%	100,0%
		% within GG_Genotip	33,9%	66,7%	36,4%
		% of Total	31,4%	5,1%	36,4%
Noa		Count	72	3	75
		% within Grup2	96,0%	4,0%	100,0%
		% within GG_Genotip	66,1%	33,3%	63,6%

	% of Total	61,0%	2,5%	63,6%
Total	Count	109	9	118
	% within Grup2	92,4%	7,6%	100,0%
	% within GG_Genotip	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	92,4%	7,6%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	3,843 ^a	1	,050		
Continuity Correction ^b	2,560	1	,110		
Likelihood Ratio	3,672	1	,055		
Fisher's Exact Test				,071	,057
Linear-by-Linear Association	3,811	1	,051		
N of Valid Cases	118				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,28.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

	Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b
Interval by Interval Pearson's R	-,180	,094	-1,976
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	-,180	,094	-1,976
N of Valid Cases	118		

Symmetric Measures

	Approximate Significance
Interval by Interval Pearson's R	,051 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	,051 ^c
N of Valid Cases	

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

Grup2 * C_Wildtype_allele

Crosstab

			C_Wildtype_allele		Total
			yok	var	
Grup2	Control	Count	6	37	43
		% within Grup2	14,0%	86,0%	100,0%
		% within C_Wildtype_allele	66,7%	33,9%	36,4%
		% of Total	5,1%	31,4%	36,4%
Noa	Noa	Count	3	72	75
		% within Grup2	4,0%	96,0%	100,0%
		% within C_Wildtype_allele	33,3%	66,1%	63,6%
		% of Total	2,5%	61,0%	63,6%
Total	Total	Count	9	109	118
		% within Grup2	7,6%	92,4%	100,0%
		% within C_Wildtype_allele	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	7,6%	92,4%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	3,843 ^a	1	,050		
Continuity Correction ^b	2,560	1	,110		
Likelihood Ratio	3,672	1	,055		
Fisher's Exact Test				,071	,057
Linear-by-Linear Association	3,811	1	,051		
N of Valid Cases	118				

- a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,28.
- b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b	
Interval by Interval	Pearson's R	,180	,094	1,976	
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,180	,094	1,976	
N of Valid Cases		118			

Symmetric Measures

		Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,051 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,051 ^c
N of Valid Cases		

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Grup2 * G_Mutant_allele

Crosstab

			G_Mutant_allele		Total
			yok	var	
Grup2	Control	Count	16	27	43
		% within Grup2	37,2%	62,8%	100,0%
		% within G_Mutant_allele	28,6%	43,5%	36,4%
		% of Total	13,6%	22,9%	36,4%
Noa	Count	40	35	75	
	% within Grup2	53,3%	46,7%	100,0%	

	% within G_Mutant_allele	71,4%	56,5%	63,6%
	% of Total	33,9%	29,7%	63,6%
Total	Count	56	62	118
	% within Grup2	47,5%	52,5%	100,0%
	% within G_Mutant_allele	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	47,5%	52,5%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2,850 ^a	1	,091	,125	,067
Continuity Correction ^b	2,240	1	,135		
Likelihood Ratio	2,874	1	,090		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2,825	1	,093		
N of Valid Cases	118				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 20,41.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b
Interval by Interval	Pearson's R	-,155	,090	-1,694
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,155	,090	-1,694
N of Valid Cases		118		

Symmetric Measures

		Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,093 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,093 ^c

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

Crosstabs

Notes

Output Created		22-MAR-2016 09:42:31
Comments		
Input	Data	C:\Users\turgay.isbir\Desktop\Münevver - SPSS\mune-Murat-22.3.16 (2).sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data	118
	File	
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		<pre> CROSSTABS /TABLES=Grup2 BY Genotip_5_Alfa_Redüktaz CC_Genotip CG_Genotip GG_Genotip C_Wildtype_allel G_Mutant_allel /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ CORR /CELLS=COUNT ROW COLUMN TOTAL /COUNT ROUND CELL. </pre>
Resources	Processor Time	00:00:00,02
	Elapsed Time	00:00:00,01
	Dimensions Requested	2

[DataSet1] C:\Users\turgay.isbir\Desktop\Münevver - SPSS\mune-Murat-22.3.16
(2).sav

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Grup2 *	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%
Genotip_5_Alfa_Redüktaz						
Grup2 * CC_Genotip	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%
Grup2 * CG_Genotip	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%
Grup2 * GG_Genotip	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%
Grup2 * C_Wildtype_allele	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%
Grup2 * G_Mutant_allele	118	100,0%	0	0,0%	118	100,0%

Grup2 * Genotip_5_Alfa_Redüktaz

Crosstab

			Genotip 5 Alfa Redüktaz			Total
			CC	CG	GG	
Grup2	Control	Count	16	21	6	43
		% within Grup2	37,2%	48,8%	14,0%	100,0%
		% within Genotip_5_Alfa_Redüktaz	28,6%	39,6%	66,7%	36,4%
		% of Total	13,6%	17,8%	5,1%	36,4%

Noa	Count	40	32	3	75
	% within Grup2	53,3%	42,7%	4,0%	100,0%
	% within Genotip_5_Alfa_Redüktaz	71,4%	60,4%	33,3%	63,6%
	% of Total	33,9%	27,1%	2,5%	63,6%
	Total	Count	56	53	9
	% within Grup2	47,5%	44,9%	7,6%	100,0%
	% within Genotip_5_Alfa_Redüktaz	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	47,5%	44,9%	7,6%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)
Pearson Chi-Square	5,279 ^a	2	,071
Likelihood Ratio	5,158	2	,076
Linear-by-Linear Association	4,699	1	,030
N of Valid Cases	118		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,28.

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b
Interval by Interval	Pearson's R	-,200	,091	-2,203
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,187	,091	-2,054
N of Valid Cases		118		

Symmetric Measures

		Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,030 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,042 ^c
N of Valid Cases		

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

Grup2 * CC_Genotip

Crosstab

			CC_Genotip		Total
			yok	var	
Grup2	Control	Count	27	16	43
		% within Grup2	62,8%	37,2%	100,0%
		% within CC_Genotip	43,5%	28,6%	36,4%
		% of Total	22,9%	13,6%	36,4%
Noa		Count	35	40	75
		% within Grup2	46,7%	53,3%	100,0%
		% within CC_Genotip	56,5%	71,4%	63,6%
		% of Total	29,7%	33,9%	63,6%
Total		Count	62	56	118
		% within Grup2	52,5%	47,5%	100,0%
		% within CC_Genotip	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	52,5%	47,5%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2,850 ^a	1	,091		
Continuity Correction ^b	2,240	1	,135		
Likelihood Ratio	2,874	1	,090		
Fisher's Exact Test				,125	,067
Linear-by-Linear Association	2,825	1	,093		
N of Valid Cases	118				

- a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 20,41.
- b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b
Interval by Interval	Pearson's R	,155	,090	1,694
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,155	,090	1,694
N of Valid Cases		118		

Symmetric Measures

		Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,093 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,093 ^c
N of Valid Cases		

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

Grup2 * CG_Genotip

Crosstab

			CG_Genotip		Total
			yok	var	
Grup2	Control	Count	22	21	43
		% within Grup2	51,2%	48,8%	100,0%
		% within CG_Genotip	33,8%	39,6%	36,4%
		% of Total	18,6%	17,8%	36,4%
Noa		Count	43	32	75

	% within Grup2	57,3%	42,7%	100,0%
	% within CG_Genotip	66,2%	60,4%	63,6%
	% of Total	36,4%	27,1%	63,6%
Total	Count	65	53	118
	% within Grup2	55,1%	44,9%	100,0%
	% within CG_Genotip	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	55,1%	44,9%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,421 ^a	1	,517		
Continuity Correction ^b	,208	1	,648		
Likelihood Ratio	,420	1	,517		
Fisher's Exact Test				,567	,324
Linear-by-Linear Association	,417	1	,518		
N of Valid Cases	118				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,31.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b	
Interval by Interval	Pearson's R	-,060	,092	-,644	
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,060	,092	-,644	
N of Valid Cases		118			

Symmetric Measures

	Approximate Significance
--	--------------------------

Interval by Interval	Pearson's R	,521 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,521 ^c
N of Valid Cases		

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

Grup2 * GG_Genotip

Crosstab

			GG_Genotip		Total
			yok	var	
Grup2	Control	Count	37	6	43
		% within Grup2	86,0%	14,0%	100,0%
		% within GG_Genotip	33,9%	66,7%	36,4%
		% of Total	31,4%	5,1%	36,4%
Noa		Count	72	3	75
		% within Grup2	96,0%	4,0%	100,0%
		% within GG_Genotip	66,1%	33,3%	63,6%
		% of Total	61,0%	2,5%	63,6%
Total		Count	109	9	118
		% within Grup2	92,4%	7,6%	100,0%
		% within GG_Genotip	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	92,4%	7,6%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	3,843 ^a	1	,050		
Continuity Correction ^b	2,560	1	,110		
Likelihood Ratio	3,672	1	,055		
Fisher's Exact Test				,071	,057
Linear-by-Linear Association	3,811	1	,051		
N of Valid Cases	118				

- a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,28.
- b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b
Interval by Interval	Pearson's R	-,180	,094	-1,976
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,180	,094	-1,976
N of Valid Cases		118		

Symmetric Measures

		Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,051 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,051 ^c
N of Valid Cases		

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

Grup2 * C_Wildtype_allele

Crosstab

			C_Wildtype_allele		Total
			yok	var	
Grup2	Control	Count	6	37	43
		% within Grup2	14,0%	86,0%	100,0%
		% within C_Wildtype_allele	66,7%	33,9%	36,4%

	% of Total	5,1%	31,4%	36,4%
Noa	Count	3	72	75
	% within Grup2	4,0%	96,0%	100,0%
	% within C_Wildtype_allele	33,3%	66,1%	63,6%
	% of Total	2,5%	61,0%	63,6%
Total	Count	9	109	118
	% within Grup2	7,6%	92,4%	100,0%
	% within C_Wildtype_allele	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	7,6%	92,4%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	3,843 ^a	1	,050		
Continuity Correction ^b	2,560	1	,110		
Likelihood Ratio	3,672	1	,055		
Fisher's Exact Test				,071	,057
Linear-by-Linear Association	3,811	1	,051		
N of Valid Cases	118				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,28.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

	Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b
Interval by Pearson's R	,180	,094	1,976
Ordinal by Spearman	,180	,094	1,976
Ordinal by Correlation			
N of Valid Cases	118		

Symmetric Measures

		Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,051 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,051 ^c
N of Valid Cases		

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

Grup2 * G_Mutant_allele

Crosstab

			G_Mutant_allele		Total
			yok	var	
Grup2	Control	Count	16	27	43
		% within Grup2	37,2%	62,8%	100,0%
		% within G_Mutant_allele	28,6%	43,5%	36,4%
		% of Total	13,6%	22,9%	36,4%
Noa		Count	40	35	75
		% within Grup2	53,3%	46,7%	100,0%
		% within G_Mutant_allele	71,4%	56,5%	63,6%
		% of Total	33,9%	29,7%	63,6%
Total		Count	56	62	118
		% within Grup2	47,5%	52,5%	100,0%
		% within G_Mutant_allele	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	47,5%	52,5%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2,850 ^a	1	,091		
Continuity Correction ^b	2,240	1	,135		
Likelihood Ratio	2,874	1	,090		
Fisher's Exact Test				,125	,067

Linear-by-Linear Association	2,825	1	,093	
N of Valid Cases	118			

- a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 20,41.
- b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b
Interval by Interval	Pearson's R	-,155	,090	-1,694
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,155	,090	-1,694
N of Valid Cases		118		

Symmetric Measures

		Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,093 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,093 ^c
N of Valid Cases		

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

Crosstabs

Notes

Output Created	22-MAR-2016 09:30:05
Comments	

Input	Data	C:\Users\turgay.isbir\Desktop\Münevver - SPSS\mune-Murat-22.3.16 (2).sav
	Active Dataset	DataSet2
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data	82
	File	
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		<pre> CROSSTABS /TABLES=Grup BY Genotip_5_Alf_Reduktaz CC_Genotip CG_Genotip GG_Genotip C_Wildtype_allel G_Mutant_allel /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ CORR /CELLS=COUNT ROW COLUMN TOTAL /COUNT ROUND CELL /BARCHART. </pre>
Resources	Processor Time	00:00:02,06
	Elapsed Time	00:00:01,50
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	524245

[DataSet2] C:\Users\turgay.isbir\Desktop\Münevver - SPSS\mune-Murat-22.3.16 (2).sav

Case Processing Summary

Cases					
Valid		Missing		Total	
N	Percent	N	Percent	N	Percent

Grup *						
Genotip_5_AlfA_Redüktaz	82	100,0%	0	0,0%	82	100,0%
Grup * CC_Genotip	82	100,0%	0	0,0%	82	100,0%
Grup * CG_Genotip	82	100,0%	0	0,0%	82	100,0%
Grup * GG_Genotip	82	100,0%	0	0,0%	82	100,0%
Grup * C_Wildtype_allel	82	100,0%	0	0,0%	82	100,0%
Grup * G_Mutant_allel	82	100,0%	0	0,0%	82	100,0%

Grup * Genotip_5_AlfA_Redüktaz

Crosstab

			Genotip_5_AlfA_Redüktaz			Total
			CC	CG	GG	
Grup	noa poz	Count	20	17	2	39
		% within Grup	51,3%	43,6%	5,1%	100,0%
		% within Genotip_5_AlfA_Redüktaz	55,6%	44,7%	25,0%	47,6%
		% of Total	24,4%	20,7%	2,4%	47,6%
control		Count	16	21	6	43
		% within Grup	37,2%	48,8%	14,0%	100,0%
		% within Genotip_5_AlfA_Redüktaz	44,4%	55,3%	75,0%	52,4%
		% of Total	19,5%	25,6%	7,3%	52,4%
Total		Count	36	38	8	82
		% within Grup	43,9%	46,3%	9,8%	100,0%
		% within Genotip_5_AlfA_Redüktaz	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	43,9%	46,3%	9,8%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,677 ^a	2	,262
Likelihood Ratio	2,765	2	,251

Linear-by-Linear Association	2,522	1	,112
N of Valid Cases	82		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,80.

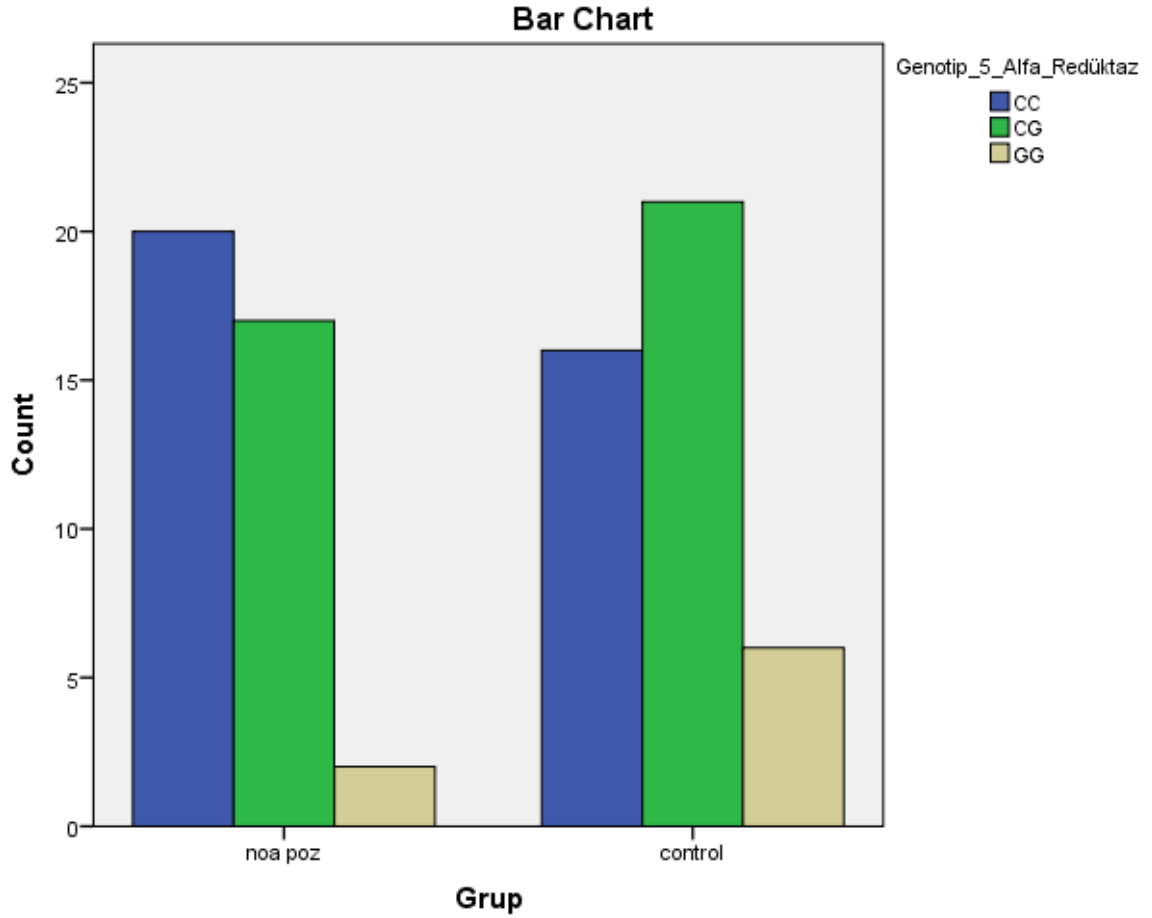
Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b	
Interval by Interval	Pearson's R	,176	,106	1,603	
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,169	,107	1,535	
N of Valid Cases		82			

Symmetric Measures

		Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,113 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,129 ^c
N of Valid Cases		

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.



Grup * CC_Genotip

Crosstab

		CC_Genotip		Total	
		yok	var		
Grup	noa poz	Count	19	20	39
		% within Grup	48,7%	51,3%	100,0%
		% within CC_Genotip	41,3%	55,6%	47,6%
		% of Total	23,2%	24,4%	47,6%
control		Count	27	16	43
		% within Grup	62,8%	37,2%	100,0%
		% within CC_Genotip	58,7%	44,4%	52,4%
		% of Total	32,9%	19,5%	52,4%
Total		Count	46	36	82
		% within Grup	56,1%	43,9%	100,0%
		% within CC_Genotip	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	56,1%	43,9%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,645 ^a	1	,200		
Continuity Correction ^b	1,123	1	,289		
Likelihood Ratio	1,649	1	,199		
Fisher's Exact Test				,266	,145
Linear-by-Linear Association	1,624	1	,202		
N of Valid Cases	82				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 17,12.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

	Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b	
Interval by Interval Pearson's R	-,142	,109	-1,280	
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	-,142	,109	-1,280	
N of Valid Cases	82			

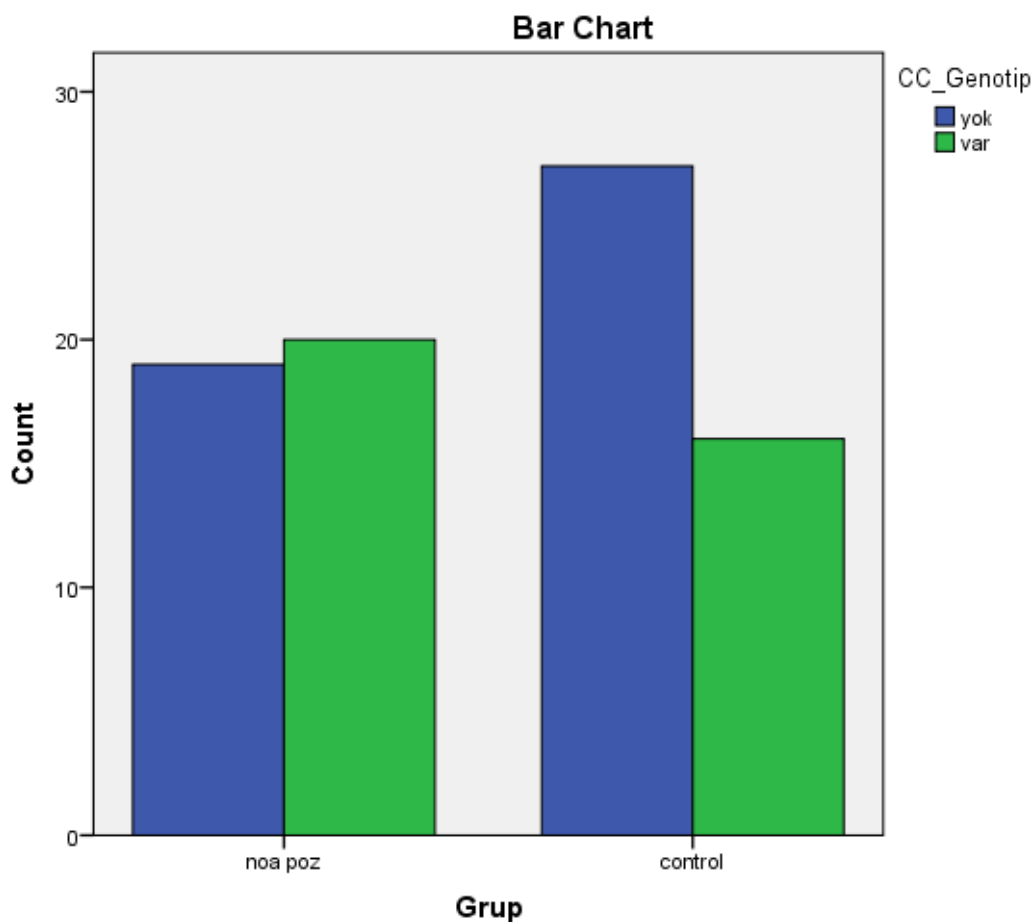
Symmetric Measures

	Approximate Significance
Interval by Interval Pearson's R	,204 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	,204 ^c
N of Valid Cases	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.



Grup * CG_Genotip

Crosstab

			CG_Genotip		Total
			yok	var	
Grup	noa poz	Count	22	17	39
		% within Grup	56,4%	43,6%	100,0%
		% within CG_Genotip	50,0%	44,7%	47,6%
		% of Total	26,8%	20,7%	47,6%
Grup	control	Count	22	21	43
		% within Grup	51,2%	48,8%	100,0%
		% within CG_Genotip	50,0%	55,3%	52,4%
		% of Total	26,8%	25,6%	52,4%
Total	Count	44	38	82	
	% within Grup	53,7%	46,3%	100,0%	
	% within CG_Genotip	100,0%	100,0%	100,0%	

% of Total	53,7%	46,3%	100,0%
------------	-------	-------	--------

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,226 ^a	1	,634		
Continuity Correction ^b	,065	1	,799		
Likelihood Ratio	,227	1	,634		
Fisher's Exact Test				,663	,400
Linear-by-Linear Association	,224	1	,636		
N of Valid Cases	82				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18,07.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b	
Interval by Interval	Pearson's R	,053	,110	,471	
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,053	,110	,471	
N of Valid Cases		82			

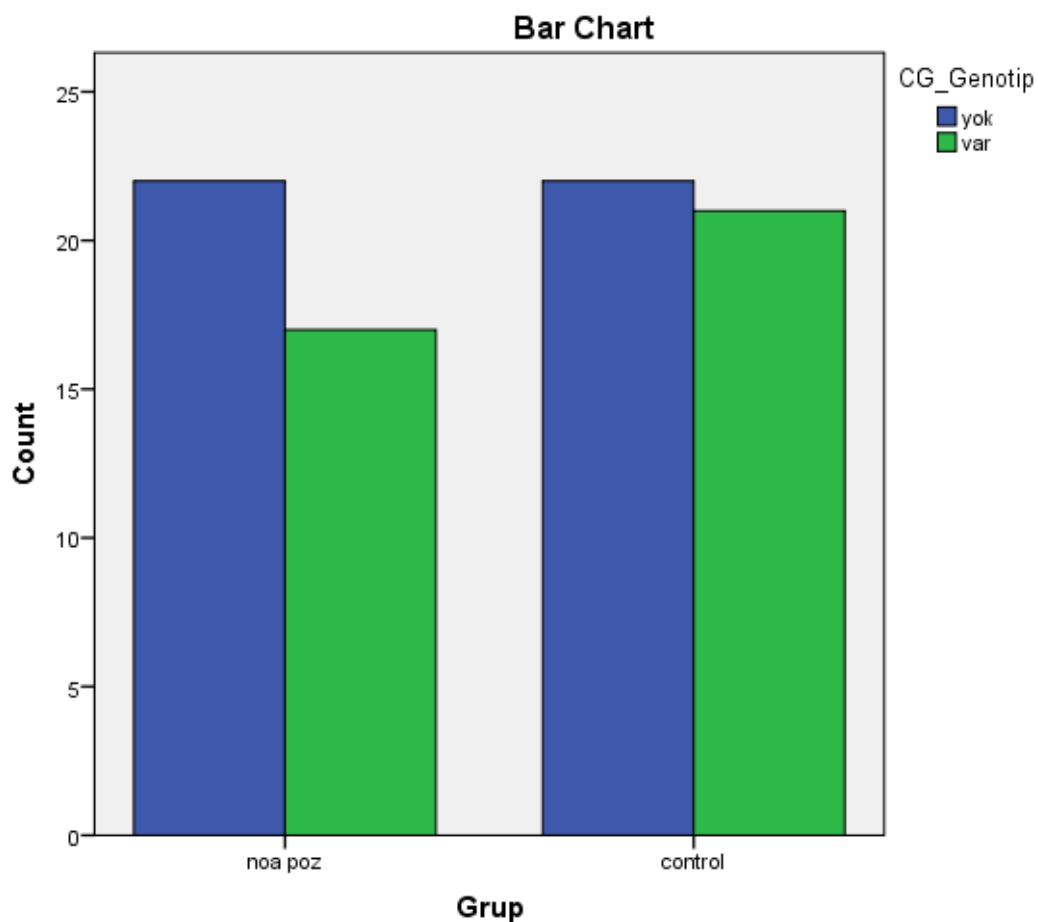
Symmetric Measures

		Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,639 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,639 ^c
N of Valid Cases		

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.



Grup * GG_Genotip

Crosstab

		GG_Genotip		Total	
		yok	var		
Grup	noa poz	Count	37	2	39
		% within Grup	94,9%	5,1%	100,0%
		% within GG_Genotip	50,0%	25,0%	47,6%
		% of Total	45,1%	2,4%	47,6%
control		Count	37	6	43
		% within Grup	86,0%	14,0%	100,0%
		% within GG_Genotip	50,0%	75,0%	52,4%
		% of Total	45,1%	7,3%	52,4%
Total		Count	74	8	82
		% within Grup	90,2%	9,8%	100,0%
		% within GG_Genotip	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	90,2%	9,8%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	1,809 ^a	1	,179		
Continuity Correction ^b	,946	1	,331		
Likelihood Ratio	1,898	1	,168		
Fisher's Exact Test				,269	,166
Linear-by-Linear Association	1,787	1	,181		
N of Valid Cases	82				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,80.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

	Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b	
Interval by Interval Pearson's R	,149	,100	1,343	
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	,149	,100	1,343	
N of Valid Cases	82			

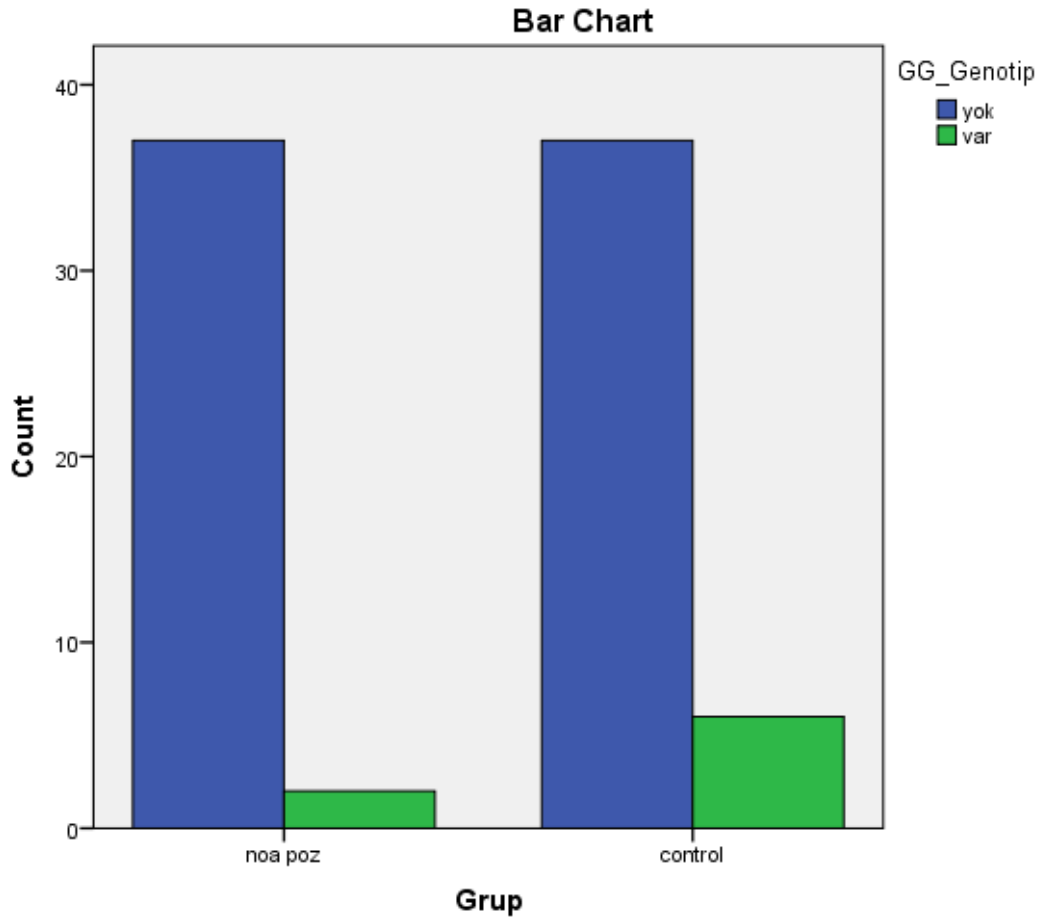
Symmetric Measures

	Approximate Significance
Interval by Interval Pearson's R	,183 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	,183 ^c
N of Valid Cases	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.



Grup * C_Wildtype_allele

Crosstab

		C_Wildtype_allele		Total	
		yok	var		
Grup	noa poz	Count	2	37	39
		% within Grup	5,1%	94,9%	100,0%
		% within C_Wildtype_allele	25,0%	50,0%	47,6%
		% of Total	2,4%	45,1%	47,6%
control		Count	6	37	43
		% within Grup	14,0%	86,0%	100,0%
		% within C_Wildtype_allele	75,0%	50,0%	52,4%
		% of Total	7,3%	45,1%	52,4%
Total		Count	8	74	82
		% within Grup	9,8%	90,2%	100,0%
		% within C_Wildtype_allele	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	9,8%	90,2%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	1,809 ^a	1	,179		
Continuity Correction ^b	,946	1	,331		
Likelihood Ratio	1,898	1	,168		
Fisher's Exact Test				,269	,166
Linear-by-Linear Association	1,787	1	,181		
N of Valid Cases	82				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,80.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

	Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b
Interval by Interval Pearson's R	-,149	,100	-1,343
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	-,149	,100	-1,343
N of Valid Cases	82		

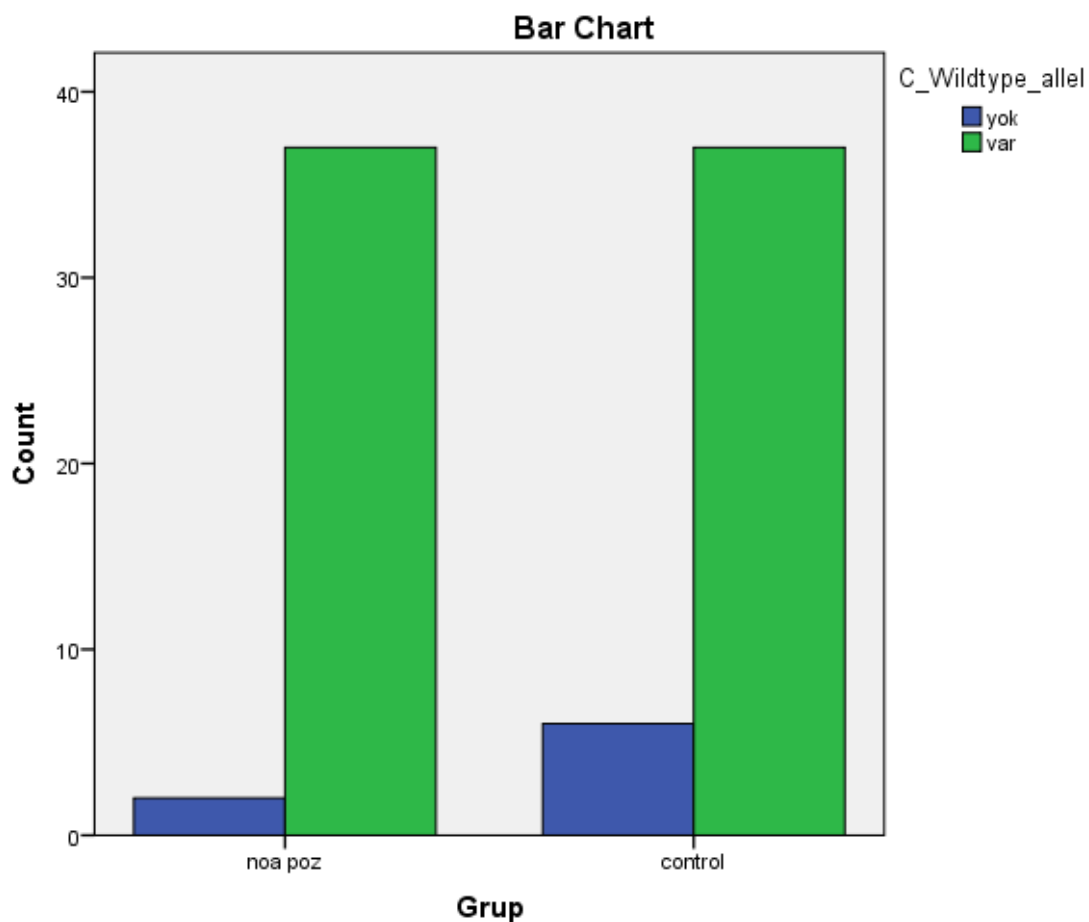
Symmetric Measures

	Approximate Significance
Interval by Interval Pearson's R	,183 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	,183 ^c
N of Valid Cases	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.



Grup * G_Mutant_allele

Crosstab

		G_Mutant_allele		Total	
		yok	var		
Grup	noa poz	Count	20	19	39
		% within Grup	51,3%	48,7%	100,0%
		% within G_Mutant_allele	55,6%	41,3%	47,6%
		% of Total	24,4%	23,2%	47,6%
control		Count	16	27	43
		% within Grup	37,2%	62,8%	100,0%
		% within G_Mutant_allele	44,4%	58,7%	52,4%
		% of Total	19,5%	32,9%	52,4%
Total		Count	36	46	82
		% within Grup	43,9%	56,1%	100,0%
		% within G_Mutant_allele	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	43,9%	56,1%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,645 ^a	1	,200		
Continuity Correction ^b	1,123	1	,289		
Likelihood Ratio	1,649	1	,199		
Fisher's Exact Test				,266	,145
Linear-by-Linear Association	1,624	1	,202		
N of Valid Cases	82				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 17,12.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

	Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b	
Interval by Interval Pearson's R	,142	,109	1,280	
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	,142	,109	1,280	
N of Valid Cases	82			

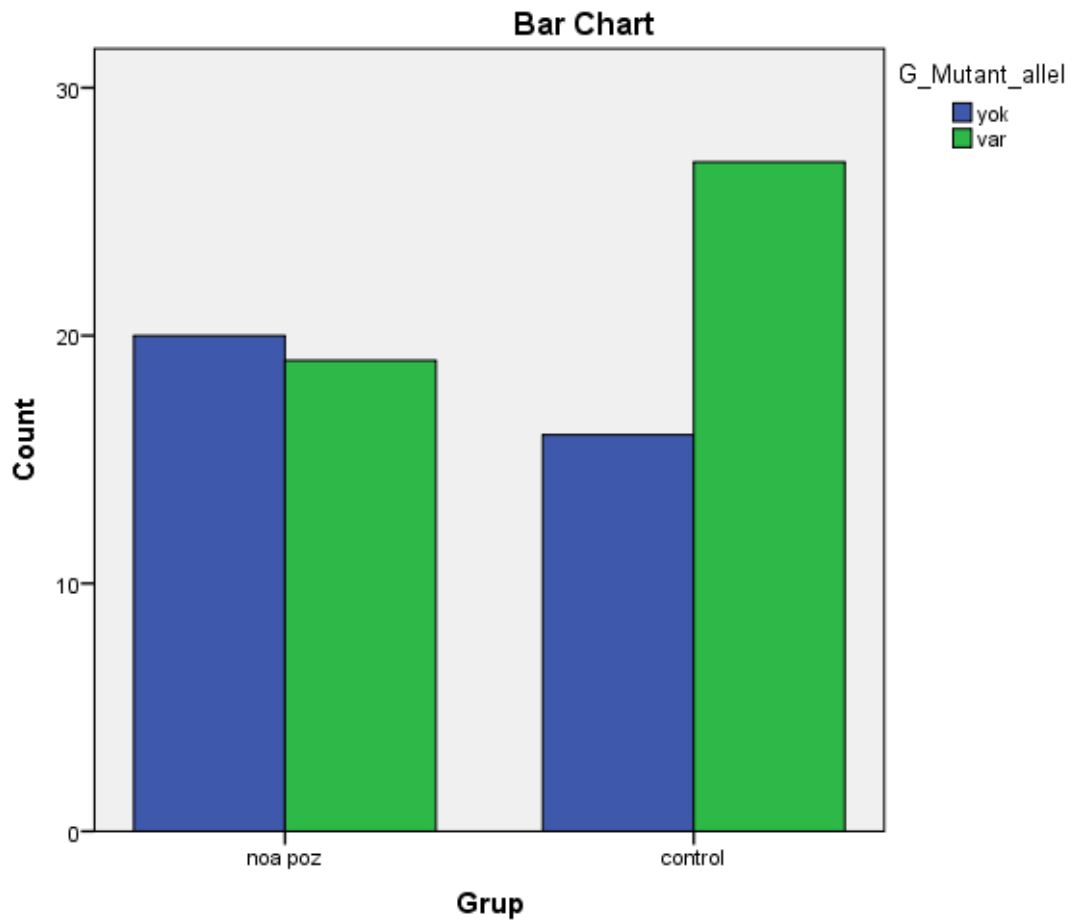
Symmetric Measures

	Approximate Significance
Interval by Interval Pearson's R	,204 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	,204 ^c
N of Valid Cases	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.



Araştırmanın Açık Adı: Nonobstrüktif Azospermi Hastalarda 5-alfa- Redüktaz Enzim Polimorfizminin Araştırılması

Araştırmanın Özeti:

Azospermi mikroskopik analizi kullanılarak menide santrifüj sonrası hiç sperm bulunmaması anlamına gelmektedir. Nonobstrüktif azospermi, sperm taşıyıcı kanallar açık olduğu halde testislerde olgun sperm üretiminin yeterli düzeyde olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. 5-alfa redüktaz eksikliği doğum öncesi ve ergenlik döneminde erkek cinsel gelişimi etkileyen bir durum olmakla birlikte, 5 alfa redüktaz periferik dokularda testosteronu 5 α -dihidrotestosteron'a (DHT) dönüştüren bir enzimdir. Bu enzimler aynı zamanda nörosteroidlerin oluşturulmasına katılarak, progesteronu dihidroprogesteron'a (DHP) ve (DOC) deoksikortikosteronu da dihidrodeoksikortikosteron'a (DHDOC) içine dönüştürmektedir. DHT özellikle doğumdan önce erkek cinsel özelliklerinin normal gelişimi, dış genital oluşumu için gereklidir. 5 Alfa redüktaz enziminin iki farklı alt tipi olduğu bilinmektedir. Tip 1 5 alfa redüktaz enzimi hemen bütün dokularda bulunurken, en çok yağ bezlerinde mevcuttur. Tip 2 5 alfa redüktaz enzimi prostatla birlikte diğer genital dokularda yaygın olarak bulunmaktadır.

İş bu anlaşma ile, biyolojik materyali gönderen araştırmacı ve kurum **Nonobstrüktif Azospermi Hastalarda 5-alfa- Redüktaz Enzim Polimorfizminin Araştırılması** isimli araştırmada kullanılmak üzere gönderilecek10ml.....miktarda vearaştırma amaçla kullanılacak biyolojik materyali 26 Ağustos Yerleşimi Yeditepe Üniversitesi, Kayışdağı / İstanbul adresindekiYeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalında'ndaki merkeze göndermeden önce ALICI kurumdan aşağıdaki koşulları kabul etmesi istenmektedir;

1. Gönderilen biyolojik materyaller yalnızca yukarıda yazılı amaç için, ya da gönderici kurumun yeniden yazılı iznini almak koşulu ile ikincil amaç için kullanılabilir.
2. ALICI biyolojik materyali gönderici kurumun yazılı izni olmadan üçüncü şahıslara vermeyecektir. ALICI üçüncü şahıslardan gelebilecek istekleri GÖNDERİCİ'ye bildirecektir.
3. Biyolojik materyaller GÖNDERİCİ tarafından bireyin kimlik bilgileri olmaksızın ALICI'ya gönderilecektir.
4. ALICI biyolojik materyalleri Birleşmiş Milletler İnsan Genomu ve İnsan Hakları Evrensel Beyannamesine uygun olarak kullanacaktır.
5. Biyolojik materyaller ALICI'ya gönderilmeden önce biyolojik materyalin sağlandığı kişilere ait Sağlık Bakanlığı'nın ve Etik Kurul'un onayladığı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun her bir gönüllüden alınmış olması gerekmektedir.
6. Bu anlaşma ile gönderilecek biyolojik materyalin araştırma için kullanılacak olduğu ve biyolojik materyal kullanımının bazı tehlikeli özelliklerinin var olduğu ALICI tarafından kabul edilmektedir. Biyolojik materyali sağlayan kurum bu konuda sorumlu değildir.

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU

7. GÖNDERİCİ ve ALICI yapılacak ortak bir yayımla ya da doğabilecek patent hakkı ve ticari gelişmelerle ilgili haklarını araştırma başlangıcında karşılıklı olarak belirleyecektir.
8. Bu anlaşma aşağıdaki iki maddeden herhangi birinin gerçekleşmesi halinde son bulacaktır.
 - a. Araştırmanın sonlanması durumunda,
 - b. Taraflardan herhangi birinin diğerine gönderdiği yazılı uyarıyı takiben 30 (otuz) gün içinde Anlaşma kurallarına uymama; patent haklarının ihlali veya sağlık tehdidi oluşturan riskler dışında bu anlaşma 8 (b) koşulunda materyali sağlayan tarafın yazılı uyarısı ile bitirilecek olursa ALICI'nın araştırmasının engellenmemesi için ve ALICI'nın isteği üzerine materyali sağlayan araştırmacı 1 (bir) yıla kadar varan bir süre içinde anlaşmanın sonlanacağı bir tarih belirleyebilir.
9. ALICI bu anlaşmanın bitiminde bütün materyalleri geri vermeyi veya ortadan kaldırmayı ve bunu belgelemeyi kabul eder.
10. GÖNDERİCİ biyolojik materyali toplama, hazırlama ve göndermek için bir ücret talep ediyorsa bu ücret burada belirtilecektir.
11. Bu anlaşmanın yürütmesinde ALICI ve GÖNDERİCİ kurum amirleri ile destekleyici sorumludur. Anlaşmazlık halinde ihtilafın çözümü için her iki ülke mahkemeleri de yetkilidir.

BİYOLOJİK MATERYALİ GÖNDEREN ARAŞTIRMACI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı:	Dr. Mustafa Emre Bakırcıoğlu
Uzmanlık Alanı:	Üroloji
Kurumu:	Bahçeçi Fulya Tüp Bebek Merkezi
Adresi:	Bahçeçi Fulya Tüp Bebek Merkezi, Hakkı Yeten Cd. No.11 kat.3 Terrace / Fulya / İSTANBUL
Telefon:	05333641878
Faks:	+90 (212) 310 31 90
E-posta:	emre@emrebakircioglu.com

BİYOLOJİK MATERYALİ ALAN ALICI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı:	M.Med.Sci Münevver Serdaroğulları
Uzmanlık Alanı:	Embriyoloji
Kurumu:	Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Adresi:	26 Ağustos yerleşkesi Kayışdağı /İstanbul
Telefon:	05302089897
Faks:	(0216) 578 00 00 (pbx)
E-posta:	munevver.coban@gmail.com

Bu anlaşmada belirtilen koşulları okudum ve anladım. Gönderilen materyalde bu anlaşmada belirtilen koşullara uyacağımı taahhüt ederim.

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU

	Gönderen Araştırmacı	Gönderen Destekleyici Firma Yetkilisi veya Yasal Temsilcisi	Klinik Şefi / Ana Bilim Dalı Başkanı	Kurum Amiri / Rektör veya Yetkilendirdiği Makam	Alıcı Kurum Yetkilisi
El Yazısı ile Adı Soyadı Unvanı					
Tarih					
İmza					

Not: Bu anlaşmada yer alan alıcı kurum yetkilisinin imzası yerine alıcı kurum tarafından verilecek olan ve içerik olarak bu anlaşmadaki hükümlere benzer hükümleri içeren imzalı "end use certificate" "son kullanım sertifikası" de kabul edilir.



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME
KOMİTESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ
OLUR FORMU

Araştırmanın Adı / Protokol Numarası:

Araştırmanın Konusu: Nonobstrüktif Azospermi Hastalarda 5-alfa- Redüktaz Enzim Polimorfizmi araştırılması.

Araştırmanın Amacı: Yapılacak olan bu çalışma ile 5 alfa redüktaz enzim polimorfizmi ile non-obstrüktif azospermi arasındaki ilişkiyi göstermeyi hedeflemiştir. Yapılan çalışma taramalarında daha önce Türk toplumunu hedef alan ve bu konuyu içeren bir çalışmaya rastlanmaması çalışmamızdaki özgünlüğü göstermektedir.

Araştırmanın Süresi: 1 yıl

Araştırmaya Katılan Gönüllü Sayısı: 100

Araştırmada İzlenecek Yöntem: DNA izolasyonu ve PCR

Alternatif Tedavi veya Girişimler: ÇALIŞMA KAPSAMINDA TEDAVİ / GİRİŞİM YOK

Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek Riskler: YOK

Araştırma İlacının Olası Yan Etkileri:-

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi Adı / Soyadı / Telefonu: M.Med. Sci. Münevver Serdaroğulları / 05302089897

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

 YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
---	--

KURUL ADI	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ Devlet Yolu Ankara Cad. No: 102-104, 34752 Kozyatağı, İstanbul
TELEFON	0216 578 47 97
E-POSTA	gulin.demir@yeditepe.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nonobstrüktif Azospermi Hastalarda 5-alfa- Redüktaz Enzim Polimorfizminin Araştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Mustafa Emre Bakırcıoğlu			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	M.Med.Sci Münevver Serdaroğulları			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Embriyoloji			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Yeditepe Üniversitesi			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Yeditepe Üniversitesi			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	Yeditepe Üniversitesi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	Yeditepe Üniversitesi			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input checked="" type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
BE/BY		<input type="checkbox"/>			
DİĞER		<input type="checkbox"/>	Diğer ise belirtiniz:		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	ILAÇ ARAŞTIRMA	DIŞI <input checked="" type="checkbox"/>	Belirtiniz: Polimorfizm çalışması.		
	TEK MERKEZ	<input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÖTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	

 YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
---	--

ILAN	<input type="checkbox"/>
YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
DİĞER	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 313	Tarih: 02.04.2013
	Münevver Serdaroğulları Koordinatörlüğünde ve Dr. Mustafa Emre Bakırcıoğlu sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik bir sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurulu üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

ETİK KURULU BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kuruluş ve Çalışma Esasları.
----------------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. R. Serdar ALPAN
ETİK KURULU ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. R. Serdar Alpen	Farmakoloji	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>
Prof. Dr. M. Reha Cengizler	Pediyatri	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>
Prof. Dr. Serdar Öztezcan	Biyokimya	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>
Doç. Dr. Baki Ekçi	Genel Cerrahi	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>
Prof. Dr. Ferda Özkan	Patoloji	YÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>
Prof. Dr. Nural Bekiroğlu	Biyoistatistik	MÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>
Doç. Dr. Esra Can Say	Diş Has. Ted.	YÜDF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>
Doç. Dr. Meriç Köksal	Eczacılık	YÜEF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>
Prof. Dr. Ali Rıza Okur	Hukuk	YÜHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>
Prof. Dr. Başar Atalay	Beyin Cerrahi	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>
Yrd. Doç. Dr. Nesrin Sarıman	Göğüs Hastalıkları	MÜTF	F <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>
Yrd. Doç. Dr. Esin Öztürk Işık	Biyomedikal Mühendisi	YÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>
Bilge Firuzbay	Sivil Üye/Emekli		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MARCOZU</i>

* : Araştırma ile İlişki

** : Toplantıda Bulunma

Önemli Not: Çalışmanın Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan protokole göre yürütülmesi ve çalışma protokolündeki değişikliklerin kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.

2 / 2

Karar Formu 21 Nisan 2010 No:3

BAŞH.P.06-F.05 Rev 1, 15.09.2010

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Münevver	Soyadı	Serdaroğulları
Doğ.Yeri	Lefkoşa-Kıbrıs	Doğ.Tar.	01.09.1985
Uyruğu	KKTC	TC Kim No	KKTC-210969
Email	munevver.coban@gmail.com	Tel	05338661466

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	Master of Medical Sciences Degree in Assisted Reproduction Technology, Nottingham- The United Kingdom	2008
Lisans	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoloji Bölümü	2006
Lise	20 Temmuz Fen Lisesi, Lefkoşa- Kıbrıs	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Embriyolog	Bahçeci Sağlık Kurumu	2010-
2.	Embriyolog	İstanbul Memorial Hastanesi Tüpbebek & Genetik Merkezi, İstanbul, Türkiye.	2009-2010

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) ALES Puanı	60,56	59,064	54,503

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

Bilimsel Çalışmaları

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

1	Exome sequencing reveals a nonsense mutation in TEX15 causing spermatogenic failure in a Turkish family. Okutman O, Muller J, Baert Y, Serdarogullari M , Gultomruk M, Piton A, Rombaut C, Benkhalifa M, Teletin M, Skory V, Bakircioglu E, Goossens E, Bahceci M, Viville S. Hum Mol Genet. 2015 Oct 1;24(19):5581-8
2	Comparison of gender-specific human embryo development characteristics by time-lapse technology Munevver Serdarogullari , Necati Findikli, Cihan Goktas, Oya Sahin, Ulun Ulug, Mustafa Bahceci), RBMOnline, Volume 29, Issue 2, Pages 193–199, 2014

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

1	Female offsprings have an advanced mitotic cell cycle starting from the initial cleavage (M. Serdarogullari , H.N. Ciray, S. Yayla, A. Bayram, M. Bahceci) Oral Presentation , 28th Annual Meeting ESHRE -2012
2	Infertility treatment of men with hypogonadotropic hypogonadism: combination of medical therapy with intracytoplasmic sperm injection (O. Sahin, E. Bakircioglu, M. Serdarogullari , A. Bayram, S. Yayla, U. Ulug, S.B. Tosun, M. Bahceci) Poster Presentation , 28th Annual Meeting ESHRE -2012
3	Micro TESE and ICSI outcomes of azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism after one year combined HCG and FSH treatment (E.Bakircioglu, U.Ulug, S. Tosun, M. Serdarogullari , A. Bayram, N.Ciray, M. Bahceci) Poster Presentation , 28th Annual Meeting ESHRE -2012
4	Does extensive sperm search and recovery affect ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia? (M.Serdarogullari , A.Bayram, E.Bakircioglu, U.Ulug, H.Erden, M.Bahceci) Poster Presentation , ASRM-2012
5	Comparison of gender-specific human embryo development characteristics by time lapse technology (M. Serdarogullari , N. Findikli, A. Bayram, C. Goktas, O. Sahin, U. Ulug, M. Bahceci) Poster Presentation , ESHRE-2013
6	The relationship of morphokinetic events and euploidy in human cleavage-stage embryos (A. Bayram, N. Findikli, M. Serdarogullari , O. Sahin, U. Ulug, S.B. Tosun, M. Bahceci) Poster Presentation , ESHRE-2013

7	Efficiency of IMSI over ICSI in good and poor responders: does the number of Oocytes matter? (N. Findikli, T. Aksoy, C. Goktas, <u>M. Serdarogullari</u> , U. Goktolga, M. Bahceci) Poster Presentation , ASRM-2013
8	Clinical adaptation to the new IVF legislation that limits the number of embryos to be transferred: experiences from a large group (U. Goktolga, N. Findikli, <u>M. Serdarogullari</u> , U. Ulug, M. Bahceci) Poster Presentation , ASRM-2013
9	Intrauterine administration of autologous mononuclear cells (AMC) before embryo transfer (ET) in blastocyst stage: Is it useful approach in cases with recurrent implantation failure (RIF)? (M. Gultomruk, N. Findikli, T. Aksoy, <u>M. Serdarogullari</u> , E. Yagmur, A. Aktan, U. Ulug, M. Bahceci) Poster Presentation , ESHRE-2014
10	The effect of sperm source and artificial oocyte activation (AOA) on early embryo morphokinetics can diminish before implantation (O. Sahin, <u>M. Serdarogullari</u> , N. Findikli, M. Gultomruk, T. Aksoy, U. Ulug, M. Bahceci) Poster Presentation , ESHRE-2014

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

1	Comparison of fertilisation rates of matured human oocytes which are cultured in IVM solution and normal culture conditions (Aşina Bayram, Oya Şahin, <u>Münevver Çoban</u> , Emre Bakircioğlu, Nadir Çiray, Ulun Uluğ, Süleyman Tosun, Mustafa Bahçeci) Poster Presentation , 2nd Turkish Society of Clinical Embryology Congress-2011
2	Comparison of tese and nomal sperm early cleavage rates by time lapse image capture (Aşina Bayram, Oya Şahin, <u>Münevver Çoban</u> , Emre Bakircioğlu, Nadir Çiray, Ulun Uluğ, Süleyman Tosun, Mustafa Bahçeci) Poster Presentation , 3rd Society of Reproductive Medicine Congress- 2011

Yazılan ulusal/uluslararası kitaplardaki bölümler

Human Reproduction: Updates and New Horizons, / İngilizce (Bilimsel Kitap).
Editör: Schatten H, Under publishing by John Wiley & Sons, Inc
Bölüm adı: New horizons/developments in time-lapse morphokinetic analysis of mammalian embryos
Munevver Serdarogullari,Necati Findikli,Mustafa Bahceci

Diğer (Görev Aldığı Projeler/Sertifikalari/Ödülleri)

Clinical Embryologist Certificate was obtained from Turkish Health Department (TR

Clinical Embryologist Certificate was obtained from ESHRE