

**T.C.**  
**YENİYÜZYIL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
Klinik Embriyoloji Programı

**NON-OBSTRÜKTİF AZOSPERMİK ERKEKLERDE**  
**HORMONAL DEĞERLERİN TESTİS BİYOPSİ**  
**SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Özlem TURGUT**

DANIŞMAN  
**Prof. Dr. Tülay İREZ**

**İSTANBUL-2016**

TC  
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Klinik Embriyoloji Yüksek lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan ‘ non-obstrüktif azospermik erkeklerde hormonal değerlerin testis biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması ’ isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tez savunma tarihi; 30/06/2016**

**Jüri Başkanı**

**Danışman**

**Prof.Dr.Tülay İrez**

**Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Üye**

**Prof.Dr.Emir Tan**  
**Yeni Yüzyıl Üniversitesi**  
**Eczacılık Fakültesi**

**Üye**

**Prof.Dr.İmer Okar**  
**Yeni Yüzyıl Üniversitesi**  
**Eczacılık Fakültesi**

## 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 haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

ÖZLEM TURGUT (imza)

## İTHAF

Hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve her daim yanımda olacaklarını bildiğim canım ailem;

Annem Saynur TURGUT,  
Babam Orhan Naci TURGUT,  
Ablam İdil TURGUT'A ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Öğrencisi olmaktan onur duyduğum ve yüksek lisans eğitimim boyunca yalnız tezimle ilgili değil her konuda bilgisini, desteğini esirgemeyen değerli hocam **Prof.Dr.Tülay İrez'e**,

Sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, imkansızlıklar içinde imkanlar yaratan, önüme çıkan her zorlukta bana yol gösteren, hayat boyu yanımda olan ve her daim yanımda olacaklarını bildiğim, tüm başarılarımın temel mimarları olan canım annem **Saynur Turgut'a**, canım babam **Orhan Naci Turgut'a**,

Doğduğum günden bu yana her zaman üzerime titreyen, koruyan, kollayan en büyük destekçim canım ablam **İdil Turgut'a**,

İyi günde kötü günde cümlesini onda öğrendiğim, her türlü zorlukta, attığım her adımda her zaman yanımda olan ve tez çalışmamda da desteğini esirgemeyen nişanlım **Cenk Özyılmaz'a**,

Hayata adım attığım ilk andan itibaren üzerimde çok büyük emekleri olan dedem **Ali Yılmaz Turgut'a**, dedem **Cafer Arslan'a**, anneannem **Suna Arslan'a**, babaannem **Suzan Turgut'a**,

Hem maddi hem de manevi desteklerini her daim hissettiğim teyzem **Aynur Günaydın'a** ve **halam Aysel Sungur'a**,

Bana ikinci bir abla olan ve sadece tez çalışmamda değil tüm hayatım boyunca desteğini esirgemeyeceğini bildiğim ablam **Berkin Özyılmaz'a**,

Bu zorlu süreçte bana göstermiş oldukları anlayış, destek ve sevgilerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEZ ONAYI .....	II
BEYAN.....	III
İTHAF.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLolar LİSTESİ .....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
RESİMLER LİSTESİ.....	IX
GRAFİKLER DİZİNİ.....	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	X
ÖZET .....	XI
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİ .....	3
2.1. İnfertilitenin Tanımı.....	3
2.2. Erkek İnfertilitesinin Başlıca Nedenleri .....	3
2.3. Spermatogenezis.....	4
2.3.1. Spermatogenezis Oluşum Aşamaları.....	4
2.4. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi .....	7
2.4.1. Semen Analizi (spermiyogram).....	7
2.4.1.1. Semen Mikroskopik İncelenmesi.....	7
2.4.1.2. Sperm Hareketliliği ve Motilitenin Değerlendirilmesi .....	9
2.4.1.3. Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi .....	9
2.5. Spermatogenezin Hormonal Kontrolü.....	11
2.5.1. FSH, LH ve Testosteronun Erkek Üreme Sistemi Üzerine Etkisi.....	12

2.5.1.1. Testosteron Sentezi .....	13
2.5.2. Prolaktin ve Erkek Üreme Sistemine Etkisi .....	13
2.6. Testis (Yumurtalık) Biyopsisi .....	14
2.7. Azospermik Erkeklerin Değerlendirilmesi .....	16
2.7.1. Mikro TESE Yöntemi .....	16
2.8. Y Kromozomu Özellikleri.....	17
2.8.1. Y Kromozomunun Yapısı .....	18
2.8.2. Y Kromozomu ve SRY Geni.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	21
3.1. Data'nın Temini.....	21
3.2. Hasta Seçimi.....	21
3.3. FSH, LH, Testosteron ve Prolaktin Hormon Tayini.....	21
3.4. Mikro TESE Yöntemi .....	22
3.5. İstatistik Yöntemler .....	23
4. BULGULAR .....	24
5. TARTIŞMA .....	34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	37
7. KAYNAKLAR.....	38
8. ÖZGEÇMİŞ .....	43

## TABLULAR LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>TABLO 1:</b> Semen Analizi İçin En Düşük Referans Parametreleri (WHO, 2010) ..	8
<b>TABLO 2:</b> Sperm Konsantrasyonuna Göre Sınıflama .....	8
<b>TABLO 3:</b> Kruger Kriterlerine Göre Sperm Morfolojisi .....	10
<b>TABLO 4:</b> TESE Tipi ve FSH Hormon Değerlendirilmesi.....	24
<b>TABLO 4.1:</b> TESE tipi ve LH Hormon Değerlendirilmesi.....	25
<b>TABLO 4.2:</b> TESE tipi ve Prolaktin Hormon Değerlendirilmesi.....	25
<b>TABLO 4.3:</b> TESE tipi ve Testosteron Hormon Değerlendirilmesi.....	36
<b>TABLO 5 :</b> TESE tipi ve Sperm Bulma Yüzdesi.....	27
<b>TABLO 6:</b> Sağ biyopsi Sonuçları ve TESE Tipi Değerlendirmesi.....	27
<b>TABLO 6.1:</b> Sol Biyopsi Sonuçları ve TESE Tipi Değerlendirmesi.....	28
<b>TABLO 6.2:</b> Sağ ve Sol Testis Karşılaştırılması .....	29
<b>TABLO 6.3:</b> Sol Biyopsi ve Sperm Bulma Yüzdesi .....	29
<b>TABLO 6.4:</b> Sağ Biyopsi ve Sperm Bulma Yüzdesi .....	30
<b>TABLO 7:</b> Hormonal Değerlerin Korelasyon Analizi .....	30
<b>TABLO 8:</b> Hastalarımızın Yaş Dağılımı .....	31
<b>TABLO 9:</b> Sağ ve Sol Testis Volümü .....	32
<b>TABLO 10:</b> Hormonal Değerlerin Sperm Pozitifliği ile İlişkisi .....	32



## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b><u>Sayfa no</u></b>
<b>Şekil 1:</b> Gametogenezis; germ hücrelerinin gamete dönüşmesi.....	5
<b>Şekil 2:</b> Spermatogenezisin şematik gösterilmesi.....	6
<b>Şekil 3:</b> Sperm Hücresi.....	6
<b>Şekil 4:</b> Normal ve anormal sperm morfolojileri.....	11
<b>Şekil 5:</b> Testosteron, FSH ve LH'nin erkek üreme sistemi üzerine etkisi .....	13
<b>Şekil 6:</b> Y kromozomunu Oluşturan Bölgeler .....	19
<b>Şekil 7:</b> Y Kromozomunda SRY Bölgesi.....	20

## RESİMLER LİSTESİ

<b>Resim 1:</b> Çeşitli Boyutlarda Sperm Başları Bulunan Örnekler .....	11
<b>Resim 2:</b> Maturasyon Arresti .....	15
<b>Resim 3:</b> Testiküler Fibrozis .....	15
<b>Resim 4:</b> Mikro TESE Yöntemi .....	17

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1:</b> Hastaların Yaş Dağılımı.....	31
<b>Grafik 2:</b> Hormonal Değerlerin Dağılımı.....	33

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	Adenozin Trifosfat
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin Salıcı Hormon
ICSI	Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IRMA	Immunoradiometric Assay
IVF	<i>İn vitro fertilizasyon</i>
L	Litre
LH	Luteinleştirici Hormon
ml	Mililitre
MIS	Müllerian Inhibitory Substance
mU	Mili Ünite
NOA	Non-obstrüktif <i>azoospermi</i>
NRX	Non-recombining Y
OA	Obstrüktif <i>azoospermi</i>
PAR	Psödo Otozomal Bölge
PRL	Prolaktin Hormon
SCOS	Sertoli Cell Only Sendrom
SOX9	SRY-box containing gene 9
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SRY	Sex Determining Region on Y
TDF	Testis Determining Factor
TESE	Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
Yp	Y Kromozomunun Kısa Kolu
Yq	Y Kromozomunun Uzun Kolu

## ÖZET

### **Non-obstrüktif Azospermik Erkeklerde Hormonal Değerlerin Testis Biyopsi Sonuçları İle Karşılaştırılması.**

**Amaç:** Bu çalışmada obstrüktif olmayan (non obstrüktif) *azoospermik* olgularda testis biopsi patoloji sonuçları ve hormon değerleri açısından sperm bulma başarısının araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal Metod:** 2006-2010 tarihleri arasında Alman Hastanesi Tüp Bebek Merkezi laboratuvarında uygulaması yapılan 89 non-obstrüktif *azoospermik* erkek bu çalışmada yer almıştır. Retrospektif olgu taraması esasına dayanan çalışmada 89 hastanın hormonal değerlerinin ve testis biyopsisi sonuçlarının değerlendirilebilmesi için SPSS 21.0 (SPSS Inc) istatistik programı kullanılmıştır.

**Bulgular:** İnfertilite şikayeti ile başvuran çiftlerin, erkek faktörü saptanan hastalara tetkik ve tedavi amacıyla testiküler biyopsi yapılmış olan hastaların, sperm bulma şansı farklı parametreler ile değerlendirilmiştir. Tese uygulanmış olan hastalara testis biyopsi sonuçları ile tese tipi değerlendirilmesi yapılmıştır. Testis biyopsisi bilateral olarak uygulanmıştır. Sol ve sağ biyopsi sonucunda 89 hastanın 85'inde mikro TESE yöntemi, 4'ünde ise standart TESE yöntemi sperm pozitifliği veya negatifliği hakkında bilgi vermiştir. Hasta dosyalarında yer alan FSH, LH, testosteron ve prolaktin hormon seviyeleri incelenmiş, sperm bulma durumuna göre, FSH ve LH hormonlarının ortalama değerleri normal kabul edilen aralıktan yüksek çıktığı, testosteron ve prolaktin hormon ortalama değerlerinin normal aralıkta olduğu görülmüştür.

**Tartışma:** Çalışmada sperm pozitifliğine bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür. Bireysel olarak plazma düzeylerinde farklılıklar olsa da gruplar arasında testosteron ve prolaktin düzeyleri yönünden fark görülmemiştir. Yüksek FSH ve LH düzeyi testislerdeki Sertoli ve Leydig hücrelerinde yeterli cevabın oluşmadığını göstermektedir. FSH, LH hormon ortalama değerlerinin normalden yüksek çıkması ve testis biyopsisinin, NOA tanısıyla TESE'de sperm bulma ihtimalini öngörecektir parametreler olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** İnfertilite, testis biyopsisi, *azoospermi*, mikro TESE, hormonlar

## ABSTRACT

### **Comparison of Hormonal Levels with Testicular Biopsy Results in Non-obstructive Azoospermic Men.**

**Objective:** In this study is intended to comparison hormone levels about presence of sperm and the results of testicular biopsy in patients with non-obstructive *azoospermia*.

**Material and Methods:** 89 non-obstructive azoospermic male that are investigated in the laboratory of Alman Hastanesi IVF center between of 2006-2010 took part in this study. SPSS 21.0 (SPSS Inc) statistical software are used in the study in order to evaluate the hormone levels and results of testicular biopsy of 89 patients.

**Results:** Male factor determinated patients of couples complaining about the infertility are implemented testicular biopsy for treatment, and chance of sperm findings is evaluated with different parameters. Type of tese is evaluated with the testicular biopsy results. Testicular biopsy is implemented as bilateral. In the result of right and left biopsy, Micro Tese method in 85 of 89 patients, and standard TESE method in 4 of them informed about the positiveness or negativeness of sperm. It is observed that average levels of FSH and LH are higher than normal accepted range, average levels of testosterone and prolactin are found in normal range by determining FSH, LH, testosterone and prolactin hormone levels.

**Conclusion:** Statistically significant differences have been seen in the study depends on the sperm positiveness. Despite individually different plasma levels, there is no difference in testosterone and prolactin levels between the groups. High levels of FSH and LH have shown that sufficient response has not been formed in Sertoli and Leydig cells in the testes. Advantages of micro TESE process has became disputable for the reason that FSH and LH hormone average levels are found higher than normal range , and testicular biopsy is one of the predictable parameter of possibility of sperm findings in TESE by NOA diagnosis.

**Key words:** infertility, testicular biopsy, *azoospermia*, micro TESE, hormones

## GİRİŞ

Normal doğurgan çiftlerde, normal sıklıkta cinsel ilişki durumunda aylık gebe kalma oranı % 25'dir. Bu oran 1 yıl sonunda % 85, 2 yıl sonunda ise % 90 civarındadır. Düzenli bir cinsel yaşama rağmen hiçbir korunma yöntemi uygulanmaksızın bir yıl içinde gebelik oluşmamasına infertilite denir. Bu üreme çağındaki evli çiftlerin %15'ini etkileyen bir sorundur. Çiftlerin %30-40'ında erkek, infertiliteden sorumludur. Düşük sayıda sperm üretimi görülmektedir. Erkek infertilitesinde yapılması gereken ilk basamak spermiyogram testidir. Semen analizi erkeğin fertilité değerlendirilmesinde en önemli aşamadır. Erkek üreme sağlığını, kromozomal anomaliler, hormonlar, sperm üretimi, sperm kanallarında spermin taşınması ve cinsel fonksiyonlar gibi etmenler etkilemektedir. Bunlardan herhangi birindeki bozukluk infertiliteye neden olmaktadır (1, 2).

İnsan testis gelişimi, Y kromozomun kısa kolundaki SRY geni (sex determining region of Y) ile başlatılır. Testis veya yumurtalık ile ilişkili kalıtsal allelleri, fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan transkripsiyon faktörleri arasındaki mekanik sınırları tanımlar (3). Erkek ve dişi yani, kadın XX erkek ise XY olarak, kendi cinsiyet kromozomu kompozisyonu ile genetik farklılık gösterir. X ve Y kromozomları, her iki otozomal, aynı ata çiftinden evrimleşmesine rağmen, Y kromozomunun erkeğe spesifik genler barındırması, erkek cinsiyet tayini, germ hücre farklılaşması ve çeşitli dokuların maskülinizasyonunda önemli rol oynarlar (4). Kadınlarda XX, erkeklerde XY şeklinde olmasına rağmen bazı erkeklerde XX biçiminde olmaktadır. Bu durum, normalde Y kromozomu üzerinde taşınan SRY gen bölgesinin, kromozom eşleşmesi sırasında X kromozomuna geçmesi ile ortaya çıkmaktadır. Anatomik olarak XX kromozom taşıyan erkekler, Y kromozomu yokluğuna bağlı olarak infertil olmaktadır (5). Tamamlanmamış bir erkeksi fenotip ve anormal hormon düzeyleri infertiliteyi doğrulamaktadır. 46 testiküler doku indüksiyon mekanizmaları, SRY geni ve diğer genetik veya çevresel faktörler, cinsiyet tayini ve farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (6).

Mikroenjeksiyon yöntemi ile obstrüksiyona bağlı olan veya olmayan azospermik erkek infertilitesine bağlı olgularda başarı ile testis spermleri kullanılarak fertilizasyon, gebelik ve canlı doğum sağlanmıştır. Bu yöntem sayesinde nonobstrüktif azospermik erkeklerde testisten cerrahi yöntemlerle sperm elde etme teknikleri geliştirilerek çocuk sahibi olma oranları arttırılmaya çalışılmıştır. İnce iğne ile sperm aspirasyonu, perkütan biyopsi veya açık cerrahi yöntem ile çoklu biyopsi ile testis dokusu alınarak sperm elde edilmesi bu amaç için kullanılan yöntemlerdir. Testiküler sperm elde edilmesi için operasyon mikroskopunu kullanılması ile mikro TESE tekniği ilk olarak Schlegel tarafından tanımlanmıştır (7, 8).

Azospermi, ejakülatta hiç spermin bulunmadığı erkek infertilitesi vakalarıdır. Azospermiye neden olan olguların yaklaşık 1/3'ini genetik faktörler oluştururken, vakaların en az %40'ı idiopatik olarak ve bilinmeyen genetik anormallikler olarak kategorize edilir. Azospermi, obstrüktif azospermi (OA) veya non-obstrüktif azospermi (NOA) olarak sınıflandırılmıştır. Her biri çok farklı etyolojilere ve tedavilere sahiptir (9).

Non-obstrüktif azospermi, tüm azospermi vakalarının %60'ını teşkil etmektedir. Non-obstrüktif azospermi (NOA), testislerde minimal veya tam gelişmiş hiçbir sperm üretimi

olmaması nedeniyle semen analizinde sperm yokluğu anlamına gelmektedir. NOA'da testis yetmezliği olur. Bu sorun, infertil erkeklerin % 10'ununda ve azospermik erkeklerin % 60'ında teŖhis edilir. Non-obstruktif azospermik hastalarda görülen hipospermatogenez, matürasyon arresti ve sertoli cell-only sendromu (SCOS) veya fokal olmayan spermatogenez en yaygın histolojik nedenlerdir (10).

Non-obstruktif azospermi olgularında ICSI (intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) kullanılır. Non-obstruktif azospermik durumlarda, ICSI ile birlikte TESE'nin bir tedavi Ŗekli olduğu kanıtlanmıŖtır (9).

FSH (Folikül uyarıcı hormon) ve LH (LuteinleŖtirici hormon) gonadları uyarıcı glikoprotein yapısındaki hormonlardır. FSH, kadında folliküler büyümeyi, erkekte ise spermatojenik epitel uyararak Leydig hücrelerinden testosteron salınımını tetikler. Laktasyon hormonu olarak bilinen prolaktin düzeyinin yksekliliğinin sperm üretimi ve cinsel fonksiyon üzerine olumsuz etkisinin olduğu bilinmektedir (11).

Hormonal değerler ve testis biyopsi sonuçları, ağır erkek infertilitesi ile iliŖkilidir. Bu alıŖmada, in vitro fertilizasyon (IVF) merkezlerinde, azospermik olgularda TESE (testiküler sperm ekstraksiyonu) sonucu sperm bulabilme olasılığının belirlenmesi ayrıca incelenen olguların FSH, LH, testosteron ve prolaktin düzeyleri ölçülerek hormonların olası etkileŖimlerinin değerlendirilmesi amalanmıŖtır.

## **2.GENEL BİLGİ**

### **2.1.İNFERTİLİTENİN TANIMI**

İnfertilite, çiftlerin bir yıl boyunca korunmadan düzenli ilişkilerine rağmen çocuk sahibi olamamasıdır. İnfertilite toplumlarda yaklaşık olarak % 15 sıklıkta görülür. İnfertil olguların % 20'sinde sadece erkek faktörü bulunurken, % 40'ında erkek faktörü diğer bir faktörle birlikte görülmektedir (12).

### **2.2. ERKEK İNFERTİLİTESİNİN BAŞLICA NEDENLERİ:**

Erkekteki kısırlık nedenlerini 2 ana gruba ayırabiliriz (13,14).

a) Sperm üretiminde bozukluk

b) Spermi testislerden dışarı taşıyan kanallardaki sorunlar

#### **a) Sperm üretiminde bozukluk**

Sperm sayısının düşük, hareketlerinin zayıf ve spermde şekil bozukluğu olması doğal yolla gebelik elde edilmesini zorlaştırır Sperm üretimini ve olgunlaşmasını etkileyen pek çok faktör vardır.

- **Varikozel**

Testisin toplardamarlarında anormal gelişmeler varikozel adını alır. Varikozel ısı artışına neden olarak sperm üretimi ve hareketliliği bozabilir.

- **Enfeksiyonlar**

Ergenlikte veya erişkin dönemde geçirilen kabakulak testislerde de orşite sebep olabilir. Bu durum sperm üretimini bozabilir.

- **İnmemiş Testis**

Erkek çocukta doğumda testisler kanal içinden yerlerine inmiş olmalıdır. Doğum sonrası 1 yaşa dek testisler torbalarına inmezse cerrahi ile yerlerine indirilmelidir. Aksi halde karınlarında ve testis kanalında kalan testisler ısıya maruz kalacağından sperm üretimi geri dönüşümsüz olarak bozulabilir ve bu durum testis kanserine de zemin hazırlar.

- **Çevresel Toksinler**

Kanser tedavisi için kullanılan ilaç ve ışın tedavileri testiste sperm ana hücrelerinde hasara neden olarak sperm üretimi bozabilirler. Bu durum tedavi öncesi hastaya açıklanarak spermlerin dondurularak saklanması önerilmelidir.

- **İlaç Kullanımı ve Alışkanlıklar**

Beyin sapını etkileyerek erkeklik hormonlarının üretimini ve dengesini bozan durumlar, karaciğer ve böbrek hastalıkları, geçirilen ateşli hastalıklar, hormon üretimini etkileyen ilaçlar, alkol, sigara ve uyuşturucu kullanımı, çok sıcak ortamlarda bulunmak, kimyasal madde ve radyasyon maruz kalmak sperm üretimini bozabilir.

- **Genetik Bozukluklar**

Menisinde hiç sperm olmayan veya 5 milyon'dan az sperm bulunan erkekte genetik bozukluk olabilir. Bu durumda kromozom tayini ve Y kromozomunda mikrodelesyon taraması yapılması uygundur. Bu bozukluklar Y kromozomu yoluyla erkek çocuğa genetik geçiş gösterecek ve erkek çocuk ileride aynı sorunla karşılaşabilecektir (13,14)

### **b) Sperm Kanallarına Ait Bozukluklar**

Spermin üretim yeri olan testislerden dışarı çıkmasını engelleyen tam veya kısmi tıkanıklıklar kısırlık nedeni olabilmektedir. Bu kanallar doğuştan gelişmemiş olabilir veya geçirilmiş enfeksiyon ve cerrahi operasyonlara bağlı olarak sonradan tıkanabilir. Sinir sistemi hastalıkları, şeker hastalığı, prostat, idrar kesesi ve kanalına ait geçirilmiş operasyonlar meninin dışarı atılmayıp idrar kesesine geri kaçmasına neden olarak kısırlığa neden olabilirler.(13,14)

## **2.3.SPERMATOGENEZİS:**

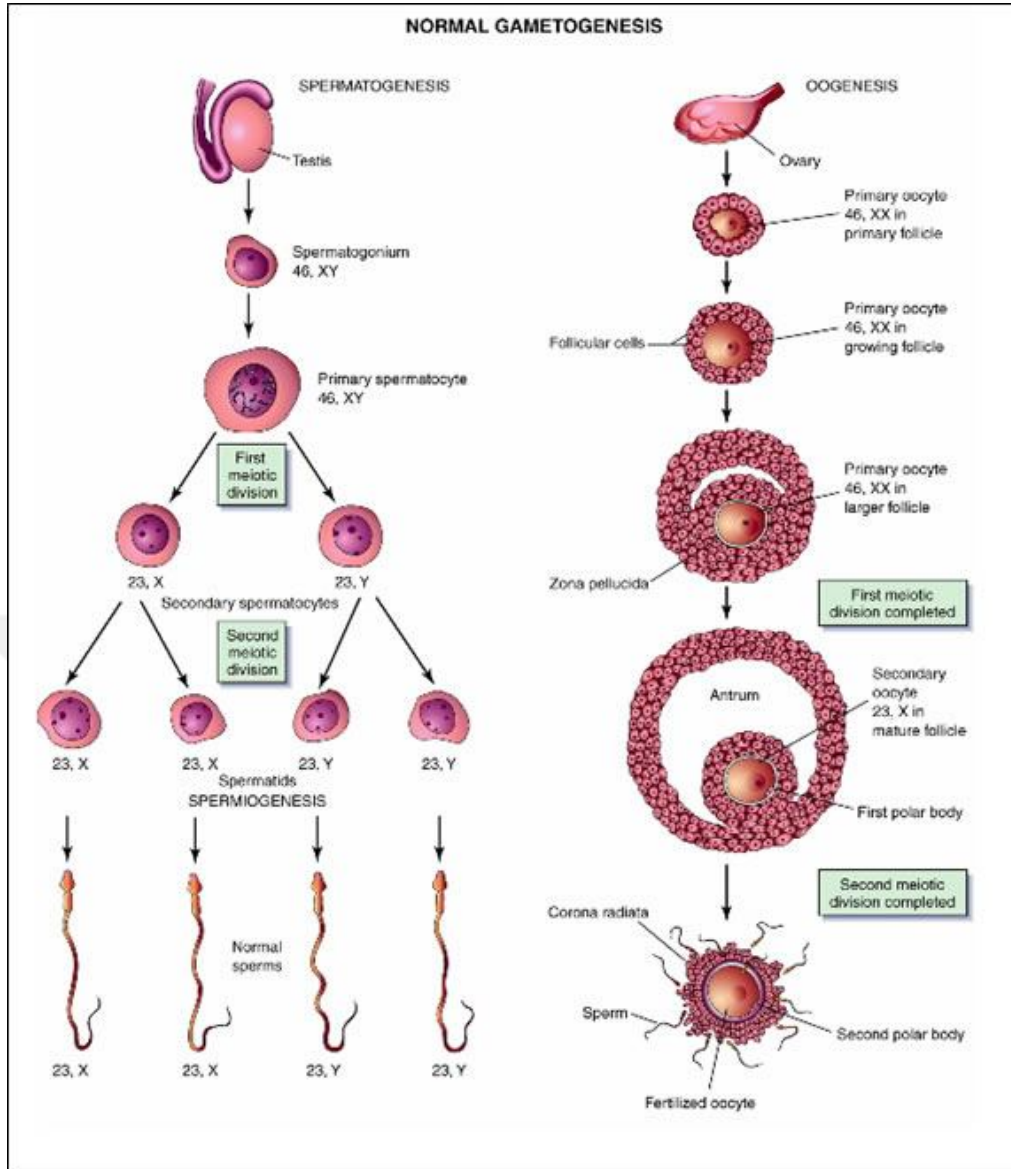
Spermatogenez hassas bir şekilde düzenlenir. İyi koordine mekanizması ile ayrışmamış germ hücrelerinin sperm hücresi haline gelmesi 'spermatogenez' olarak adlandırılır. Spermiogenez; Golgi, kapatma, akrozomal ve olgunlaşma aşamaları olarak dört aşamaya ayrılabilir (15).

Erkek üremesi; dört büyük farklılaşma aşamalarından, hücrelerden oluşan spermatogenezeye dayanır. Spermatogonium(mitoz), spermatozoid (mayoz), spermatozoid (postmeiotic; spermiogenic) ve spermatozoa (sperm)Spermatogenez genlerinde cinsiyet kromozomları bol miktarda bulunmaktadır (16).

### **2.3.1.Spermatogenezis Oluşum Aşamaları:**

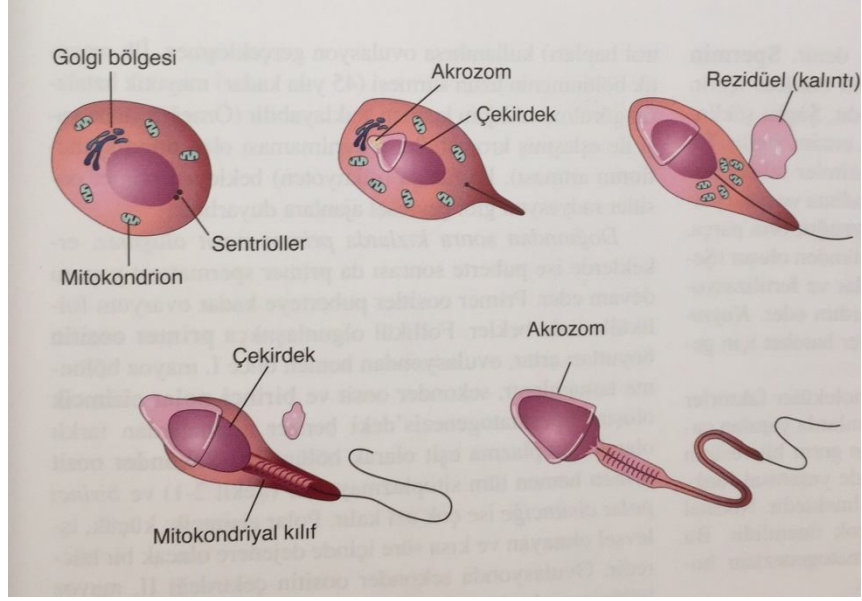
Spermatogenezis; spermatogonia'nın olgun sperme dönüşmesi sırasındaki olaylardır. Germ hücrelerinin olgunlaşma süreci pubertede başlar. Fetal hayatta testis seminifer tübüllerinde **spermatogonia** inaktif halde bulunur. Puberteye sayıları birden artmaya başlar. Spermatogonia mitoz bölünmeler geçirerek çoğalır ve değişikliğe uğrar, bir kısmı da dejenere olur (Şekil 1) (17).





**Şekil 1: Gametogenezis; germ hücrelerinin gamete dönüşmesi (17)**

Spermatogonya seminifer tübül içindeki en büyük germ hücresi olan **primer spermatosit** dönüşür. Ve her primer spermatosit indirgenme bölünmesi olan birinci mayoz bölünmeye sırayla girer ve primer spermatositin yarısı büyüklüğündeki iki haploid sekonder spermatosit oluşur. Daha sonra sekonder spermatosit ikinci mayoz bölünmeye girerek dört adet haploid kromozomlu spermatid oluşur. Spermatidler, sekonder spermatositlerin yarısı büyüklüğündedir. Spermatidlerden **spermiogenezis** adı verilen dönüşüm aşamaları sonrasında 4 tane olgun spermium oluşur (şekil2) (17).

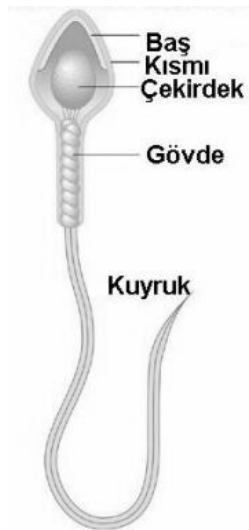


**Şekil 2: Spermatogenezisin şematik gösterilmesi (17)**

Spermiogenezis dahil olmak üzere spermatogenezis yaklaşık olarak iki veya üç ay sürer. Spermiogenezis tamamlandığında spermier seminifer tübüllerin lümenine geçer.

**Sertoli hücreleri**, seminifer tübüldeki germ hücrelerini besler ve destekler. Spermier seminifer tübülde depolanacakları ve işlevsel olarak olgun hale getirilecekleri *epididimise* pasif olarak taşınır. Epididimis testisin arka kısmına yerleşmiş uzun kıvrıntılı kanallardan oluşur (18).

**Olgun sperm**; baş ve kuyruktan oluşan, serbest yüzebilen, aktif olarak hareketli bir hücredir(şekil3).



**Şekil 3: Sperm Hücresi (19)**

Spermin başı ile kuyruğunun birleştiği yere **boyun** denir. Spermin başı, spermin en büyük kısmıdır ve haploid nükleus içerir. Nükleusun 2/3 ön kısmı **akrozom** oluşturur. Bu yapının içinde birçok enzim vardır. Ve bunlardan en önemlisi **akrozindir**. Bu enzimler spermin fertilizasyon sırasında korona radiata ve zona pellusidayı geçmesini kolaylaştırır. **Spermin kuyruğu**; orta parça, esas parça, son parça olmak üzere üç kısımdan oluşur. Kuyruk spermin hareketini sağlar ve fertilizasyonun gerçekleşeceği yere gitmesine yardımcı olur. Kuyruğun orta kısmında bulunan mitokondriler ise hareket için gerekli adenozin trifosfatı (ATP) sağlar (17).

## **2.4. ERKEK İNFERTİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:**

Klinik araştırma sırasında erkek infertilitesinde değerlendirme; anamnez, fizik muayene ve ejakülatın laboratuvarında incelenmesini kapsar. Hastanın öyküsü ayrıntılı olarak alınmalıdır. İnfertilite öyküsü, cinsel yaşam öyküsü, çocukluk çağı hastalıkları ve gelişim öyküsü, enfeksiyonlar, geçirilmiş operasyonlar, gonadal toksinlere maruziyet, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve aile öyküsü alınmalıdır. Erkek infertilitesi değerlendirilirken tıbbi ve üreme öyküsü, bir ürolog ya da bu konuda uzman kişi tarafından yapılmış fizik muayene ve en az iki semen analizi gereklidir. Sonuca bağlı olarak ek testler istenebilir. Bu testler; ek semen analizi, endokrin değerlendirme, postejakulatuar idrar analizi, ultrasonografi, semen ve spermle ilgili özel testler ve genetik tarama olarak sıralanabilir (20, 21).

### **2.4.1. Semen Analizi (Spermiyogram):**

- a) Erkek infertilite tanısı için ilk yapılması gereken ve en basit test spermiyogram analizidir.
- b) Erkek infertilite araştırılmasındaki ilk adım en az 4 hafta ara ile uygun yapılmış 2 semen analizi olmasıdır.
- c) Semen analizi için incelenecek ejakülat 3-4 günlük cinsel perhiz sonrasında, steril bir kaba alınmalı ve cinsel perhiz 7 günü geçmemelidir.
- d) Örnek en geç 30 dakika içerisinde tetkik yapılacak laboratuvara getirilmiş olmalıdır.
- e) Ejakülatın makroskopik görünümü, miktarı, likefaksiyon zamanı, viskozitesi ve pH'ı değerlendirilir. İlk değerlendirme için iki örnek alınmalıdır. İki örnek arasında geçen zaman 7 günden az, 3 haftadan çok olmamalıdır. Semen analizinin en önemli kısmını ise mikroskopik inceleme oluşturmaktadır (20, 21).

#### **2.4.1.1. Semen Mikroskopik İncelenmesi:**

Mikroskopik değerlendirme sonucunda spermiyogram WHO parametrelerine göre yorumlanır (Tablo 1).

**TABLO 1: Semen Analizi İçin En Düşük Referans Parametreleri (WHO, 2010) (22)**

Semen hacmi	1.5ml
Total sperm ( $10^6$ /ejekülat)	39 (33-46)
Sperm sayısı/ml ( $10^6$ /ml)	15 (12-16)
Total motilite (%)	40 (38-42)
Progresif hareketli (%)	32 (31-34)
Canlılık (vitalite) testi (%)	58 (55-63)
Normal morfolojide sperm (%)	4 (3.0-4.0)
Ph	$\geq 7.2$
Peroxidaz pozitif lökosit( $10^6$ /ml)	$\leq 1$

**TABLO 2: Sperm Konsantrasyonuna Göre Sınıflama (20)**

Tanım	Sperm Sayısı (milyon/ml)
Azoospermi	0
Şiddetli Oligospermi	<1
Orta Oligospermi	1-5
Hafif Oligospermi	5-15
Normospermi	>15

1978 yılında Makler tarafından sperm sayımı için özel tasarlanmış Makler sperm sayım kamaraları kullanılmaktadır. Makler sayım kamarası ile sayım yapıldığında 10 tane orta boy karedeki toplam sperm sayısı milyon/ml olarak kaydedilir. Semen örneğinin incelendiği gözeneğin 10  $\mu$ m derinliğinde olması spermatozoanın tek bir düzlemde serbest hareketine olanak sağlamakta, ayrıca sayım daha kolay yapılabilir. Bu alet ile hareketlilik yüzdeleri de daha kesin olarak saptanabilmektedir (20).

Mikroskopik incelemede sperm sayısı, hareketliliği, yuvarlak hücre sayısı ve morfoloji incelenir. Güvenilir bir değerlendirme için ideal olan 100 karedeki spermleri saymaktır. Tek karedeki ortalama sperm sayısı temel alınır sayım milyon/ml olarak ifade edilir. Sperm konsantrasyonu, total ejakülattaki 1 ml deki sperm sayısı olarak tanımlanır. Eğer 100 karelik alan içerisinde sperm görülmemiş ise alan dışındaki bölgeler de taranmalıdır. Ejakulatta sperm görülmez ise santrifüj edilerek pellete bakılmalıdır. Eğer santrifüj sonunda da sperm görülmez ise ‘‘azoospermik örnek’’ denilmektedir (20,22).

#### **2.4.1.2. Sperm Hareketliliği ve Motilitenin Değerlendirilmesi**

Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen ve hareketliliği dört dereceyle değerlendiren sistem uygulamasının kolay olması nedeniyle rutin semen analizinde tercih edilmektedir. Hareketlilik WHO kriterlerine göre 0 (hiç sperm yok) ile 4 (iyi ileri hareketli) arasında dört sınıfta değerlendirilmektedir:

- a- Hızlı doğrusal ilerleyici hareket (+4)
- b- Yavaş doğrusal ya da doğrusal olmayan ilerleyici hareket (+3)
- c- Yerinde hareket (+2)
- d- Hareketsiz anormal (+1)

Motilite %0 olduğu durumlarda vitalite (canlılık) testi yapılmalıdır. Bazı örneklerde spermlerin büyük çoğunluğu vital fakat hareketsiz olabilmektedir. Vitalite testinde canlı sperm oranı > %70 olmalıdır (21).

#### **2.4.1.3. Sperm Morfolojisinin Değerlendirmesi**

Semen analizinde değerlendirilen en önemli kriterlerden birisi de spermin yapısal özelliklerinin incelenmesine dayanan morfolojik sınıflandırmadır. Normal bir sperm, baş ve kuyruk olmak üzere iki parçadan oluşur. Baş kısmında akrozom, post akrozomal parça ve çekirdek (nükleus) bulunur. Kuyruk ise boyun, orta parça, ana parça ve son parçadan meydana gelmiştir. Orta parçada spermin hareketi için enerji üreten mitokondriler yer alır. Spermin kuyruk kısmında oluşan anomaliler spermin motilitesi üzerine olumsuz etki oluşturur (21,23).

#### **Normal Spermin Morfolojik Özellikleri**

Kruger kriterleri ve WHO kriterleri ile belirlenmiştir ( Tablo 3). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre spermlerin en az %30 ‘unun morfolojisinin normal olması gerekirken, Kruger kriterlerine göre >%4 normal morfolojili sperm olması gereklidir (23).

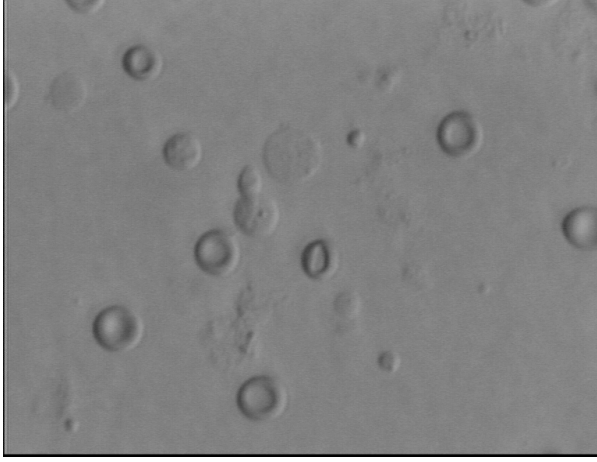
**TABLO 3: Kruger Kriterlerine Göre Sperm Morfolojisi (23)**

Baş	Uzunluk 5-6 mikron Genişlik 2.5-3.5 mikron
Akrozom	Başın %40-%70'ini oluşturmali
Orta Parça	Genişlik 1 mikron Uzunluk 1.5 x baş uzunluğu
Kuyruk	Boyu yaklaşık 45 mikron Uniform Orta parçadan daha ince Kıvrılmamış Kırık içermeyen
Sitoplazmik damlacık	Baş alanının %30-70'inden az Sadece orta parçada lokalize

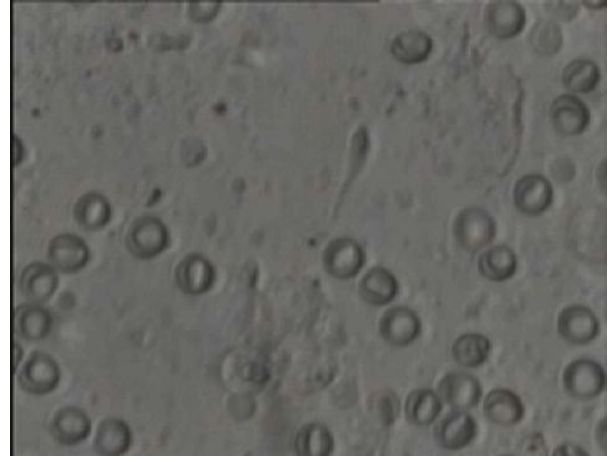
Morfolojik değerlendirme için en az 200 sperm hücresinin incelenmesi gereklidir. İmmersiyon merceği kullanılmalıdır, anormal sperm formları baş, ana parça ve kuyruk anormalliklerini içerir (Şekil 4) (22).



**Şekil 4: Normal ve anormal sperm morfolojileri (24)**



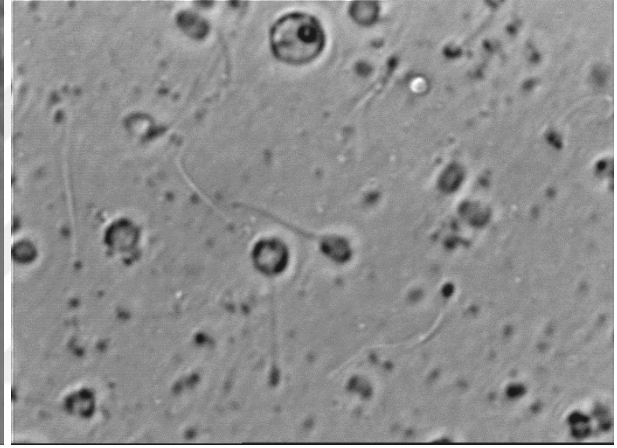
**A) İnce Uzun Başlı**



**B) İnce Uzun Başlı**



**C) Çift Kuyruklu ve Anormal Başlı**



**D) Büyük Başlı**

**Resim 1: Çeşitli Boyutlarda Sperm Başları Bulunan testis biyopsi örnekleri (Alman Hastahanesi IVF Ünitesinden elde edilmiştir.)**

## **2.5 SPERMATOGENEZİN HORMONAL KONTROLÜ**

Hipotalamus ve hipofiz, leydig hücrelerindeki testosteron sentezi ve semnifer tübüllerdeki spermatogenezi gibi testislerdeki gonadal fonksiyonları uyarr. Testiste aromataz aktivitesi primer olarak Leydig ve Sertoli hücrelerinde lokalizedir. Artmış östradiol hipofizdeki LH ve/veya FSH sekresyonunu azaltarak veya direkt testosteron sentezini inhibe ederek spermatogenezi bozabilmektedir (25,26).

Nonobstrüktif azoospermi nedenleri; anorşi, testis travması, testis torsiyonu, inmemiş testis, Klinefelter sendromu, germ hücre aplazisi, fokal hipospermatogenez, matürasyon arresti,

orşit, radyasyon, sıcaklık artışı, gonodotoksik ajana maruziyet, karaciğer sirozu ve böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklar, testis tümörleri, varikosel, testis vaskülarizasyonunu bozabilecek cerrahi girişimler ve idiyoatik nedenlerdir. Nonobstrüktif azospermimin kesin tanısı testis biyopsisiyle konmakla birlikte, artmış FSH düzeyi, azalmış testosteron/östradiol oranı gibi bazı parametreler testiküler yetmezlik ön tanısını düşündürmelidir (27).

### 2.5.1. FSH, LH ve Testosteronun Erkek Üreme Sistemi Üzerine Etkisi

Azoospermik hastaların değerlendirilmesinde hormonal testler önemli rol oynamaktadır. Hormonal tetkikler primer veya sekonder testiküler yetmezlik ayırımında yardımcı olurlar. Hormonal tetkik açısından FSH, LH, Prolaktin ve testosteron düzeyleri ölçülmelidir. FSH düzeyleri sertoli hücreleri tarafından salgılanan inhibin B tarafından regüle edilir. Spermatogenez zarar gördüğünde, Sertoli cell only sendromu (SCOS) ve testiküler irradyasyon sonrası gibi, inhibin B düzeyi düşer ve FSH yükselir. FSH düzeyi açısından spermatogenezin normal ya da anormal olduğunu gösteren kesin bir değer yoktur. FSH'nın diyagnostik doğruluğu sınırlıdır ve ancak spermatogenez yokluğunun son aşamalarında FSH düzeyi etkilenir ve artar. Fokal SCOS ve hipospermatogenez gibi durumlarda FSH normal düzeylerde. Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)'ye aday olacak azospermik hastaların seçiminde FSH'nın bir değeri yoktur. LH ve testosteron düzeyleri de tanıya yardımcı olabilir (28).

FSH ve LH gonadları uyaran glikoprotein yapıdaki hormonlardır. Folikül uyarıcı hormon (FSH), testiste yumurtalığın ve spermatogenez foliküllerinin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır(29).

Testosteron insan vücudunun en önemli androjenidir. Ergenlik sırasında erkek bedenindeki fizyolojik değişikliği sağlayan, ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişimi, libido ve sperm olgunlaşması, puberte ile birlikte yetişkin erkeklerin yaşamı boyunca sperm üretimi ve seks gücünün korunmasında rol alan en önemli hormondur (30).

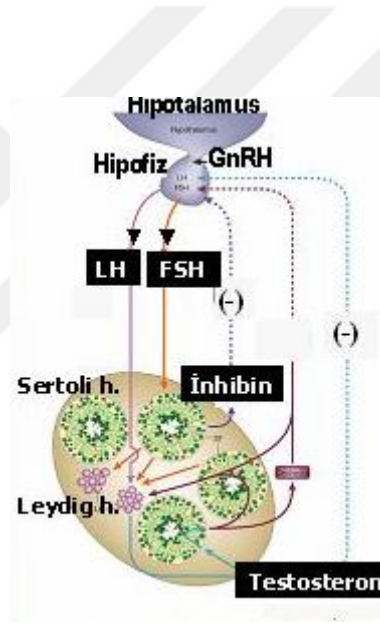
Testisler tarafından spermin yeterli üretimi, hipotalamus-hipofiz-gonadlar ekseninin tam fonksiyon görmesini gerektirir. Hipotalamik nörosekretuar hücreler peptid yapıdaki gonadotropin-releasing hormonu (GnRH) üretirler. Bu peptid yapıdaki hormon portal dolaşıma her 70-90 dakikada bir salgılanarak Hipofiz bezine ulaşır. Hipofizin anterior bölgesindeki hücrelerin (gonadotropinler) uyarılması ile folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) salgılanır. Gonadotropinler dolaşım ile testislere ulaşır ve spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanır. Leyding hücreleri testisin interstisiyel dokusunda yer alır. LH, leyding hücrelerinin hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre içi döngüsel adenozin monofosfat (cAMP) seviyesinin artışına yol açar. Bu durum leyding hücrelerinden testosteron üretiminin artışına sebep olur. Spermatidlerden olgun sperm oluşması (spermiyogenez) FSH olmadan gerçekleşmezken, spermatogenezin başlaması testosteron gerektirir (31).



### 2.5.1.1. Testosteron Sentezi:

Seminifer tübüllerde bulunan sertoli hücreleri FSH ile bağlanan hücre yüzey reseptörlerine sahiptir. Bu bağlanma spermatogenezin tamamlanmasını sağlar. Testosteron pasif bir şekilde dolaşıma difüze olarak hipotalamik hipofizden LH salgılanmasında bir negatif feedback' e yol açar. Sertoli hücreleri bir alfa ve bir beta alt ünitelerinden oluşan inhibini üretirler. Hipofiz gonadotropoları inhibin için özel reseptörlere sahiptirler. Bu hormonun bağlanması, FSH salgılanmasını inhibe eder. Normal fonksiyon gören hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen ve normal spermatogenezde gonadotropin ve hormon seviyeleri tam olarak regüle edilir.

Hipotalamus ve hipofiz fonksiyon bozukluklarında FSH, LH ve testosteron seviyelerinde azalma görülür. Bu durumda testislerde uyarı eksikliği, azalmış sperm üretimi ve küçük testise yol açar. Diğer yandan sertoli ve leyding hücrelerinin yetersiz fonksiyon görmesi, hipofize negatif feedback'i ortadan kaldırır ve primer testiküler yetersizlik ile birlikte görülen artmış FSH ve LH seviyelerinde artış görülür (31) (Şekil 5).



Şekil 5: Testosteron, FSH ve LH'nin erkek üreme sistemi üzerine etkisi (32)

### 2.5.2. Prolaktin ve Erkek Üreme Sistemine Etkisi:

Seminal veziküllerde ilk defa 1975 tarihinde gösterilmiştir. Seminal plazma prolaktin düzeyi kan serum düzeyinden 4-7 kat fazladır. Seminal plazmadaki fizyolojik rolü kesin bilinmemekle birlikte seminal plazma ile spermatozoa arasında Na - K<sup>+</sup> taşınmasını etkileyerek sperm metabolizması ve motilitesi üzerinde etkili olduğu sanılmaktadır (33).

Prolaktin seviyesi yüksek olduğunda testosteron azalması, empotans, vücut kıllarında azalma, testislerde yumuşama, sperm sayısında azalma ve memelerde büyüme (jinekomasti) görülebilir. Bazı erkeklerde enerji azalması, kas kitlesinde azalma ve kan sayımında azalma olur (34).

Prolaktin, ön hipofizdeki asidofilik laktotrofik hücrelerde sentezlenen, 199 aminoasitten (23 kDa) oluşan tek zincirli bir polipeptiddir. Prolaktin reseptörü, sitokin/hemopoetik reseptör ailesine aittir, birçok doku tarafından eksprese edilir (35).

Prolaktin, testiste Leydig hücrelerinde LH reseptörlerine olan affinitesi nedeniyle önemlidir ve testosteron yapımını dolaylı olarak etkilemektedir. Ancak prolaktinin spermatogenez ve sperm fonksiyonlarına etkisi halen tam olarak belirlenememiştir. Bir çok çalışma prolaktin ve semen özellikleri arasında pozitif ilişki olduğunu gösterirken, bazı çalışmalar böyle bir ilişkiyi gösterememiştir (36).

Prolaktin hormonunun birçok etkisi bulunmaktadır.

1) Meme bezini uyararak süt salgılanmasını sağlar (37).

2) Adet düzeni ve üreme fonksiyonları üzerinde de önemli bir etkisi vardır. Prolaktin salgılanmasında artma olduğu zaman adet düzeni bozulmakta ve bazen adet tamamen kesilebilmekte veya adet kanamalarında artış görülebilir (38).

3) Büyüme ve gelişmede rol alır.

4) İkincil cinsiyet karakterlerin oluşmasını sağlayan östrojen hormonu ile progesteron hormonunun ovaryumdan salınmasını düzenler (39).

## 2.6. TESTİS ( Yumurtalık) BİYOPSİSİ

Testis biyopsisi, testiste sperm üretiminin normal olup olmadığını öğrenmek için yapılır. Testisten parça alma (biyopsi) işlemi ejakülatta (menide) sperm yokluğunda (azospermi) uygulanmaktadır (40).

Günümüzde testis biyopsisi bir tanı aracı olarak değil, TESE'nin bir parçası olarak tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Testiküler histoloji, TESE'de sperm bulunup bulunmayacağını belirlemede iyi bir prediktif faktör olarak bilinmektedir. Bunun aksine, testis biyopsisinde sertoli cell only sendromu saptanan hastalarda bile daha sonra yapılacak TESE operasyonlarında azımsanmayacak oranlarda sperm bulunabildiği ve testiküler histolojinin TESE başarısını göstermede yeterli olmayabileceğini öne süren çalışmalar da yapılmıştır (41).

Testis biyopsileri normal spermatogenez , matürasyon arresti, hipospermatogenezis, 'sertoli cell only' sendrom, tübüler fibrozis olarak değerlendirilmişlerdir (42).

1) **Normal Spermatogenez:** normal sperm üretiminin olmasıdır. Spermatogenezin tüm evrelerindeki germ hücrelerinin seminifer tübüller içerisinde görülmesi gerekir. Azoospermi veya şiddetli oligospermi vakalarında, böyle bir biyopsi sonucu sperm kanallarında tıkanıklığı düşündürür.

2) **Matürasyon Arresti:** Spermatogenez'in herhangi bir aşamada durmasıdır. Erken, geç, komplet ve inkomplet formları mevcuttur. Dokuda büyük oranda spermatogonia ve primer spermatozoid mevcuttur ve azospermi ile sonuçlanır. Artmış plazma FSH düzeyine düşük inhibin B düzeyi eşlik etmektedir (Resim 2).



**Resim 2: Maturasyon Arrestiti , spermatozoid aşamasında hücreler(Alman Hastahanesi IVF Ünitesinden elde edilmiştir.)**

**3) Hipospermatogenezis:** Germ hücresinin sayılarının azlığını ifade eder. Normospermik olgulara göre, artmış plazma FSH düzeyi, düşük inhibin B düzeyi görülmektedir.

**4) Sertoli Cell Only Sendrom (SCOS) :** Tubuluslarda sadece sertoli hücrelerinin var olduğu durumdur. Sperm üreten hücrelerin tamamen veya kısmen yokluğudur. Kanser tedavisine, geçirilmiş enfeksiyonlara ve genetiksel defektlere bağlı olabilir. Sertoli cell only sendromlu hastalarda FSH seviyesinin normal ya da yükselmiş olması ile birlikte, testis boyutları da küçükten normale kadar değişir. Artmış plazma FSH düzeyi ve düşük inhibin B düzeyi görülmektedir.

**5) Tübüler Fibrozis:** Testis dokusundaki harabiyetin ileri derece olduğu durumdur. Sperm üreten hücreler ve Sertoli hücreleri kaybolmuş, Leydig hücreleri azalmıştır. Bu durum karyotipik anomali, akkiz gonadotropin eksikliğine , radyasyon tedavisine, kabakulak enfeksiyonuna, inmemiş testise ve testis dokusunun oksijensiz kalmasına bağlı olabilir (Resim 3) (43,44).



**Resim 3: Testiküler Fibrozis örneğinden alınmıştır(Alman Hastahanesi IVF Ünitesinden elde edilmiştir.)**

İnfertil erkeklerde en yaygın bozukluk hipospermatogenez, Sertoli Cell Only sendromu ve matürasyon duraklamasıdır. Hipospermatogenez olan hastalarda spermatozoa TESE ile hemen hemen tüm hastalarda elde edilebilmektedir. Ayrıca bir biyopsi örneğinde birden fazla histopatolojik tip de bulunabilir. Dolayısıyla olguların çoğunda testis biyopsisi hastanın infertilitesinden sorumlu spesifik bir etiyolojik faktörü tanımlayıcı sonuç vermez (45)

Testis biyopsisi, kolayca uygulanabilen cerrahi bir işlemdir. Ancak unilateral testis biyopsisinin tanı için yeterli olup olmadığı tartışmalıdır. Son yıllarda spermatidin ovum içine mikro enjeksiyonu ile fertilizasyon oluşturulması bu yöntemin önemini artırmıştır. Testislerin birinde daha iyi spermatogenetik bulgular olduğunda, bu hastalarda testiküler spermatidlerin kullanılarak mikromanüplasyonlar yardımı ile üreme tekniklerinin uygulanabilmesini sağlamaktadır (46).

## **2.7. AZOSPERMİK ERKEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Azospermi mikroskopik incelemede sperm olmamasıdır. Tanıyı koymak için semen örneği yüksek derecede santrifüj edilir ve pellet yüksek büyütme (400X) de incelenmektedir. Sperm yokluğunun ispatlanabilmesi için en az iki kez inceleme yapılmalıdır (45).

Azospermi, obstrüktif azospermi (OA) veya non-obstrüktif azospermi (NOA) olarak sınıflandırılmıştır. Non obstrüktif azospermi olan erkekler epididimal transportu sağlamayacak kadar düşük dereceli sperm üretimi yapmakta ve sperm ejakülata katılamamaktadır. Azospermi saptanan hastalarda ürolojik muayene yapılmalıdır. Hastanın hikayesi alınarak fizik muayenesi yapılmalı, skrotum ve testis muayenesi, epididim, vaz deferens varlığı açısından değerlendirilmeli ve hormon tetkikleri (FSH, LH, Testosteron,PRL) yapılmalıdır (45).

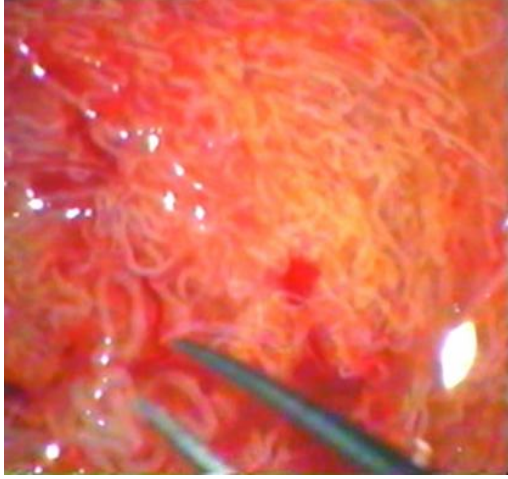
Non obstrüktif azospermi hastalarında hormonal bozukluğa bağlı tedavi edilebilir bir neden dışında diğer tüm hastalarda yapılması gereken işlem ameliyat altında testiste sperm yapan kanalcıkların incelenerek sperm elde edilmesi işlemidir (47).

### **2.7.1. Mikro TESE Yöntemi**

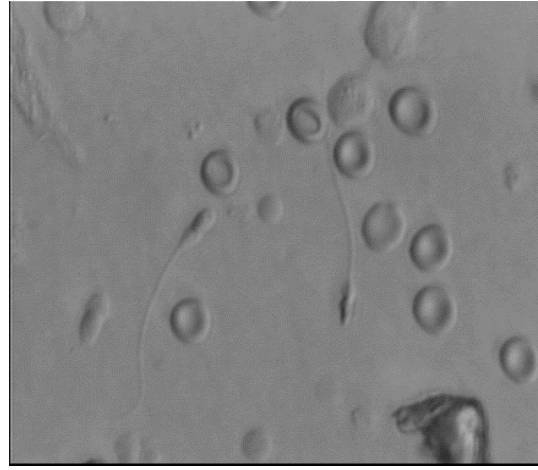
Mikro-TESE işlemi nonobstrüktif azospermili erkeklere çocuk sahibi olma fırsatı sağlamaktadır (48) (Resim 4).

NOA (non obstrüktif azospermi) hastalarında TESE öncesi testislerde spermatozoa olup olmadığını gösterecek herhangi bir klinik test yoktur. Fakat, spermatozoa bulma oranını etkilediği düşünülen bazı parametreler bulunmuştur ve bu parametrelerle ilgili birçok araştırmalar yapılmıştır. En çok yapılan çalışmalar testis volümü, FSH düzeyi, daha önce yapılan testis biyopsisi sonucu ve kromozomal anormallikler üzerinedir (49).

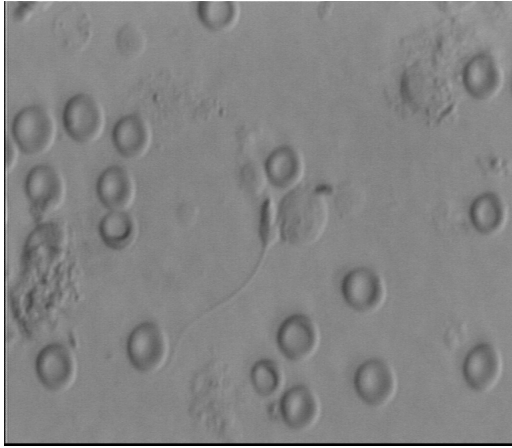
TESE de başarıyı belirleyen faktörlerden önemli bir tanesinin de TESE operasyonunun şekli olduğu bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada sperm bulma olasılığı mikro TESE operasyonunda konvansiyonel yöntemle göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (41).



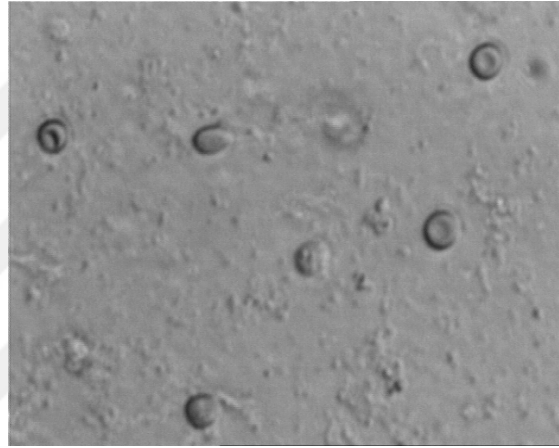
**A) Mikro TESE İşlemi**



**B) TESE İşlemi Sonrası Elde Edilen Sperm**



**C) Sperm Bulunan Örnek**



**D) Sperm Bulunmayan Örnek**

**Resim 4: Mikro TESE Yöntemi ile elde edilen hücre çökeltisinin incelenmesi**

## **2.8. Y KROMOZOMU VE ÖZELLİKLERİ**

Y kromozomu, iki eşey kromozomundan biridir. Eşey kromozomları insanlarda bulunan 23 homolog çiftin biridir. Y kromozomu, 58 milyon baz çifti ve erkek hücrelerindeki toplam DNA'sının %2,5'ini içermektedir. Y kromozomu, X kromozomuna göre daha küçük olduğundan karıştırılmaz. Her insan normalde eşey kromozomlarından ikisini bulundurmaktadır. Kadınlar bir çift homolog X kromozomu taşıırken (46,XX), erkekler bir X bir Y kromozomu (46,XY) taşırlar (50).

X ve Y kromozomlarının sadece küçük bir parçası homologtur. X kromozomu üzerinde taşınan genlerin çoğunun, oldukça küçük olan Y kromozomu üzerinde karşılığı yoktur ve Y kromozomu, X kromozomu üzerinde olmayan genlere sahiptir. X ve Y kromozomları

bireyin cinsiyetini belirledikleri için bu kromozomlara eşey kromozomları, diğer kromozomlara ise otozomal adı verilmektedir (51).

Y kromozomu üzerinde taşınan bir gen ve testis determining factor (TDF) etkileyerek gelişimi erkek yönünde göstermediği takdirde, over yönünde gelişim olmaktadır. Y kromozomu varlığında medüller doku, seminifer tübüllerden ve plasentadan salgılanan insan koryonik gonadotropini, varlığında androjen salgılama yeteneğine sahip, Leydig hücrelerinden oluşan tipik testisi oluşturmaktadır (52).

Y kromozomu, polimorfizm çalışmalarında, genetik eşleştirmede, paternal ( baba tarafından) soyağacının belirlenmesinde, atalarımızın yaşadığı coğrafik dağılımın araştırılmasında, haplogrup göç ve yoğunluk haritasının belirlenmesinde ve babalık tayininde başarıyla kullanılmaktadır (53).

### 2.8.1. Y Kromozomunun Yapısı

Y kromozomu, kısa (Yp) ve uzun (Yq) koldan oluşan bir kromozomdur. Erkekliği belirleme etkisi, kromozomun kısa kolunda ( Yp11 ) yerleşmiş bulunan SRY geni tarafından yerine getirilir.

Spermatogenez ile ilgili genler Y kromozomunun uzun kolunda ( Yq11 ) bulunmaktadır (54).

Y kromozomunda üç bölge tanımlanmıştır (Şekil6) (55).

a) Pseudotozomal bölgeler (PAR)

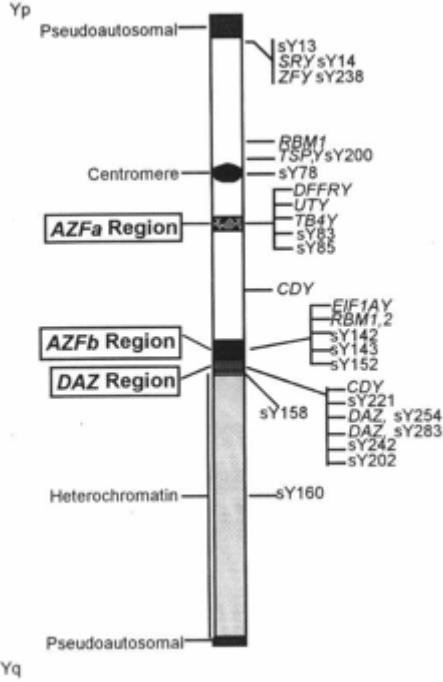
b) Ökromatik ve heterokromatik bölge

**a) Pseudotozomal Bölgeler (PAR):** X kromozomu ve Y kromozomu arasındaki rekombinasyon genellikle, cinsiyet kromozomlarının ucundaki iki küçük psödotozomal bölgelerinde (PAR) olduğu düşünülmektedir. PAR1 insan cinsiyet kromozomlarının proksimal kolunun ilk 2.7 mb'lık bölgesine karşılık gelirken, her bir cinsiyet kromozomunun uzun koluna uzaklığı 320 kb olan PAR2 ise daha küçük bir alanı kapsar (56).

Diğer bölgeleri ise Y kromozomunun rekombinasyona girmeyen NRY bölgeleridir.

**b) Ökromatik ve Heterokromatik Bölge:** Yp ve Yq'nun prosimal kısımlarında ökromatin içeren bölgeler bulunurken, heterokromatin bölge Yq'nun distalinde yer almaktadır. Heterokromatin bölgenin uzunluğu değişkenlik gösterir ve Yq'nun 1/3-1/2' lik kısmını oluşturmaktadır.

Sitogenetik olarak Yp'deki ökromatik bölge Yp11, Yq'nun ökromatik proksimal bölgesi Yq11 ve heterokromatik distal bölgesi Yq12 olarak ayrılmaktadır (55).



**Şekil 6: Y kromozomunu Oluşturan Bölgeler (57)**

### 2.8.2. Y Kromozomu ve SRY Geni

Testis oluşumu, Y kromozomunun kısa kolundaki SRY (sex-determining region Y linked) geninin varlığıyla belirlenmektedir. Bununla birlikte, gebeliğin altıncı haftasına kadar, gonadlar başkalaşmadan kalır. Altıncı ve yedinci haftalarda SRY geni etkisiyle gonadlar testis yönünde gelişmeye başlar. Sekizinci haftaya kadar Sertolli hücreleri gelişir ve Müller kanalının gerilemesini sağlayan MIS (Müllerian inhibitory substance) salgılar. Leydig hücreleri ise, 9. haftadan başlayarak gelişir ve Wolf kanalı gelişimini uyaran testosteronu salgılamaya başlar (58).

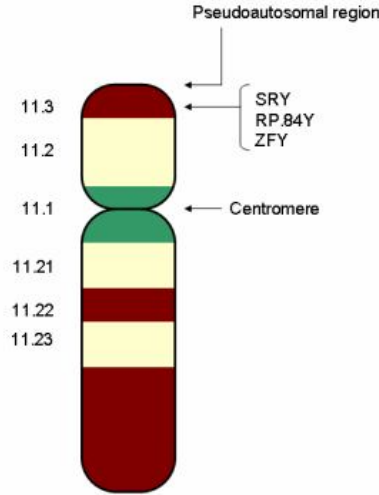
X ve Y kromozomu aynı atadan gelişmiş olmasına rağmen, erkeğe özgü genler barındıran Y kromozomu, erkek cinsiyet tayininde, çeşitli dokuların maskülinizasyonu ve germ hücre farklılaşmasında önemli rol oynarlar (4).

SRY geninde meydana gelen mutasyonlar gonadların testis yönünde farklılaşmasını engelleyerek dişi fenotipi ile birlikte XY cinsiyet dönüşümü ve saf gonadal disgenezi gelişimine neden olabilmektedir. Bu gende tanımlanmış farklı mutasyonlar gonadal disgenezi olgularının %15'inden sorumludur (59).

Normalde cinsiyet kromozomları kadınlarda XX, erkeklerde XY şeklinde olmasına rağmen bazı erkeklerde XX biçiminde olmaktadır. XX testiküler bozukluğu olan hastalarda etiyoloji tam olarak bilinmemesine rağmen en sık kabul edilen etiyolojik mekanizma, Y kromozomunun bir parçasının X kromozomuna translokasyonudur. Bu teoriye göre bu hastaların erkek fenotipinde olmalarına rağmen 46 XX kromozomlarına sahip olmalarının

nedeni hücre bölünmesi esnasındaki hataya bağlıdır. Yani, bu cinsiyet kromozomlarının oluşumundan sorumlu olan mayoz bölünme sırasında X ve Y kromozomunun bazı parçaları arasında karşılıklı değişimler olmaktadır. Ve normalde Y kromozomu üzerinde taşınan SRY geninin, babadan gelen X kromozomu üzerinde kendini göstermesiyle açıklanmaktadır (60).

Genetikçiler 1990 yılında erkeklik karakterini belirleyen Y kromozomu üzerindeki bölgeyi belirleyerek bu bölgeye SRY (Sex Determining Region / Cinsiyeti Belirleyen Bölge) ismi verilmiştir. SRY tarafından kodlanan proteinler, çeşitli kromozomlar üzerindeki genleri etkinleştirerek testislerin oluşmasını başlatırlar (Şekil 7) (61).



**Şekil 7: Y Kromozomunda SRY Bölgesi (62)**

SRY geni sertoli hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan SOX-9 genini aktifleştirerek testis gelişimini sağlamaktadır. Hem SRY hem de SOX-9 over gelişimi için mutlak gerekli olan RSPO1 (R-sponding-1) sinyal yolağını inhibe etmektedir. SRY gen analizi sonucunda 46-XX erkek hastalar klinik olarak SRY pozitif ve SRY negatif olarak gruplara ayrılırlar ve SRY pozitif bireyler normal erkek genital yapısına sahip, küçük azospermik testisleri olan bireyler olup tanıları genellikle yetişkinlikte infertilite araştırması sırasında konmaktadır (63).

SRY negatif bireylerin çoğunda ovotestiküler cinsiyet gelişimi mevcuttur. Ovotestiküler cinsiyet gelişim bozukluğu olan bu bireylerde, gonadlarda hem testis dokusu hem over dokusu mevcut iken, testiküler cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastalarda ise sadece testis dokusu mevcut olup over dokusu yoktur. SRY negatif testiküler cinsiyet gelişim bozukluğunun tanısı genellikle çocukluk çağında şüpheli genitya ve jinekomasti araştırması sırasında konmaktadır (63).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Data'nın Temini**

Çalışma datası, Alman Hastahanesi Tüp Bebek Merkezi laboratuvarına 2006-2010 yılları arasında infertilite şikayeti ile başvuran erkek hastaların sonuçları retrospektif olgu taraması esasına dayanarak değerlendirilmiştir.

#### **3.2. Hasta Seçimi**

İnfertilite nedeniyle başvuran çiftlerde saptanan erkek faktör infertilitesi ve özellikle non-obstrüktif azospermik erkeklerin hikayesi, muayene bulguları, hormon tetkikleri (FSH, LH, Testosteron, Prolaktin), mikro TESE ve testis biyopsisi sonuçlarını kapsayan veriler incelenmiştir.

Non obstrüktif azospermi saptanan 89 hastada hormon seviyeleri ve testis biyopsisi sonuçları ile sperm bulma olasılığı farklı parametreler ile değerlendirilmiştir.

Hastaların tümünün genital muayeneleri yapılarak ve testis volümleri belirlenmiş, serum FSH, LH, testosteron, prolaktin hormon düzeyleri ve semen analizleri yapılmıştır.

#### **3.3. FSH, LH, Testosteron ve Prolaktin Hormon Tayini**

Radioimmunoassay yöntem (IRMA) kullanılmıştır. Radioimmunoassay'de temel mekanizma, radyoizotop bir madde ile işaretli antijen veya antikor aracılığı ile karşılığı olan (özgül olduğu) antikor veya antijenin varlığını ve miktarını saptamaktır. En fazla kullanılan madde radyoaktif iyottur (125I veya 131I). Sandwich yöntemine dayalı IRMA (immunoradiometric assay) yöntemi kullanılmıştır.

Sandwich yöntemine dayalı IRMA (immunoradiometric assay) yönteminde;

- 1) Serumda varlığı araştırılan anntijene özgül antikor katı faza (plastik veya polistren tüpün iç yüzeyi) bağlanmıştır.
- 2) Tüp içerisine serum örneği eklenir ve bir süre inkübe edilir.
- 3) İnkübasyon süresince, varsa serumdaki antijenler antikorlara bağlanırlar ve antikor-antijen kompleksi oluşur.
- 4) İnkübasyondan sonra yıkama ile antikor-antijen kompleksi dışındaki maddeler ortamdan uzaklaştırılır.
- 5) Yıkama işlemi sonrası tüpe aynı antijene özgül ve radyoizotop işaretli antikor eklenerek inkübe edilir.
- 6) İnkübasyon süresince radyoizotop işaretli antikor, katı fazdaki antikor aracılığı ile tutulmuş olan antijene bağlanır ve antikor-antijen-antikor kompleksi oluşur.
- 7) İnkübasyondan sonra yıkama ile çözeltideki antikor-antijen-antikor kompleksi dışındaki maddeler ortamdan uzaklaştırılır.

8) Ölçüm tüpündeki antikor-antijen-antikor kompleksinin radyoaktivitesi bir gamma sayacı kullanılarak ölçülür.

9) Gamma sayacında okunan değer, serum örneğindeki antijen miktarı ile ilişkilidir. Standart eğri kullanılarak miktar tayini yapılır.

IRMA (immunoradiometric assay) yöntemi RIA (kompetisyon mekanizmasına dayalı)'ya göre daha hızlı ve daha duyarlıdır. Hormonların ölçümünde kullanılır (64).

Normal FSH referans aralığı 1.7-12.0 mlu/ml, LH referans aralığı 1.1-7.0 mlu/ml, testosteron referans aralığı 270-1070 ng/dl ve prolaktin referans aralığı 1.5-19.0 mlu/ml olarak belirlenmiştir.

### 3.4. Mikro TESE Yöntemi

1) Bütün erkeklere önce öykü, fizik muayene ve hormon tetkikleri ile birlikte tam değerlendirme yapılır.

2) Dünya Sağlık Örgütü kurallarına göre ejakülat santrifüj edilerek tüm hastalar için azospermi doğrulanır.

3) Mikro TESE işlemi öncesinde hormonal değerlendirme (FSH, LH, Prolaktin, Testosteron) yapılır.

4) İşlemler epidural anestezi altında hasta ameliyat masasına sırtüstü pozisyonda yatırılarak gerçekleştirilir.

5) Operasyonlar boyunca operasyon mikroskobu kullanılır.

6) Yeterli cilt dezenfeksiyonu sonrası skrotal cilt testisin ön yüzeyinde gerilir ve 2.5 cm enine kesi gerçekleştirilir.

7) Bu kesi dartos kas ve tunika vaginalis yoluyla gerçekleştirilir.

8) Tunika açılır ve kanayan yer koterize edilir.

9) Tunika albuginea enjeksiyon yerini seçmek için incelenir.

10) 6-8 büyütme altında tunika albugineada ve testis parankiminde yaygın olarak gözlenir.

11) Yaklaşık 5 × 5 mm'lik bir minik testiküler fragmanı orta testis kutbundan çıkarılır ve histopatolojik inceleme için Bouin sabitleştirici yerleştirilir.

12) Germ hücreleri içermeye olasılığı daha yüksek olan büyütülmüş seminiferous tübüller için testis parankiminde diseksiyon arama 16-25 büyütmede yapılır.

13) Testis bölgeleri yüzeysel ve derin gerektiği gibi incelenir ve operasyon mikroskobu kılavuzluğunda testis biyopsisi dikkatle mikrocerrahi ekipmanları kullanılarak, genişlemiş ve opak seminifer tübülleri kaldırarak yapılır.

14) Genişlemiş túbüller kapsamlı muayene sonrasında görülmez ise, iki veya üç rastgele mikro biyopsiler, üst, orta ve alt testis kutuplarda yapılır.

15) Örnekler daha sonra kan pıhtılarını temizlemek için yıkanır ve işlenmesi için IVF laboratuvarına gönderilerek sperm aranır.

16) İlk tarafta ilk laboratuvar incelemesinde yetersiz sayıda veya hiç sperm görülmediğinde yukarıda tarif edilen prosedür, diğer testis içinde gerçekleştirilir.

17) Skrotal hematom ekarte etmek için hastalar incelenerek ameliyattan 1 gün sonra taburcu edilir.

18) İlk 48 saat yatak istirahati ve skrotum üzerinde buz paketi uygulaması tavsiye edilir.

19) Hastalara, 10 gün boyunca spor aktiviteleri, ağır kaldırma ve cinsel ilişkiden kaçınmaları gerektiği tavsiye edilir ve ekimoz yara bölgesinin, skrotal şişliğin yaklaşık 1 hafta içinde azalacağı bilgisi verilir (65).

### 3.5. İstatistik Yöntemler:

Hasta verileri SPSS 21.0 (SPSS Inc) istatistik programına kaydedildi. TESE 'de sperm çıkan hastaların sonuçları, TESE'de sperm çıkmayan hastaların sonuçları hormon değerleri ile karşılaştırıldı.

Tanımlayıcı istatistik olarak, sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak seçildi.

#### 4. BULGULAR:

Bu çalışmaya; 2006-2010 tarihleri arasında Alman Hastanesi Tüp Bebek Merkezi laboratuvarına infertilite şikayeti ile başvuran çiftlerin, erkek faktörü (non-obstrüktif azospermi) saptanan hastalara tetkik ve tedavi amacıyla testiküler biopsi (TESE) yapılarak , sperm bulma şansı farklı parametreler ile değerlendirildi.

**TABLO 4: TESE Tipi ve FSH Hormon Değerlendirilmesi**

FSH							
	N (katılımcı sayısı)	% (yüzde değer)	Micro TESE		Std. TESE		ort±SD
			n	%	n	%	
FSH<1.7 mlu/ml	1	%1,1	1	%1,12	0	%0,0	19,2 ± 15,037 mlu/ml
1.7-12.0 mlu/ml	31	%34,8	30	%33,7	1	%1,12	
FSH >12.0 mlu/ml	56	%62,9	53	%59,55	3	%3,37	

Çalışmaya katılan 89 erkek bireydeki FSH hormon durumu incelenmiştir. Çalışmada FSH seviyesi normal aralığı 1.7-12.0 mlu/ml olarak alınmıştır. FSH hormon analizi yapılan 1 katılımcının (%1,1) FSH seviyesinin 1.7 mlu/ml'den az olduğu, 31 katılımcının (%34,8) FSH seviyelerinin 1.7-12.0 mlu/ml aralığında olduğu, 56 katılımcının (%62,9) ise FSH seviyelerinin 12.0 mlu/ml' den yüksek olduğu saptanmıştır. FSH seviyesi 1.7 mlu/ml'den az olan 1 bireye, normal aralıkta olan 30 bireye ve FSH seviyesi 12.0 mlu/ml'den yüksek olan 53 bireye microtese işlemi yapıldığı, FSH seviyesi normal aralıkta olan 1 bireye ve FSH seviyesi 12.0 mlu/ml'den yüksek olan 3 bireye ise standart tese işlemi yapıldığı gözlemlenmiş, yüzdelerle dilimleri sırayla bulunmuştur. Bu hastaların FSH seviyelerinin ortalamasının 19,2 olduğu, standart sapmalarının ise 15,037 olduğu tespit edilmiştir.

**TABLO 4.1: TESE Tipi ve LH Hormon Değerlendirilmesi**

<b>LH</b>							
	N (katılımcı sayısı)	% (yüzde değer)	Micro TESE		Std. TESE		ort±SD
			n	%	n	%	
LH<1.1 mlu/ml	0	%0	0	%0	0	%0	8,8 ± 12,159 mlu/ml
1.1-7.0 mlu/ml	48	%53,9	46	%51,68	2	%2,25	
LH>7.0 mlu/ml	36	%40,4	34	%38,2	2	%2,25	

Çalışmaya katılan 89 erkek bireydeki LH hormon durumu incelenmiştir. Çalışmada LH seviyesi normal aralığı 1.1-7.0 mlu/ml olarak alınmıştır. LH hormon analizi yapılan 48 katılımcının (%53,9) LH seviyesi 1.1-7.0 mlu/ml aralığında olduğu, 36 katılımcının (%40,4) ise LH seviyelerinin 7.0 mlu/ml' den yüksek olduğu saptanmıştır. LH seviyesi normal aralıktaki olan 48 bireye ve LH seviyesi 7.0 mlu/ml'den yüksek olan 34 bireye microtese işlemi yapıldığı, LH seviyesi normal aralıktaki olan 2 bireye ve LH seviyesi 7.0 mlu/ml'den yüksek olan 2 bireye ise standart tese işlemi yapıldığı gözlemlenmiş, yüzdeleri sırayla bulunmuştur. Bu hastaların LH seviyelerinin ortalamasının 8,8 olduğu, standart sapmalarının ise 12,159 olduğu tespit edilmiştir.

**TABLO 4.2: TESE Tipi ve Prolaktin Hormon Değerlendirilmesi**

<b>Prolaktin</b>							
	N (katılımcı sayısı)	% (yüzde değer)	Micro TESE		Std. TESE		ort±SD
			N	%	N	%	
Prolaktin<1.5 mlu/ml	0	%0	0	%0	0	%0	11,8 ± 6,400 mlu/ml
1.5-19.0 mlu/ml	61	%68,5	58	%65,2	3	%3,37	
Prolaktin>19.0 mlu/ml	7	%7,9	7	%7,87	0	%0	

Çalışmaya katılan 89 erkek bireydeki prolaktin hormon durumu incelenmiştir. Çalışmada prolaktin seviyesi normal aralığı 1.5-19.0 mlu/ml olarak alınmıştır. Prolaktin hormon analizi yapılan 61 katılımcının (%68,5) prolaktin seviyesi 1.5-19.0 mlu/ml aralığında olduğu, 7 katılımcının (%7,9) ise prolaktin seviyelerinin 19.0 mlu/ml' den yüksek olduğu saptanmıştır. Prolaktin seviyesi normal aralıkta olan 58 bireye ve prolaktin seviyesi 19.0 mlu/ml' den yüksek olan 7 bireye microtese işlemi yapıldığı, prolaktin seviyesi normal aralıkta olan 3 bireye ise standart tese işlemi yapıldığı gözlemlenmiş, yüzdeler dilimleri sırayla bulunmuştur. Bu hastaların prolaktin seviyelerinin ortalamasının 11,8 olduğu, standart sapmalarının ise 6,400 olduğu tespit edilmiştir.

**TABLO 4.3: TESE Tipi ve Testosteron Hormon Değerlendirilmesi**

Testosteron							
	N (katılımcı sayısı)	% (yüzde değer)	Micro TESE		Std. TESE		ort±SD
			N	%	n	%	
Testosteron<270 ng/dl	26	%29,2	24	%26,96	2	%2,25	341,8 ± 254,137 ng/dl
270-1070 ng/dl	56	%62,9	54	%60,67	2	%2,25	
Testosteron>1070 ng/dl	0	%0	0	%0	0	%0	

Çalışmaya katılan 89 erkek bireydeki testosteron hormon durumu incelenmiştir. Çalışmada testosteron seviyesi normal aralığı 270-1070 ng/dl olarak alınmıştır. Testosteron hormon analizi yapılan 26 katılımcının (%29,2) testosteron seviyesi 270 ng/dl'den az olduğu, 56 katılımcının (%62,9) ise testosteron seviyelerinin 270-1070 ng/dl aralığında olduğu saptanmıştır. Testosteron seviyesi 270 ng/dl'den az olan 24 bireye ve testosteron seviyesi normal aralıkta olan 54 bireye microtese işlemi yapıldığı, testosteron seviyesi 270 ng/dl'den az olan 2 bireye ve testosteron seviyesi normal aralıkta olan 2 bireye ise standart tese işlemi yapıldığı gözlemlenmiş, yüzdeler dilimleri sırayla bulunmuştur. Bu hastaların testosteron seviyelerinin ortalamasının 341,8 olduğu, standart sapmalarının ise 254,137 olduğu tespit edilmiştir.

**TABLO 5 : TESE Tipi ve Sperm Bulma Yüzdesi**

		TESE tipi				Total
		micro TESE		standart TESE		
		N	%	N	%	
Sperm	Var	42	%47,19	3	%3,37	45
	Yok	43	%48,31	1	%1,12	44
Total		85		4		89

Çalışmaya katılan 89 erkek hastada tese tipine bağlı olarak sperm bulma yüzdesi araştırılmıştır. Microtese işlemi uygulanan 42 hastada (%47,19) sperm bulunduğu, 43 hastada (%48,31) ise sperm bulunamadığı gözlenmiştir. Standart tese işlemi uygulanan 3 hastada (%3,37) sperm bulunduğu, 1 hastada (%1,12) ise sperm bulunamadığı gözlenmiştir.

**TABLO 6: Sağ Biyopsi Sonuçları ve TESE Tipi Değerlendirmesi**

		TESE Tipi		Toplam	%
		Standart TESE	Mikro TESE		
Sağbiyopsi	Missing	0	2	2	%2,2
	Hipospermatogenez	1	3	4	%4,5
	sertoli only cell	1	9	10	%11,2
	testiküler fibrozis	0	9	9	%10,1
	spermatogenetik arrest	1	10	11	%12,4
	germ hc aplazisi	0	6	6	%6,7
	matür spermatogenez	1	30	31	%34,8
	spermatogenez yok	0	16	16	%18,0
Total		4	85	89	%100,0

Çalışmaya katılan 89 erkek hastada tese tipine bağlı olarak biyopsi sonuçları araştırılmıştır. Sağ biyopsi sonuçlarına göre 3 bireyde microtese, 1 bireyde ise standart teseye bağlı olarak toplam 4 (%4,5) bireyde hipospermatogenez olduğu, 9 bireyde microtese, 1 bireyde standart teseye bağlı olarak toplam 10 (%11,2) bireyde *sertoli only cell* sendromu olduğu, 9 (%10,1) bireyde mikroteseye bağlı olarak testiküler fibrozis olduğu, 10 bireyde mikrotese, 1 bireyde standart teseye bağlı olarak toplam 11 (%12,4) bireyde spermatogenetik arrest olduğu, 6

(%6,7) bireyde mikroteseye bağlı olarak germ hc aplazisi olduğu, 30 bireyde mikroteseye 1 bireyde standart teseeye bağlı olarak 31 (%34,8) bireyde matür spermatogenez olduğu , 16 (%18,0) bireyde mikroteseye bağlı olarak spermatogenez olmadđđı ve mikrotese sonucuna bağlı olarak 1 bireyde sağ testisin olmadđđı, 1 bireyde ise sağ testisin tümör nedeniyle opere olduğu tespit edilmiştir.

**TABLO 6.1: Sol Biyopsi Sonuçları ve TESE Tipi Değerlendirmesi**

		TESE tipi		Total	%
		Standart TESE	Mikro TESE		
Solbiyopsi	hipospermatogenez	1	3	4	%4,5
	sertoli cell only	1	9	10	%11,2
	testiküler fibrozis	0	9	9	%10,1
	Spermatogenetik arrest	1	11	12	%13,5
	germ hc aplazisi	0	7	7	%7,9
	matür spermatogenez	1	30	31	%34,8
	spermatogenez yok	0	16	16	%18,0
Total		4	85	89	%100,0

Çalışmaya katılan 89 erkek hastada tese tipine bağlı olarak biyopsi sonuçları araştırılmıştır. Sol biyopsi sonuçlarına göre 3 bireyde mikrotese, 1 bireyde ise standart teseeye bağlı olarak toplam 4 (%4,5) bireyde hipospermatogenez olduğu, 9 bireyde mikrotese, 1 bireyde standart teseeye bağlı olarak toplam 10 (%11,2) bireyde *sertoli only cell* sendromu olduğu, 9 (%10,1) bireyde mikroteseye bağlı olarak testiküler fibrozis olduğu, 11 bireyde mikrotese, 1 bireyde standart teseeye bağlı olarak toplam 12 (%13,5) bireyde spermatogenetik arrest olduğu, 7 (%7,9) bireyde mikroteseye bağlı olarak germ hc aplazisi olduğu, 30 bireyde mikrotese, 1 bireyde standart teseeye bağlı olarak 31 (%34,8) bireyde matür spermatogenez olduğu , 16 (%18,0) bireyde mikroteseye bağlı olarak spermatogenez olmadđđı tespit edilmiştir.



**TABLO 6.2: Sağ ve Sol Testis Karşılaştırılması**

1.TESTİS		2.TESTİS				
		Hipospermatogenez	Maturasyon arrest	Testiküler fibrozis	Tümör	Sağ Testis Yokluğu
Matur Spermatogenez	11	1	3	5	1	1

İşlem sonucunda sperm elde edilen hastalarda her iki testisteki bulguların aynı olmadığı görülmüştür. Bir testiste 11 matur spermatogenez karşılık diğer testiste hipospermatogenezli 1 olgu, maturasyon arrestli 3 olgu, testiküler fibrozisli 5 olgu, tümörlü 1 olgu ve sağ testisi olmayan 1 olgu tespit edilmiştir.

**TABLO 6.3: Sol Biyopsi ve Sperm Bulma Yüzdesi**

		Hipospermatogenez	Sertoli only cell	Testiküler Fibrozis	Spermatogenetik arrest	Germ hücre aplazisi	Matur spermatogenez	Spermatogenez yok
Sperm	Var	3 (%3,37)	2 (2,25)	3 (%3,37)	6 (%6,74)	2 (%2,25)	29 (%32,58)	0
	Yok	1 (%1,12)	8 (%8,98)	6 (%6,74)	6 (%6,74)	5 (%5,62)	3 (%3,37)	15 (%16,85)

Yapılan çalışmada hastaların sol biyopsi sonuçlarına bakıldığında %32,58 oranında matur spermatogenez varlığında, %6,74 spermatogenetik arrest, %3,37 testiküler fibrozis, %3,37 hipospermatogenez, %2,25 germ hücre aplazisi ve %2,25 sertoli only cell varlığında sperm elde edildiği görülmüştür.

%16,85 oranında spermatogenezin yokluğu, bunu takiben %8,98 sertoli only cell, %6,74 testiküler fibrozis, %6,74 spermatogenetik arrest, %5,62 germ hücre aplazisi ve %1,12 hipospermatogenez nedeni ile sperm elde edilemediği tespit edilmiştir. Ve sağ testise biyopsi uygulanmıştır.

**TABLO 6.4: Sağ Biyopsi ve Sperm Bulma Yüzdesi**

		Hiposp ermato genez	Sertoli only cell	Testikü ler Fibrozi s	Spermat ogenetik arrest	Germ hc aplazisi	Matur spermat ogenez	Spermat ogenez yok	Tümör ve Testis Yokluğ u
Sper m	Var	2 %2,25	2 %2,25	2 %2,25	5 %5,62	2 %2,25	30 %33,71	0	0
	Yok	2 %2,25	8 %8,98	7 %7,86	6 %6,74	4 %4,49	2 %2,25	15 %16,8	2 %2,25

Yapılan çalışmada hastaların sağ biyopsi sonuçlarına bakıldığında %33,71 oranında matur spermatogenez varlığında, %5,62 spermatogenetik arrest, %2,25 germ hücre aplazisi, %2,25 testiküler fibrozis, %2,25 sertoli only cell ve %2,25 hipospermatogenez varlığında sperm elde edildiği görülmüştür. %16,8 oranında spermatogenezin yokluğu, bunu takiben %8,98 sertoli only cell, %7,86 testiküler fibrozis, %6,74 spermatogenetik arrest, %4,49 germ hücre aplazisi, %2,25 hipospermatogenez, %2,25 tümör ve testis yokluğu nedeni ile sperm elde edilemediği tespit edilmiştir.

**TABLO 7: Hormonal Değerlerin Korelasyon Analizi**

		er_FSH	er_LH	er_PROLAKTIN	er_TESTOSTERO N
er_FSH	Pearson Correlation	1	<b>,396**</b>	,118	-,031
	Sig. (2-tailed)		<b>,000</b>	,343	,786
	N	88	<b>83</b>	67	81
er_LH	Pearson Correlation	<b>,396**</b>	<b>1</b>	,092	-,137
	Sig. (2-tailed)	<b>,000</b>		,461	,235
	N	<b>83</b>	84	66	77
er_PROLAKTIN	Pearson Correlation	,118	,092	1	-,003
	Sig. (2-tailed)	,343	,461		,985
	N	67	66	68	61
er_TESTOSTERON	Pearson Correlation	-,031	-,137	-,003	1
	Sig. (2-tailed)	,786	,235	,985	
	N	81	77	61	82

**\*\*.** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

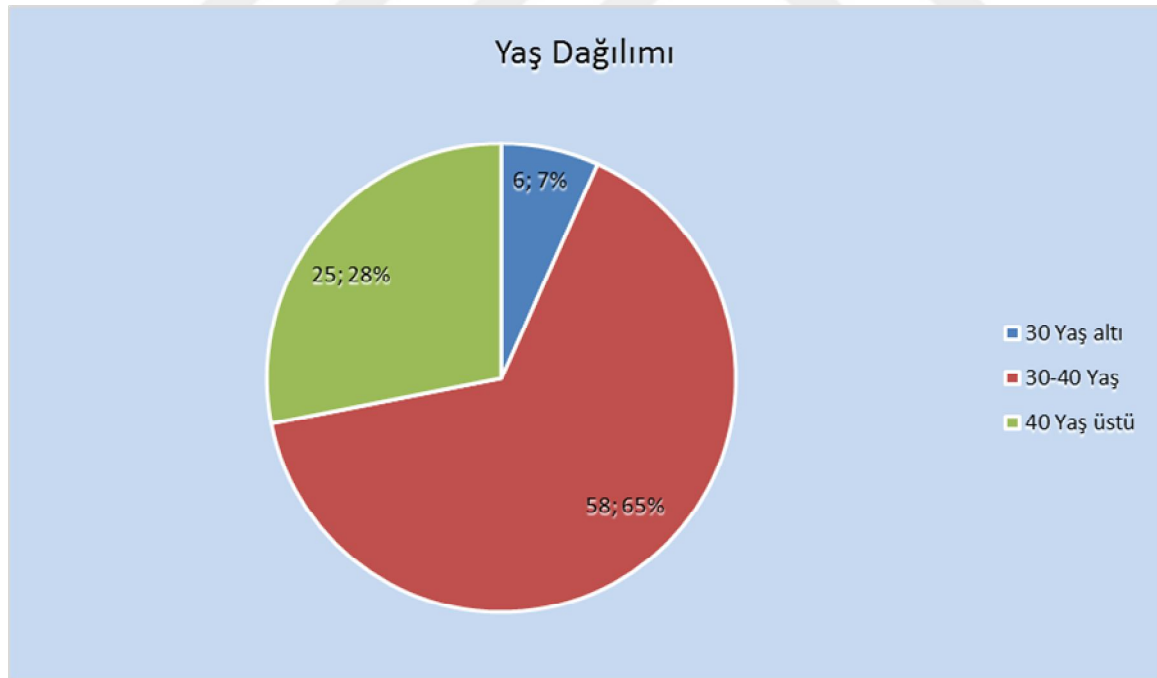
Yapılan çalışmaya göre sadece FSH ve LH hormon değerleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Anlamlılık olabilmesi için P değerinin %5'den küçük olması gerekmektedir. P değerinin %5'den büyük olduğu durumda anlamlılık yoktur. Yapmış olduğumuz çalışmada P değerimiz %5'den küçük olduğu için anlamlılık olduğu görülmüştür. (Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.)

## DEMOGRAFİK VERİLER

**TABLO 8: Hastalarımızın Yaş Dağılımı**

30 yaş altı	6 kişi
30-40 yaş	58 kişi
40 yaş üstü	25 kişi

Çalışmaya katılan 89 erkek hastanın 6'sı 30 yaş altı, 58'i 30-40 yaş arası, 25'i 40 yaş üstü hastaları kapsamaktadır.



**Grafik 1: Hastaların Yaş Dağılımı**

**TABLO 9: Sağ ve Sol Testis Volümü**

	N	Mean	Std. Deviation
Sağ Testis Volüm	89	22,3664	13,53362
Sol Testis Volüm	89	23,1483	16,03857

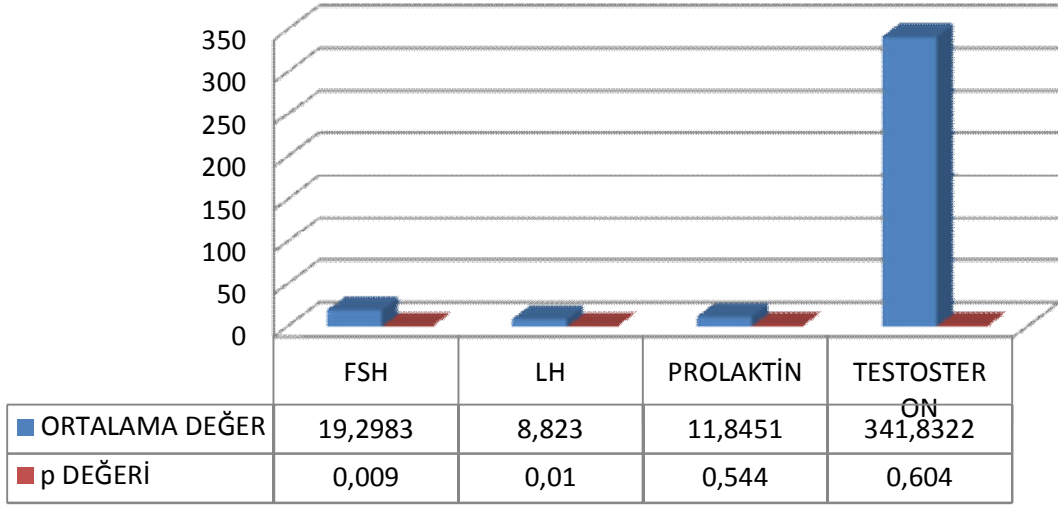
Yapılan çalışmaya göre 89 hastanın sağ testis volüm ortalaması 22,3664, sol testis volüm ortalaması 23,1483 olarak belirlenmiştir.

**TABLO 10: Hormonal Değerlerin Sperm Pozitifliği ile İlişkisi**

Sperm		er_FSH	er_LH	er_PROLAKTIN	er_TESTOSTERON
Var	Mean	15,8543	6,6362	11,7269	356,1605
	Std. Deviation	14,78325	6,31073	6,84131	255,84479
	N	44	42	35	41
Yok	Mean	22,7423	11,0098	11,9706	327,5039
	Std. Deviation	14,65203	15,80134	6,00018	254,77130
	N	44	42	33	41
P		<b>,009</b>	<b>,010</b>	,544	,604
	Mean	<b>19,2983</b>	<b>8,8230</b>	11,8451	341,8322
	Std. Deviation	15,03731	12,15934	6,40009	254,13696
	N	88	84	68	82

Yapılan çalışmaya göre sperm var yok değerleri arasında, FSH ve LH hormonu ortalamaları bakımından istatistiki anlamlılık tespit edilmiştir. Çalışmada FSH seviyesi normal aralığı 1.7-12.0 mlu/ml olarak, LH seviyesi normal aralığı ise 1.1-7.0 mlu/ml olarak alınmıştır. Tabloda sperm pozitifliği olmayan grupta FSH ve LH hormonlarının ortalama değerleri daha yüksek çıktı, diğer hormonların ortalama değerlerinde ise bir farklılık olmadığı gözlenmiştir.

## Hormonal Değerlerin Dağılımı



Grafik 2: Hormonal Değerlerin Dağılımı

## 5.TARTIŞMA:

İnfertilite, üreme çağındaki evli çiftlerin %15'ini etkileyen bir sorundur. Çiftlerin %30-40 oranında erkek, infertiliteden sorumludur. İnfertilitede erkek faktörünü değerlendirebilmek için öykü, fizik muayene, semen analizi, hormonal tetkikler, spesifik testler ve gerekirse testis biyopsisi ile tanıya yardımcı olunmaktadır (66).

İnfertiliteyi değerlendirmek amacıyla testis biyopsisinin uygulama endikasyonları belli olmasına karşın biyopsinin tek taraflı mı yoksa bilateral mi uygulanması konusu tartışmalıdır. Azospermik hastalara yapılan tek taraflı testis biyopsisi genelde yeterli bilgi sağlayabilmesine karşın bilateral testis biyopsilerinin de yapılması gerektiği fikri ortaya atılmaktadır (67).

Yapılan çalışmalarda her iki testisin histopatolojik bulgularının aynı olmadığı ileri sürülmektedir.

Polat ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada bilateral testis biyopsisi yapılan 67 olgunun %32,8'inde (n=22) testisler arasında histopatolojik fark belirlemişlerdir (67).

Plas ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada ikili biyopsi sonrası testis patolojisinde %28 oranında bir fark belirlemişlerdir, ikili biyopsinin azospermili hastaların değerlendirilmesinde tek taraflı biyopsiden üstün olduğunu belirtmişlerdir (68).

Bayraktar ve arkadaşlarının yapmış oldukları değerlendirmeler sonucunda, sağ ve sol testis histolojisinde %29,9 oranında bir fark bulmuşlardır. Sağ-sol testis biyopsi sonuçları farklı çıkan 174 (%29,9) hastanın 5 inde (%2,8) fertilitate açısından ciddi morfolojik farklılık gösteren (bir taraf normal spermatogenez karşı taraf germ hücre aplazisi) bulgular tespit ederek infertilite araştırmalarında testis biyopsisinin bilateral yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (69).

Moein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ikili testis biyopsisi yapılan 165 hastanın sadece 37 (% 22.4)'sinde sperm elde edilebildiğinden, ciddi bir farklılık gözlenmediği için pozitif bilateral testlerin olasılığının düşük olduğu bildirilmiştir (70).

Bizim yaptığımız çalışmada bir testiste 11 matur spermatogeneze karşılık diğer testiste hipospermatogenezli 1 olgu, matürasyon arrestli 3 olgu, testiküler fibrozisli 5 olgu, tümörlü 1 olgu ve sağ testisi olmayan 1 olgu tespit ettik. Bu tespit edilen farklı bulguların tedaviyi etkileyip etkilemeyeceği en önemli sorundur. Bizim bulmuş olduğumuz sonuçlara bakacak olursak matür spermatogenezin bulunduğu testis, tedaviyi önemli ölçüde etkileyip fertilitate potansiyelini artırıcı yönde olabilir( Tablo 6.2).

Yapmış olduğumuz çalışma Polat ve arkadaşları ile Plas ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarla paralellik göstermektedir. Bu da gösteriyor ki fertilitate şansı olmadığı sanılan hastalarda diğer testisteki daha iyi spermatogenetik bulgular yeni ufuklar açmaktadır. Bu durum iki taraflı biyopsi yapmanın önemini artırmaktadır.

Mikro TESE yöntemi bir veya iki testise uygulanarak ameliyat mikroskop altında yapılmaktadır. Mikro TESE, sorunlu sperm üretimi nedeniyle azospermili erkekler için sperm hücresi alımında en uygun yöntem olduğu ve sperm elde etme oranlarının yüksek olduğu söylenmektedir.

Göktolga ve arkadaşları azospermi hastalarında erkek kısırlığının tedavisinde Mikro Tese yöntemi sonuçlarını sunmuşlardır. 55 hastaya mikro TESE ameliyatı yapıldığını ve 29'unun pozitif sonuçlandığını söylemişlerdir (71).

Azospermi hastalarında en çok inflamasyon (% 23.6) nedeniyle azospermi olduğunu, bunu takiben Kriptorşidizmin (% 20), Orşiopeksi (% 20) ve travmanın (% 18.2) neden olduğunu ve incelenen örnekte 4 hastada Klinefelter sendromu, bir hastada kistik fibroz yüzünden azospermi olduğunu görmüşlerdir (71).

Bizim incelemiş olduğumuz çalışmadaki sonuçlara bakıldığında ise; mikro TESE başarı olasılığını değerlendirmek için ikili biyopsi sonuçları elde edilmiştir. %16,85 oranında spermatogenezin yokluğu, bunu takiben %8,98 sertoli only cell, %6,74 testiküler fibrozis, %6,74 spermatogenetik arrest, %5,62 germ hücre aplazisi ve %1,12 hipospermatogenez nedeni ile sperm elde edilemediği görülmüştür (Tablo 6.3). %16,8 oranında spermatogenezin yokluğu, bunu takiben %8,98 sertoli only cell, %7,86 testiküler fibrozis, %6,74 spermatogenetik arrest, %4,49 germ hücre aplazisi, %2,25 hipospermatogenez, %2,25 tümör ve testis yokluğu nedeni ile sperm elde edilemediği görülmüştür (Tablo 6.4).

Jezeck ve arkadaşları şiddetli oligospermi veya azospermiden muzdarip erkeklerin testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) başarı olasılığını değerlendirmek için ikili biyopsi sonuçları elde etmişlerdir. İncelenen 103 hastadan, 64 (% 62.1)'ünde azospermi olduğunu, 29 (% 28.2) hastada sperm konsantrasyonlarının 0.1 ve 1 x 10<sup>6</sup>/ml arasında olduğunu, 10 hastada sperm sayılarının yüksek olduğunu ancak çoğunun hareketli olmayan sperm olduğunu tespit etmişlerdir. Azospermik erkeklerin 49 (%77)'unda TESE sonrası testis dokularında sperm tespit etmişlerdir (72).

Okubo ve arkadaşları testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) geleneksel veya mikrodiseksiyon tekniği kullanılarak non-obstrüktif azospermi olan hastalara uygulanmıştır. Çalışmada geleneksel TESE tüm hastalarda denenmiştir ve sperm başarıyla alınmışsa, TESE işlemi sona erdirilmiştir. Mikrodiseksiyon TESE, sadece geleneksel TESE ile sperm elde edilemediğinde uygulandığı söylenmiştir. Konvensiyonel TESE yöntemi mikrodiseksiyon tekniği ile birleştirildiğinde sperm elde etme oranları %24'den %48'e artmasını sağlamıştır. Ve bulmuş oldukları sonuçlar ile nonobstrüktif azospermili erkeklerde sperm elde etme oranını artırmak için mikrodiseksiyon yönteminin yararlılığını belirtmişlerdir (73).

Elde edilen sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ve bu da mikro TESE yönteminin azospermili erkeklerde sperm hücresi elde edilip edilemeyeceğini belirleyen en hassas ve başarılı bir yöntem olduğunu ve infertil çiftin tedavisindeki başarı şansı konusunda güvenilir bilgiler sağladığını göstermektedir.

Ramasamy ve arkadaşları yüksek FSH hormon seviyesine sahip olan hastaların mikro TESE sonuçlarını incelemiştir. Ve yapmış oldukları çalışmada, NOA (non obstrüktif azospermi) tanılı hastaların TESE operasyonu öncesi kan FSH düzeylerini <15, 15-30, 31-45 ve >45 IU/mL olmak üzere 4 ayrı gruba ayırmışlar ve sperm elde etme oranlarını sırasıyla %51, %60, %67 ve %60 olarak bulmuşlardır. TESE sonrasında FSH düzeyleri arasında sperm bulma oranları açısından anlamlı bir farklılık olmadığını savunmuşlardır (74).

Turunç ve arkadaşları, non obstrüktif azospermik erkeklerde sperm elde etme oranı ve FSH hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Ortalama FSH konsantrasyonunu,  $17.9 \pm 12.2$  mIU / mL olarak bulmuşlardır. FSH düzeylerine göre hastalar üç gruba (1-15 mIU / mL, 16-30 mIU / mL ve  $\geq 31$  mIU / mL) ayrılmış ve sperm elde etme oranlarını sırasıyla % 50,6, %37,7, %37,7 olarak bulmuşlardır. Gruplar arasında FSH düzeyinin yüksek olmasının TESE’de sperm bulma olasılığını, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da etkilediğini gösteren bir çalışma olmuştur (75).

Jezeck ve arkadaşları azospermik erkeklerde yüksek serum folikül uyarıcı hormon (FSH) ve TESE sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemiştir. 64 azospermik erkeğin 37 (% 58)’sinin FSH değerleri  $>7.5$  IU / l iken, kalan 27 (% 42)’sinin normal aralıkta değerlere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Yapmış oldukları çalışmada yüksek FSH değerleri olan infertil erkeklerin testis biyopsisi için tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini ve FSH konsantrasyonu normal seviyedeyken hastaların çoğunda TESE sonrası bulunabilir sperm olduğunu ortaya koymuşlardır. Yani FSH hormon seviyesi arttıkça TESE sonrası sperm bulma olasılığının azaldığı görülmüştür (72).

Tarhan ve arkadaşları azospermik erkeklerde hormon değerleri ve testis biyopsisi sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmalarında azospermik hastalarda FSH ve LH hormon seviyelerini normalin 2 katından fazla bulmuşlardır. Sperm yoğunluğu  $1 \times 10^6$  dan az olan hastalarda FSH ve LH hormonlarının ortalama değerleri arasında diğerlerine göre anlamlı bir korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir ( $p < 0.05$ ) (76).

Biz de yapmış olduğumuz çalışmada non obstrüktif azospermik erkeklerde hormonal değerlerin sperm üretimindeki önemini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda FSH seviyesi normal aralığı 1.7-12.0 mIU/ml olarak LH seviyesi normal aralığı ise 1.1-7.0 mIU/ml olarak alınmıştır. Fakat sperm pozitifliği olmayan grupta FSH ve LH hormonlarının ortalama değerlerinin daha yüksek çıktığı, diğer hormonların ortalama değerlerinde ise bir farklılık olmadığı ( Tablo 10) ve sadece FSH-LH hormon değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. ( $p = 0.01$ ) (Tablo 7).

Elde etmiş olduğumuz bu veriler, Ramasamy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın aksine diğer yapılan çalışmalar ile paralellik göstermektedir.



## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER:

Çalışmamızda non obstrüktif azospermik erkeklerde hormonal değerlerin sperm üretimindeki önemi incelendi. Yüksek FSH >12.0 mlu/ml ve yüksek LH > 7.0 mlu/ml değerlerine sahip azospermili erkeklerde sperm bulma olasılığının düşük olduğu saptandı. Ve sperm elde etme oranı ile FSH ve LH hormon değerleri arasında bir ilişki saptanmış, istatistiksel bir anlamlılık elde edilmiştir.(p = 0.01)

Elde ettiğimiz bulgulara göre, yüksek FSH ve LH oranlarının sperm elde etmedeki azalma ile gösterdiği ilişkinin yanı sıra, farklı sınır değerleri ve sperm elde etme oranları ile ilişkisinin yapılacak yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Ayrıca günümüzde çocuk sahibi olma isteğiyle başvuran non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda uygulanan en iyi tedavi yöntemi mikroskobik testiküler sperm ekstraksiyonu operasyonudur. Bu hastalarda operasyon öncesinde oluşan beklenti yüksek olur. Bu nedenle mikro-TESE öncesinde hastaların hormon değerleri ve testis boyutları ölçülerek sperm bulunabilme olasılığı hakkında hastalar bilgilendirilip, endişelerinin giderilmesi açısından yararlı olabilir. Ancak daha verimli sonuçlar elde edebilmek için yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

## 7.KAYNAKLAR:

- 1) Kamal R.A. Non-Obstrüktif Azospermide Sperm Bulmayı Predikte Eden Faktörler. Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2014; 1-2.
- 2) Satar D.A, Gençdal S. Sperm Değerlendirmesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2013; 22(4):532-33.
- 3) Chen Y.S, Racca J.D, Phillips N.B, Weiss M.A. Inherited Human Sex Reversal Due to Impaired Nucleocytoplasmic Trafficking of SRY Defines a Male Transcriptional Threshold. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Sep 17; 110(38): E3567-E3576.
- 4) Kido T, Lau Y.F. Roles of the Y Chromosome Genes in Human Cancers. *Asian J Androl*. 2015 May-June; 17(3): 373-80.
- 5) Clement T.M. Molecular Mechanisms of the Sex Determination and Testis Differentiation. PhD Thesis. Washington: Washington State University; 2009; 2.
- 6) Li T.F, Wu Q.Y, Zhang C, Li W.W, Zhou Q, Jiang W.J, et al. 46,XX Testicular Disorder of Sexual Development with SRY-negative Caused by Some Unidentified Mechanisms: A Case Report and Review of the Literature. *BMC Urol*. 2014 Dec 22;14: 104. Doi: 10.1186/1471-2490-14-104.
- 7) Bakırcıoğlu M.E, Berkil H, Biricik A, Sertyel S, Fındıklı N, Kahraman S. Klinefelter Sendromlu Hastalarda Mikrodiseksiyon TESE (mikro TESE) ve Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) Sonuçlarımız. *Türk Üroloji Dergisi* 2003; 29 (4): 430.
- 8) Parekattil S.J, Gudeloğlu A. Robotic Assisted Andrological Surgery. *Asian Journal of Andrology* (2013) 15, 67–74.
- 9) Çetinkaya M, Önem K, Zorba O.U, Ozkara H, Alıcı B. Evaluation of Microdissection Testicular Sperm Extraction Results in Patients with Non-Obstructive Azoospermia: Independent Predictive Factors and Best Cutoff Values for Sperm Retrieval. *Urol J Nov-Dec* 2015; 12 (6): 2436.
- 10) Gül Ü, Turunç T. Non-Obstrüktif Azospermide Testiküler Sperm Ekstraksiyonu Öncesi İnsan Koryonik Gonadotropin Tedavisinin Etkisi. *J Clin Anal Med* 2016; 7(1): 56.
- 11) Fasoulitiotis S.J, Simon A, Laufer N. Evaluation and Treatment of Low Responders in Assisted Reproductive Technology: A Challenge to Meet. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2000; 17(7) : 357-60.
- 12) Uluğ M, Duman B.S, Uluğ A.A, Çamlıbel T. Testiküler Azospermili Erkeklerde Y Kromozomunda Azospermi Faktör Mikrodelesyonlarının Polimeraz Zincir Reaksiyonuyla Belirlenmesi. *Cerrahpasa J Med* 2006; 37: 126.
- 13) Erkeklerde İnfertilite Nedenleri. 2015 [ Erişim 28.11.2015]  
<http://www.hisarhospital.com/tr/slider/erkeklerde-infertilite-nedenleri-6>
- 14) Kadioğlu A, Kandıralı E. İnfertilitede (Kısırlık) Erkeğin Rolü [internette]. 2014 [ Erişim 28.11.2015]

<http://www.androloji.org.tr/6/hastalar-icin/26/infertilitede-kisirlik-erkegin-rolu>

**15)** Wu Y, Zhong A, Zheng H, Jiang M, Xia Z, et al. Expression of Flotilin-2 and Acrosome Biogenesis are Regulated by MiR-124 during Spermatogenesis. *Plos One*. 2015 Aug 27, 10(8): e0136671.

**16)** Hu Y.C, Namekawa S.H. Functional Significance of the Sex Chromosomes During Spermatogenesis. *Reproduction*. 2015 Jun; 149(6): R265-77.

**17)** Moore K.L, Persaud T.V.N. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi (Bölüm 2). Dalçık H., Yıldırım M. (Çev), 8.Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2009; 17-20.

**18)** O'hara L, Smith L.B. Androgen Receptor Roles in Spermatogenesis and Infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug; 29(4): 595-605.

**19)** Testisler, Sperm Üretimi ve Sperm Hücresi. 2012 [ Erişim 12.12.2015]

<http://jinekoloji.net/erkekanatomi2.html>

**20)** Satar D.A, Gençdal S. Sperm Değerlendirmesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2013; 22(4):535-37.

**21)** Özdener E. Semen Analizi: Morfolojik Yaklaşım. *T Klin Tıp Bilimleri* 1993, 13: 408-17.

**22)** Özçınar E. Semen Analizi: Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine Göre Spermiyogram. *İzmir Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2014; 1: 48-51.

**23)** Erdemir F, Fırat F, Gençten Y. Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi ve Klinik Önemi. *Türk Urol Sem* 2011; 2: 11-7.

**24)** Spermiogram (Sperm Analizi, Meni Testi) . 2004 [ Erişim 15.12.2015]

<http://www.jinekolognet.com/spermiyogram.asp>

**25)** Ayköse G. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedeni ile Hemodiyaliz Tedavisi Gören Cinsel Disfonksiyonlu Erkeklerde Gonadal Fonksiyonların ve Testosteron Replasman Tedavisinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastahanesi; 2006; 18-19.

**26)** Özgür B.C, Eroğlu M. Obezite ve İnfertilite. *Androloji Bülteni*. 2012; 51: 254.

**27)** Hasırcı E. Tsetis Dokusundaki Cajal Benzeri Hücrelerin Sperm Matürasyon Evrelerine Olası Etkilerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Başkent Üniversitesi; 2012.

**28)** Semerci B. Azospermik Olgunun Değerlendirilmesi. *Androloji Bülteni*. 2012; 51: 248.

**29)** Ilgaz N.S, Aydos O.S, Karadağ A, Taspınar M, Eryılmaz O.G, Sunguroğlu A. Impact of follicle-stimulating hormone receptor variants in female infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Nov; 32(11): 1659-68.

**30)** El Osta R, Almont T, Diligent C, Hubert N, Eschwege P, Hubert J. Anabolic Steroids Abuse and Male Infertility. *Basic Clin Androl*. 2016 Feb 6; 26:2.

**31)** Özpak L, Pazarbaşı A. Erkek İnfertilitesinin Sitogenetiği. *Arşiv* 2011; 20: 230-231.

32) Aydos K. Seminifer Tubüller, Sertoli Hücreleri, Testislerin Gelişmesi ve Spermatogenez. 2012 [ Erişim 21 Aralık 2015 ]

<http://www.kaanaydos.com.tr/seminifer-tubuller-sertoli-hucreleri-testislerin-gelismesi-ve-spermatogenez.html>

33) Özdener H. Semen Analizi: Biyokimyasal Yaklaşım. *T Klin Tıp Bilimleri* 1994, 14: 41.

34) Özata M. Erkeklerde Kısırlık ve Prolaktin Fazlalığı (Yüksekliği). 2009 [Erişim 2 Ocak 2016]

[http://www.tavsiyedyorum.com/makale\\_2622.htm](http://www.tavsiyedyorum.com/makale_2622.htm)

35) Değer O, Aliyazıcıoğlu Y. Prolaktinin Biyokimyası, Formları ve Tayin Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2012; 5(2): 1-4.

36) Alıcı B, Çitçi A, Özkara H, Akkuş E, Hattat H. Erkek İnfertilitesinde Hiperprolaktineminin Semen Parametreleri Üzerine Etkisi. *Cerrahpaşa J Med* 1998; 29 (2): 95.

37) Balcı B.K, Göynüner G. Laktasyon Döneminde Gebelik ve Lohusalık. *Perinatoloji Dergisi* 2015; 23(3):195.

38) Kadında Prolaktin Hormon Yüksekliği. 2012 [Erişim 13 Ocak 2016]

<http://jinekoloji.net/prolaktin.html>

39) Endokrin Sistem. 2013 [Erişim 13 Ocak 2016]

<http://biyolojisisitesi.tr.gg/ENDOKR%26%23304%3BN-S%26%23304%3BSTEM.htm>

40) Çakıroğlu B. Testis Biyopsisi. 2011 [Erişim 21 Ocak 2016]

<https://www.doktorsitesi.com/makale/testis-biyopsisi>

41) Turunç T. TESE’de Başarıyı Belirleyen Faktörler. 2014; 59-60. [Erişim 21 Ocak 2016]

[http://www.journalagent.com/androloji/pdfs/AND\\_2014\\_56\\_59\\_64.pdf](http://www.journalagent.com/androloji/pdfs/AND_2014_56_59_64.pdf)

42) Şahin A, Tuncay L, Gedikoğlu G, Tekgül S, Ergen A, Taşar Ç. Bilateral Testis Biyopsilerinin Değerlendirilmesi. *Ankara Patoloji Bülteni*. 1993; 10(2): 19.

43) Bayraktar Z, Taşçı A.İ, Çaşkurlu T, Akbulut H, Sevin G. Azospermili Hastalarda Testis Biyopsisi Bulguları. *Türk Üroloji Dergisi*. 1997 23: 300.

44) Aydos K. Testis Biyopsilerinde İnfertilite Değerlendirilmesi. 2012 [Erişim 21 Ocak 2016]

<http://www.kaanaydos.com.tr/testis-biopsilerinde-infertilite-degerlendirilmesi.html>

45) Kamal A.R. Non- Obstrüktif Azospermide Sperm Bulmayı Predikte Eden Faktörler. Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2014: 34-35.

46) Polat Ö, Gündoğdu C, Gül O, Özbey İ, Gürsan N. İnfertil Erkeklerde Bilateral Testis Biyopsisinin Önemi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1997; 17:128.

47) Testisten Sperm Elde Etme Yöntemleri. 2013 [ Erişim 21 Ocak 2016]

<http://www.tupbebek-genetik.com/ayin-konusu/testisten-sperm-elde-etme-yontemleri-testikuler-sperm-aspirasyonu-tesa-ve-testisten-mikroskopik-sperm-eldesi-mikro-tese>

**48)** Ramasamy R, Reifsnnyder J.E, Hussein J, Eid P.A, Bryson C, Schlegel P.N. Non Obstrüktif Azospermili Erkeklerde Mikrodiseksiyon Testiküler Sperm Ekstraksiyonu Sırasında Spermin Lokalize Edilmesi. *The Journal of Urology*. 2013; 189 (53): 112.

**49)** Turunç T. Tüm Yönleriyle TESE. *Androloji Bülteni* 2006; 24: 42.

**50)** XYY Sendromu. 2005; 2. [Erişim 3 Şubat 2016]

<http://www.geneticalliance.org.uk/docs/translations/turkish/25-xyyt-turkish.pdf>

**51)** Campbell N.A, Reece J.B. Biyoloji (Bölüm 13). Gündüz E., Demirsoy A, Türkan İ (Çev), 6.Basım, Ankara, Palme Yayıncılık, 2008; 236.

**52)** Nussbaum R.L, McInnes R.R, Willard H.F. Tıbbi Genetik (Bölüm 10). Alanay Y, Boduroğlu K (Çev), 6.Basım, İstanbul, Güneş Kitabevi, 2005; 166.

**53)** Y Kromozom Testi. [Erişim 3 Şubat 2016]

<http://www.genomturkiye.com/hizmetlerimiz/y-kromozom-testi.html>

**54)** Rifaioğlu M. Y Kromozomunda Güncellemeler ve Erkek İnfertilitesi. [Erişim 4 Şubat 2016]

[file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/1649\\_dosya\\_1390552983.pdf](file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/1649_dosya_1390552983.pdf)

**55)** Söylemez Z. Y Delesyon Analizi ve Genleri. 2009 [Erişim 4 Şubat 2016]

[www.aku.edu.tr/AKU/DosyaYonetimi/TIBBIGENETIK/y.ppt](http://www.aku.edu.tr/AKU/DosyaYonetimi/TIBBIGENETIK/y.ppt)

**56)** Cotter D.J, Brotman S.M, Wilson Sayres M.A. Genetic Diversity on the Human X Chromosome Does Not Support a Strict Pseudoautosomal Boundary. *Genetics*. 2016 Mar 23. *Pii; genetics*. 114.172692.

**57)** Aydos K. Y Kromozomu Delesyonu. 2012 [Erişim 4 Şubat 2016]

<http://www.kaanaydos.com.tr/y-kromozom-delesyonu-molekuler-duzeyde-analizi-ve-tetikinde-gerekli-problar.html>

**58)** Kılıç N, Balkan E. Çocuklarda İnmemiş Testis. *Güncel Pediatri* 2004 ; 2 : 145.

**59)** Şahin F.İ, Esin S, Ceylaner G, Kurt E.E, Öte E.O, Terzi Y.K, ve ark. SRY Geni High Mobility Group (HMG) Bölgesinde Tanımlanan Yeni Mutasyon. *J Turk Soc Obstet Gynecol*. 2013; 10(2): 118-121.

**60)** Turunç T. 46,XX Testiküler Bozukluk. *Androloji Bülteni* 2014; 59: 274.

**61)** Y Kromozomunun Gizemli Geçmişi. 2003 [Erişim 5 Şubat 2016]

<http://www.biyolojiegitim.yyu.edu.tr/mk/yk1/ykg.htm>

**62)** SRY geni. Erişim: 5 Şubat 2016

[https://it.wikipedia.org/wiki/SRY\\_\(gene\)](https://it.wikipedia.org/wiki/SRY_(gene))

- 63)** Uçan B, Özbek M, Topaloğlu O, Yeşilyurt A, Güngüneş A, Demirci T, ve ark. 46,XX Erkek Sendromu. *Türk J Endocrinol Metab* 2013; 17: 46-48.
- 64)** Altınışık M. İmmünolojik Teknikler. 2004 [Erişim 12 Şubat 2016]  
[http://abs.mehmetakif.edu.tr/upload/\\_6131\\_elisa.pdf](http://abs.mehmetakif.edu.tr/upload/_6131_elisa.pdf)
- 65)** Ashraf CM, Dharmaraj P, Sankalp S, Sujatha R, MS Swati S, Vijayalakshmi D and Esteves SC. Microdissection Testicular Sperm Extraction (Micro-TESE): Results of a Large Series from India. *Andrology* 2014; 3(1): 2-3.
- 66)** Kamal A.R. Non- Obstrüktif Azospermide Sperm Bulmayı Predikte Eden Faktörler. Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2014: 3-5.
- 67)** Polat Ö, Gündoğdu C, Gül O, Özbey İ, Gürsan N. İnfertil Erkeklerde Bilateral Testis Biyopsisinin Önemi. *T Klin Tp Bilimleri* 1997, 17:129.
- 68)** Plas E, Riedl CR, Engelhardt PF, Mühlbauer H, Pflüger H. Unilateral or bilateral testicular biopsy in the era of intracytoplasmic sperm injection. *J Urol.* 1999 Dec;162(6):2010-3.
- 69)** Bayraktar Z, Taşçı A.İ, Çaşkurlu T, Akbulut H, Sevin G. Azospermili Hastalarda Testis Biyopsisi Bulguları. *Türk Üroloji Dergisi.* 1997 23: 299.
- 70)** Moein MR, Moein MR, Ghasemzadeh J, Pourmasoumi S. Evaluation of sperm retrieval rate with bilateral testicular sperm extraction in infertile patients with azoospermia. *Iran J Reprod Med.* 2015 Nov;13(11):711-4.
- 71)** Göktolga Ü, Izetbegovic S, Rama A, Spahovic H, Gökteş C . Azospermik Hastalarda mikro TESE Sonuçlarına Bosna-Hersek'ten İlk Rapor. *Med Arch.* 2015 Jun;69(3):196-9. doi: 10.5455/medarh.2015.69.196-199. Epub 2015 Jun 10.
- 72)** Jezek D, Knuth U.A. and Schulze W. Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum follicle stimulating hormone and azoospermia: correlation between testicular morphology, TESE results, semen analysis and serum hormone values in 103 infertile men. *Human Reproduction* 1998 vol.13 no.5 pp.1230–1234.
- 73)** Okubo K, Oqura K, Ichioka K, Terada N, Matsuta Y, Yoshimura K, et al. Testicular sperm extraction for non-obstructive azoospermia: results with conventional and microsurgical techniques. *Hinyokika Kyo.* 2002 May;48(5):275-80.
- 74)** Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2009 Aug; 92(2): 590-3.
- 75)** Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, Bal N, Kuzgunbay B, Peskircioglu L, Ozkardes H. Non Obstrüktif Azoospermik Hastalarda Mikrodisseksiyon Tekniği ile Geleneksel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu Kombinlendi: Prospektif Karşılaştırmalı Bir Çalışma. *Fertil Steril* 2010 Nov; 94(6): 2157-60.
- 76)** Tarhan F, Saraçoğlu M, Yıldız K. İnfertil Erkeklerde Testis Biyopsisi, Hormon Değerleri ve Spermogram Sonuçlarının İlişkisi. *Türk Üroloji Dergisi.* 1991 Cilt:17, Sayı:1, 83-89.

## ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : ÖZLEM TURGUT

### İletişim Bilgileri

Telefon : 0531 266 08 02

Mail : ozlemminaturgut@gmail.com

2. Doğum Tarihi : 25.11.1989

3. Öğrenim Durumu : Yüksek Lisans

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lise	Hasan Polatkan Anadolu Lisesi		2007
Lisans	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Haliç Üniversitesi	2013
Yüksek Lisans	Klinik Embriyoloji	Yeni Yüzyıl Üniversitesi	2016
Doktora			

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.		-
2.		-
3.		-

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

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	Çok iyi
Biyoinformatik Programları	Çok iyi

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Spor yapmak, şarkı söylemek, kitap okumak