



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**DONDURULMUŞ/ÇÖZÜLMÜŞ TESTİKÜLER SPERMLER İLE
GERÇEKLEŞTİRİLEN ICSI İŞLEMİ SONRASI ELDE EDİLEN
EMBRİYOLARIN LABORATUVAR VE KLİNİK
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

SELEN KUMAŞ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi MURAT BAŞAR

İSTANBUL

2023



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EğİTİM ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**DONDURULMUŞ/ÇÖZÜLMÜŞ TESTİKÜLER SPERMLER İLE
GERÇEKLEŞTİRİLEN ICSI İŞLEMİ SONRASI ELDE EDİLEN
EMBRİYOLARIN LABORATUVAR VE KLİNİK
SONUÇLARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

SELEN KUMAŞ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi MURAT BAŞAR

İSTANBUL

2023

TEZ ONAY SAYFASI



BEYAN

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

Selen KUMAŞ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca tez danışmanlığımı üstlenerek, değerli bilgilerini ve desteğini benden esirgemeyen, sabır ve anlayışla bana her daim yardımcı olan değerli tez danışmanım **Dr. Öğr. Üyesi Murat Başar’a**,

Doğduğum günden itibaren benden hiçbir zaman maddi manevi desteklerini esirgemeyen, her türlü kararında yanımda olan ve daima da yanımda olacaklarını bildiğim değerli aileme,

Bu süreçte destek ve yardımlarını esirgemeyen ablam **Sezen Kumaş’a** ve çok değerli dostum **Kübra Selçuk’a**

Son ana kadar her daim yanımda olan tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Selen KUMAŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGE ve KISALTMALAR LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TÜRKÇE ÖZET	xi
İNGİLİZCE ÖZET	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Erkek Üreme Sistemi.....	4
2.1.1. Testisin embriyolojisi	5
2.1.2. Testisin anatomisi	6
2.1.3. Testisin histolojisi.....	8
2.1.3.1. <i>Spermatojenik hücreler (Germ hücreleri)</i>	13
2.1.3.2. <i>Spermatogenez ve spermiyogenez, süreci</i>	16
2.1.4. Testisin fizyolojisi (Hormonal regülasyon)	19
2.2. Erkek İnfertilitesi ve Nedenleri.....	22
2.2.1. Obstrüktif infertilitenin nedenleri.....	23
2.2.2. Nonobstrüktif infertilite nedenleri	24
2.2.3. Erkek kısırlığının diğer nedenleri.....	27
2.3. Erkek İnfertilitesi Tanı Yöntemleri	29
2.3.1. Hasta öyküsü	29
2.3.2. Fiziksel muayene	30
2.3.3. Semen analizi	30
2.3.3.1. <i>Semenin toplanması</i>	32
2.3.3.2. <i>Semenin incelenmesi</i>	32
2.3.3.3. <i>Sperm sayımı</i>	36
2.3.4. Hormon testleri.....	37
2.3.5. Testis biyopsisi	38

2.3.6. Genetik testler.....	38
2.4. Erkek İnfertilitesi Tedavi Yöntemleri.....	39
2.4.1. Farmakolojik tedavi yaklaşımları.....	41
2.4.2. Etnofarmakolojik tedavi yaklaşımları.....	44
2.4.3. Kombine terapi yaklaşımları	45
2.4.4. Nonfarmakolojik/Cerrahi tedavi yaklaşımları.....	45
2.4.4.1. Yardımcı Üreme Teknolojileri (ART).....	46
2.4.4.2. Varikoselektomi.....	46
2.4.4.3. Vazoepididimostomi (VE).....	47
2.4.4.4. Vazovazostomi (VV)	47
2.4.4.5. PESA, MESA, TESA, TESE ve m-TESE teknikleri.....	47
3. GEREÇ YÖNTEM.....	53
4. BULGULAR.....	56
5. SONUÇ, TARTIŞMA, ÖNERİLER.....	59
6. KAYNAKLAR	65
7. EKLER	83
8. ÖZGEÇMİŞ.....	86
9. İNTİHAL RAPORU.....	87

SİMGE ve KISALTMALAR LİSTESİ

AMH	Anti-Müllerian Hormon
ART	Yardımcı Üreme Teknolojileri (“Assisted Reproductive Technologies”)
AZF	Azoospermik Faktör
AZO-TESE	Ejakülatında Sperm Varlığı Söz Konusu Olmayıp Tüp Bebek Tedavisi İçin Testiküler Sperm Kullanılan Azoospermik Hastalar
GPx	Glutasyon Peroksidaz
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonunu (“Intracytoplasmic sperm injection”)
IUI	İntrauterin İnseminasyon (“Intrauterine Insemination”)
IVF	<i>In Vitro</i> Fertilizasyon (“ <i>In Vitro</i> Fertilization”)
MESA	Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (“Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration”)
m-TESE	Mikrocerrahi ile Testiküler Sperm Ekstraksiyonu/Mikro-TESE (“Micro-TESE”)
NOA	Non-Obstrüktif Azoospermi
OA	Obstrüktif Azoospermi
PESA	Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (“Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration”)
ROS	Reaktif Oksijen Türleri (“Reactive Oxygen Species”)
SCO	Sadece Sertoli Hücre (“Sertoli Cell Only”)
SOD	Süperoksit Dismutaz
SOX9	SRY-Box Transkripsiyon Faktörü 9 (“SRY-Box Transcription Factor 9”)
SRY	Cinsiyet belirleyen Y bölgesi proteini (“Sex-Determining Region Y Protein”)
TBO	Testis Biyopsisi
TESA	Testiküler Sperm Aspirasyonu (“Testicular Sperm Aspiration”)

TESE	Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (“Testicular Sperm extraction”)
TDF	Testis Belirleyici Faktör (“Testis-Determining Factor”)
TDH	Toplam Doğurganlık Hızı
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
VE	Vazoepididimostomi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VV	Vazovazostomi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (“World Health Organization”)



TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: Dünya sağlık örgütü semen analizi parametreleri (WHO, 2010).	31
Tablo 2.2: Semen analizi sonuçlarına göre tanıda terminoloji (WHO, 2010).....	31
Tablo 2.3: Sperm aglütinasyon dereceleri.....	33
Tablo 2.4: Sperm morfolojisinde normal değerler için Kruger ve Dünya sağlık örgütü (WHO) kriterleri.	34
Tablo 2.5: Etkilenen bölgeye bağlı sperm kusurları.	35
Tablo 4.1: Çalışmada değerlendirilen hastaların demografik özellikleri.	56



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Erkek üreme sistemi yapısı (Solakoğlu ve Aytekin, 2009).....	4
Şekil 2.2: Testisin anatomisi (Martini and Tallitsch, 2014).	8
Şekil 2.3: Testisin ışık mikroskopik kesiti (Demir, 2006).....	9
Şekil 2.4: Seminifer tübülün enine kesit görüntüsü (Mescher, 2013).	9
Şekil 2.5: İnterstisyel hücrelerin yapısı (Solakoğlu ve Aytekin, 2009).....	10
Şekil 2.6: Sertoli hücre yapısı (Ross, 2003; Solakoğlu ve Aytekin, 2009).	12
Şekil 2.7: İntratestiküler organizasyonun şematik gösterimi (Rolland et al., 2008). .	12
Şekil 2.8: Seminifer tübül duvarındaki germ (spermatojenik) hücreleri ile sertoli hücrelerinin yerleşimi (Solakoğlu ve Aytekin, 2009).....	14
Şekil 2.9: Spermiyogenez aşamasındaki germ hücrelerinin kromozom sayıları (Simoni and Huhtaniemi, 2017).	14
Şekil 2.10: Spermatogenez ile spermiyogenez aşamaları (Solakoğlu ve Aytekin, 2009).	18
Şekil 2.11: Spermatogenezi şematik çizimi (Allais-Bonnet and Pailhoux, 2014).	18
Şekil 2.12: Olgun bir spermatozoon (spermium) yapısı (Müftüoğlu ve ark., 2009)..	19
Şekil 2.13: Erkeklerde hipotalamus-hipofiz-gonadal (HHG) üreme aksı hormonal regülasyonu (Sharma and Agarwal, 2011; Houda et al. 2022).	22
Şekil 2.14: Neubauer lamında sperm sayımı (Kliesch, 2014).	33
Şekil 2.15: Spermatozoanın morfolojisi: Normal (2, 6 ve 11 numaralı sperm) ve anormal (1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 ve 12 numaralı sperm) (Kliesch, 2014).	35
Şekil 2.16: Sperm canlılığı testi. (a) Boya dışlama deneyleri (eosin-nigrosin boyama): pembe lekeli sperm cansız sperm (Talwar and Hayatnagarkar, 2005). (b) Bir memeli (kedi) spermatozoasında farklı derecelerdeki hipoozmotik sperm şişmesi (Comercio et al., 2013).....	36
Şekil 2.17: Erkek infertilitesinde tedavi yaklaşımları (Naz and Kamal, 2017).	40
Şekil 2.18: Sıklıkla obstrüktif azospermi (OA) ve non-obstrüktif azospermi (NOA) vakalarında kullanılan sperm elde etme teknikleri ve başarı yüzdeleri (Agarwal et al., 2020).	48
Şekil 4.1: Grup EJ ve Grup AZO-TESE'nin ICSI işlemi sonrası fertilize oosit oranları.	57
Şekil 4.2: Grup EJ ve Grup AZO-TESE'nin kullanılabilir blastosist oranları.	58

TÜRKÇE ÖZET

KUMAŞ, S. (2023). Dondurulmuş/çözölmüş Testiköler Spermiler ile Gerçekleştirilen ICSI İşlemi Sonrası Elde Edilen Embriyoların Laboratuvar ve Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Dünya çapında erkek infertilitesi prevalansı her yıl giderek artmaktadır. Bu doğrultuda, erkek infertilitesinin hem tanısal hem de terapötik yönetimindeki ilerlemelere rağmen bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışma, dondurulmuş-çözölmüş ejakölat sperm (kontrol grubu) veya azospermi tanısı almış mikro-TESE (m-TESE) uygulanan hastalarda dondurulmuş-çözölmüş testis sperm ile gerçekleştirilen intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonrası embriyo kalitesi ve klinik performans sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Çalışmada, Bahçeci Umut Tüp Bebek Merkezi'nde (örnek ve veri toplama- 01.01.2016 ile 31.12.2019 tarihleri arasında) azospermi tanısı sonucunda mikro-TESE işlemi uygulanmış hasta grubu (Grup AZO-TESE) ve kontrol grubu (Grup EJ) olarak ejakölat sperm kullanılan bireylerin ICSI işlemi sonrası fertilizasyon/blastosist oranları ve demografik özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Dondurulmuş çözölmüş ejakölat sperm ile ICSI prosedüründen sonraki fertilizasyon oranı, m-TESE'den sonraki ICSI'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Grup EJ için fertilize oosit oranı %80 iken Grup AZO-TESE için %60'tı. Daha düşük bir fertilizasyon oranına rağmen azospermik hasta grubundaki fertilizasyon başarısı literatürle uyumluydu. İki grup arasında blastosist oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Blastosist oranı Grup EJ'de %46 iken Grup AZO-TESE'de %40 olarak hesaplandı. Bu durum ejakölatıtan veya mikro-TESE (m-TESE) işlemi yapılmış azospermli hastalardan elde edilen dondurulmuş-çözölmüş sperm ile fertilizasyon sonrasında blastosist oluşum oranlarının hemen hemen aynı olduğunu ortaya koydu.

Anahtar Kelimeler: Azoospermi, Erkek İnfertilitesi, Fertilizasyon, İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonunu (ICSI), mikro-TESE (m-TESE).

İNGİLİZCE ÖZET

KUMAŞ, S. (2023). Evaluation of Laboratory and Clinical Results of Embryos Obtained After ICSI Procedure Performed with Frozen-thawed Testicular Sperm, Biruni University Graduate Education Institute, İstanbul.

The prevalence of male infertility worldwide is increasing every year. In this direction, despite advances in both the diagnostic and therapeutic management of male infertility, research on this subject continues. This study aims to compare the embryo quality and clinical performance results after the intracytoplasmic sperm injection (ICSI) performed by frozen-thawed ejaculate sperm (control group) or by frozen-thawed testicular sperm in patients who underwent the micro-TESE (m-TESE) procedure with the diagnosis of azoospermia. In the study, fertilization/blastocyst rates after the ICSI procedure and demographic characteristics of patients who underwent the micro-TESE procedure due to azoospermia diagnosis (group AZO-TESE) and individuals who used ejaculate sperm as a control group (Group EJ) in Bahçeci Umut IVF Center (sample and data collection between 01.01.2016 and 31.12.2019) were examined retrospectively. The fertilization rate after the ICSI procedure with frozen-thawed ejaculate sperm was statistically significantly higher than the ICSI after m-TESE. Fertilized oocyte rate was 80% for Group EJ and 60% for Group AZO-TESE. Despite a lower fertilization rate, fertilization success in the azoospermic patient group was consistent with the literature. There was no statistically significant difference when the blastocyst rates were compared between the two groups. While the blastocyst rate was 46% in Group EJ, it was 40% in Group AZO-TESE. This revealed that blastocyst formation rates were almost the same after fertilization with frozen-thawed sperm obtained from ejaculate or patients with azoospermia who underwent the micro-TESE (m-TESE) procedure.

Keywords: Azoospermia, Fertilization, Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI), Male Infertility, micro-TESE (m-TESE).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite (kısırlık), doğum kontrol yöntemi olmaksızın bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen spontan gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır (Rowe, 2000). Biriken kanıtlar, 1950 ile 2017 arasında dünya çapında toplam doğurganlık hızının (TDH) 4.7'den 2.4 canlı doğuma gerilediğini göstermiş ve çiftlerin %15'inde infertilite sorununun olduğu raporlanmıştır (GBD 2017 Population and Fertility Collaborators, 2018). Ek olarak, 1981 ve 2013 yılları arasındaki raporlara göre ise sperm sayısında paralel bir düşüş gözlenmiştir (Levine et al., 2017). 1990 ile 2017 arasında uluslararası yapılan bir araştırmada infertilite prevalansının ise her yıl erkeklerde %0.291 arttığı bildirilmiştir (Sun et al. 2019). Bu doğrultuda, yıllar içerisinde erkek infertilitesinin hem tanısal hem de terapötik yönetiminde pek çok ilerleme kaydedilmiştir. Bu nedenle, erkek kısırlığına ilişkin Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarının güncellenmesini gerektirmiştir (Salonia et al. 2022). Yöntemler konusunda hala tartışmalar devam etse de hastalar için umut oluşturan bir dizi yöntem kullanılmaya başlamıştır.

Erkek infertilitesi pek çok nedene bağlı olabilir. Genetik anormallikler ve immünolojik faktörler sebeplerin birkaçını oluşturur. Bunlar dışında enfeksiyonlar (örneğin hormon bezlerinde inflamasyon), ürogenital anormallikler, endokrin bozukluklar ya da varikosel (skrotumun şişmesi) de infertilite nedenleri arasındadır. Erkek infertilite nedenleri, temel olarak obstrüktif (tıkanma) ve nonobstrüktif (yani obstrüktif olmayan) infertilite ve diğer nedenler olarak gruplandırılmaktadır (Krausz and Riera-Escamilla, 2018).

Vakaların %40-60'ı semende bulunan anormalliklerdir. Semen analizinde spermatozoa sayısında azalma (oligozoospermi), hareketlilikte azalma (astenozoospermi), morfolojik anormallik (teratozoospermi) ve spermin bulunmaması (azoospermi) ortaya çıkan sorunlardandır (Agarwal et al., 2021). Azoospermi vakalarında en çok nonobstrüktif azoospermi tanısı (%60) konmaktadır. Daha az oranla ise obstrüktif azoospermi vakasına (%40) rastlanmaktadır. OA'de spermatogenez genellikle normal olarak işler ancak spermilerin kanallardaki veya ejakülasyon sistemindeki sorunlar nedeniyle vücut dışına atılamaması söz konusudur. Bu nedenle, obstrüktif azoospermi için tedavi seçenekleri genellikle diğer yardımcı üreme tekniklerine ek olarak tıkanıklığın cerrahi olarak düzeltilmesini içerir. NOA

ise en yaygın görülen azoospermi tipidir ve spermatogenezdeki ciddi kusurlardan, testiküler yetmezlik veya işlev bozukluklarından kaynaklanır. Hipofiz veya hipotalamusun işlev bozukluğu da bir nedenidir. Gelişmiş yardımcı üreme teknikleri sıklıkla NOA tedavisinde kullanılmaktadır (Sharma and Leslie, 2022).

Yardımcı üreme teknolojileri (“Assisted reproductive Technologies” ART) ile erkek kısırlığı yönetilebilir. Sperm elde etme teknikleri kadar elde edilen spermın korunması ve yumurta ile başarılı bir fertilizasyon işlemi infertilitenin çözümü için yüksek önem taşımaktadır. Gametlerin *in vitro* değerlendirmesi ve kriyoprezervasyonu sonraki işlemler için gerekli ART’ler arasındadır. İntrauterin inseminasyonu (aşılama, IUI), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunu (“intracytoplasmic sperm injection” ICSI) ve *in vitro* fertilizasyonu (IVF) en önemli yardımcı üreme tekniklerindendir (Tournaye, 2012; Sabarre et al., 2013). En çok tercih edilen ART yöntemi ICSI’dir. Bu işlemde oositi aktive etmek ve döllenmeyi sağlamak için epididim, ejakülat veya testis içinden alınan spermmler immobilize edilmiş oositin sitoplazmasına enjekte edilir (Khorram et al., 2001).

Azoospermik vakalarda ejakülatta sperm olmaması sebebiyle testiküler sperm elde etmek için çeşitli cerrahi girişimler yapılmaktadır. ICSI işlemi için gerekli spermatozoanın elde edilmesi amacıyla daha eski teknikler olmakla birlikte sperm aspirasyonu teknikleri veya daha yeni teknikler olarak sperm ekstraksiyonu hastalara uygulanabilmektedir. Sperm aspirasyonu teknikleri şunlardır: (1) perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA), (2) mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) ve (3) testiküler sperm aspirasyonu (TESA). Sperm ekstraksiyonu teknikleri ise şunlardır: (1) testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve (2) mikrodiseksiyon yöntemi ile mikro-TESE. OA hastalarında testis veya epididimden sperm aspirasyonu ile örnek elde edilebilirken, NOA vakalarında TESE ve mikro-TESE daha yararlı tekniklerdir (Shah, 2011; Agarwal et al., 2020).

Schlegel ve Li (1998) tarafından ilk defa tanımlanan mikrodiseksiyon TESE (mikro-TESE, m-TESE), NOA hastalarında sperm ekstraksiyonu için en uygun yaklaşım haline gelmiştir. Bu tekniğin temeli, bir cerrahi mikroskobun yardımıyla tıkanmış seminifer tübüllerin tanımlanmasıdır. Konvansiyonel TESE işlemine göre daha uzun süren, daha invaziv ve daha fazla uzmanlık gerektiren bir işlem olup sperm elde etme başarısı NOA’lı hastalar için en yüksek olan tekniktir. m-TESE işleminden yeterli miktar ve kalitede sperm elde edilmesi durumunda, daha sonra

ICSI işleminde kullanılmak üzere dondurularak saklanabilmektedir (Schlegel, 2006; Agarwal et al., 2020).

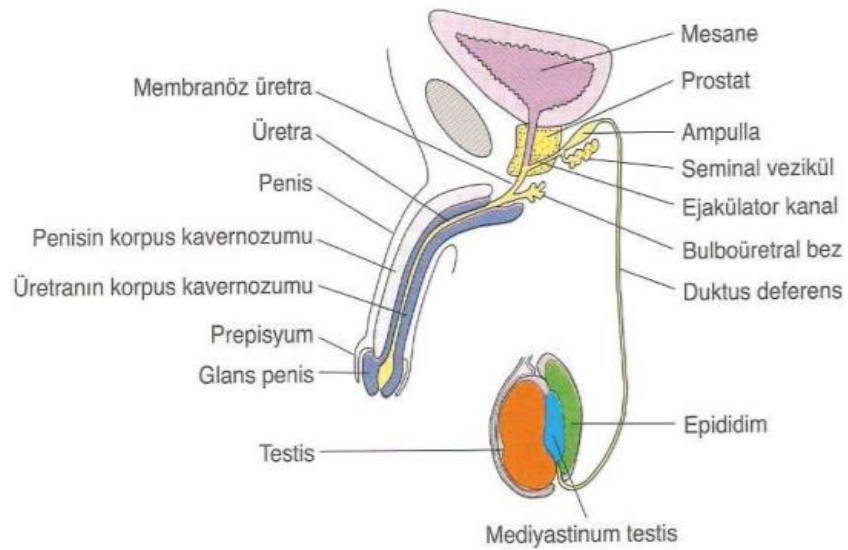
Bu çalışmanın amacı kliniğe başvuran infertil çiftlerden azoospermi tanılı erkek partnerin m-TESE işlemiyle elde edilen ve dondurulan sperm hücrelerinin aynı/yakın tarihte ve ileri bir tarihte çözülerek gerçekleştirilen ICSI işlemi sonrası embriyo kalitesinin ve klinik performans sonuçlarının karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erkek Üreme Sistemi

Memelilerde erkek üreme sistemi anatomik olarak iç ve dış genital kısımlar olmak üzere ikiye ayrılır. Temel olarak, iç genital kısımlar testis, vas deferansı ve yardımcı (aksesuar) bezleri (seminal vezikül, bulboüretral bezler ve prostat) içerirken, dış genital kısımlar ise penis ve skrotumdan oluşur. Testisler; spermatogeneze ve androjen biyosentezinde ve salgılanmasında görev alır. Testisin üzerinde bulunan epididimis, testisi vas deferensa bağlayan tüptür. Ejakülator kanal; seminal vezikülün boşaltıcı kanalının duktus deferensle birleşmesinden oluşur. Epididimis, vas deferens ve ejakülator kanal dış kanallar sistemini oluştururlar ve ejakülasyon esnasında spermatozoa/spermli (haploid erkek gamet) üretraya aktarmakla görevlidirler. Aksesuar bezler olarak bilinen yardımcı bezlerin salgıları semen kitlesini oluşturur ve bu salgı spermatozoa gelişimi açısından oldukça önemli olup döllenmenin gerçekleşmesinde de görev alır. Dış kısımda ise testislerin içinde bulunduğu sakküler (kese biçimli) bir yapı olan skrotum ve üreme ve boşaltımda görev alan penis bulunur. Pek çok kısmı bulunan bu sistemin temel görevi spermatozoanın devamlı üretimini, beslenmesini ve geçici olarak depolanmasını sağlamaktır (Demir, 2006; Solakoğlu ve Aytekin, 2009; Hall and Arthur, 2011; Baykal, 2014). Memeli erkek genital sistemi Şekil 2.1’de sunulmuştur.



Şekil 2.1: Erkek üreme sistemi yapısı (Solakoğlu ve Aytekin, 2009).

Testis embriyolojisi, anatomisi, histolojisi ve fizyolojisi bu bölümde kapsamlı olarak alt başlıklar halinde açıklanmıştır.

2.1.1. Testisin embriyolojisi

Embriyoda testisin gelişimi ilk olarak orijini ara mezoderm olan genital çıkıntının oluşması ile başlar. Ara mezodermi, dorsal mezenterin yanında, özellikle çöломik boşluğunda yer alan eşleştirilmiş yapılar oluşturur. Genital (gonadal) çıkıntı, mezonefroz ventromedial yüzey kısmında yer alan çöломik epitel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşur. Mezonefrozun kanalı olan mezonefrik kanal (“Wolffian” kanalı), epididim, seminal veziküller ve vas deferens oluşumunu sağlayan bir primordiyal ürogenital dokudur (Titi-Lartey and Khan, 2022).

Çöломik epitel hücreleri proliferasyon ile mezonefrosun ventromedial üst yüzeyinde yoğun bir psödostratifiye epitel hücre tabakası oluşur. Epitel hücrelerin dorsal yönde mezonefrosa hareketi bazal membranın parçalanması ile kolaylaşır (Gropp and Ohno, 1966). Bu epitelyal hücreler mezenkimal hücrelere dönüşerek, çöломik epiteli ile mezonefroz arasındaki alanı istila edip gonadal kabarıklık oluşturur (Sadler, 2019).

Primordial germ hücreleri primitif çizgi üzerinde hareket ederek yolk kesesinin allantoyis yakın bulunan duvarındaki endoderm hücrelerinin arasına konumlanır. Hamileliğin 6. haftasında primordial germ hücreleri gonadal kabarıklığa göç ederek buraya yerleşirler ve farklılaşmamış fetal gonad ortaya çıkmış olur (Sadler, 2019). Gametogeneizde sorumlu primordial germ hücreleri mezonefrik doku hücrelerinden aldıkları sinyallere göre over veya testis yönünde farklılaşırlar (Titi-Lartey and Khan, 2022).

Erkek embriyolarında primordial germ hücreleri XY kromozom yapısını taşımaktadır. Erkeklerde cinsiyet düzenleyici gen olarak bilinen SRY geni Y kromozomunda bulunur ve testis belirleyici faktör (“testis-determining factor”, TDF) anlatımını sağlayarak cinsiyet belirlenmesini düzenler. Cinsiyet belirleyici faktör olan SRY (“sex-determining region Y protein”) geni testis oluşumu için gerekli olan tek gen olup, yokluğunda ise dişi embriyosunun gelişimi gerçekleşir (Gubbay et al., 1990; Titi-Lartey and Khan, 2022).

SRY geni, destekleyici hücre öncüllerinden sertoli hücre farklılaşmasını, kromozom 17’de bulunan SOX9 (SRY-Box Transkripsiyon Faktörü 9, “SRY-Box Transcription Factor 9”) transkripsiyon faktörünün anlatımına aracılık eder. SRY

geninin genital çıkıntıda bulunan sertoli hücrelerine dönüşmüş destek hücrelerinde anlatımı vardır (Albrecht and Eicher, 2001). Sertoli hücrelerinde bulunan SRY geni SOX9 anlatım seviyesi artırır. Gonadda SOX9 seviyesi artmış hücrelerin sayısı belli bir orana gelince testis oluşumu için morforlojik değişimler başlar ve hız kazanır (Warr and Greenfield, 2012). Bu süre boyunca Leydig hücrelerinin ve peritübüler miyoid hücrelerinin farklılaşması, germ hücrelerinin mitotik tutuklanması, testis kordonunun oluşması ve sertoli hücrelerinin epitelizasyonu gerçekleşir. Gonadal kordonların farklılaşması ve dallanması rete testisi ile seminiferöz tübüllerin oluşumunu sağlar ve testisin gelişiminde önemli olan tunika albuginea farklılaşır (Larney et al., 2014). Bu süreçlerin sonunda gebeliğin yaklaşık altıncı haftasında cinsiyet belirlenmiş olur (Titi-Lartey and Khan, 2022). Gebeliğin sekizinci haftası itibariyle Leydig hücreleri tarafından testosteron hormonu salgılanmaya başlarken sertoli hücrelerinden ise anti-müllerian hormon (AMH) salgılanır ve uterusun farklılaşması da baskılanmış olur (Yıldırım ve Dalçık, 2009).

Testis deskenti fetal testisin skrotuma inmesi durumudur ve bu abdomenden inguinal kanallar aracılığı ile gerçekleşir. Normal şartlarda 2 basamakta gerçekleşir. İlk basamakta hamileliğin 28. haftasında testisin ürogenital kabarıklıkta kasık bölgesine ilk hareketi ile olur ve 2-3 gün sürer. İkinci basamak ise gebeliğin 32. haftasında testis skrotuma ulaşır. Testis, gebeliğin yedinci ayına kadar embriyo büyürken gubernakulum tarafından büyür ve kasık bölgesindeki konumunu korur. Testisin deskenti (inişi) hormonların düzenlemesi ile gerçekleşir. İniste en önemli hormonların androjenlerin olduğu bilinmektedir (Schoenwolf et al., 2014).

2.1.2. Testisin anatomisi

Testisler; penis kökünde skrotum adı verilen karın ön duvarının sakküler bir uzantısında bulunan bir çift erkek üreme bezidir. Ovoid şekilli olan her bir testis yanlardan basıktır. Yetişkin bir erkekte bir testisin ortalama ağırlığı 25 gram, uzunluğu 4-5 cm ve çapı 2-3 cm'dir. Sperm hücrelerinin ısı değişikliklerinden olumsuz etkilenmesi nedeniyle, skrotumun pozisyonu (vücut dışında yer alması) testisler için optimal vücut sıcaklığından (37°C) yaklaşık 3°C daha düşük bir sıcaklıkta ortam sağlayarak avantaj sağlar (Yıldırım, 2013; Martini and Tallitsch, 2014). Testislerin beslenmesi aorttan dallanan testiküler arterler sayesinde olur. Arterlere paralel konumdaki testiküler venler skrotumda bir ağ hattı oluşturur ve arteriyal kandan ısıyı absorbe ederek testise daha soğuk olan kanın girişine aracılık

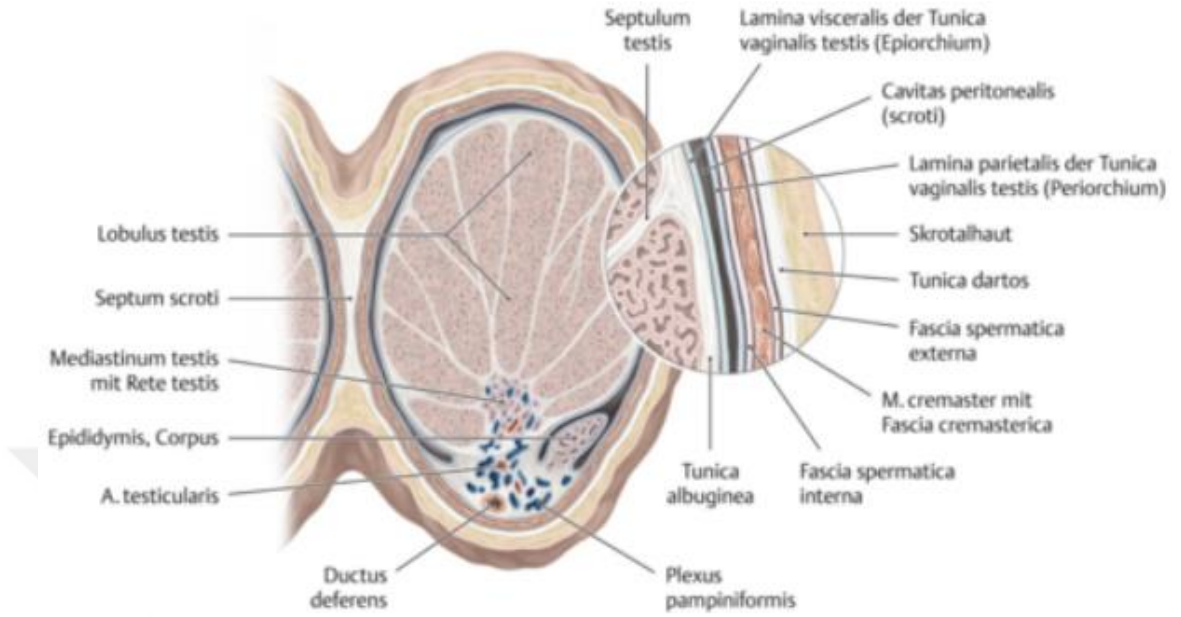
eder. Ayrıca testisler oldukça fazla sayıda visseral duyu sinirlerine sahiptir ve herhangi bir darbeye karşı ağrı ve bulantı oluşumuna yol açarlar. Testislerdeki damarlar ve sinirler posterior abdomen duvarında L2 olarak adlandırılan bel bölgesinden testise uzanmaktadır (Marieb and Mallatt, 2010; Martini and Tallitsch, 2014; Arıncı ve Elhan, 2020).

Skrotum pek çok tabaka içeren çok katmanlı bir yapıdır. En dıştaki derinin (cilt) altında ilk tunika dartos fasyası gelir. Sonrasında sırasıyla eksternal spermatik fasya, kremasterik kas ve internal spermatik fasya yer alır. En içte ise tunika vajinalis bulunur. Tunika dartos damarca ve düz kas bakımından zengin, ancak yağ dokusu barındırmayan bir tabakadır. Abdominal fasyanın devamında Eksternal spermatik fasya (fasya spermatika eksterna) bulunur. Kremasterik kas çizgili kas olup testislerin tutunmasına ve kasılma-gevşeme işlevi ile testis sıcaklığının kontrolüne yardım eder. İnternal spermatik fasya (fasya spermatika interna) fasya transversalisin devamı olup kremasterik fasyaya (sıkıca) ve parietal tabakaya (gevşek olarak) bağlanır. Testisi çevreleyen tunika vajinalis seröz bir kesedir ve sırasıyla dıştan içe doğru parietal tabaka, ara kavite olarak seröz sıvısı ve testis yüzeyini çevreleyen visseral tabakadan oluşur (Marieb and Mallatt, 2010; Martini and Tallitsch, 2014; Arıncı ve Elhan, 2020).

Testis yapısındaki en içteki visseral tabaka tunika albuginea'ya uzanır ve bu kısmın septal uzantıları testisi lobul (lobuli testis) adı verilen 250-300 lopçuğa ayırır. Tunika albuginea ve testis lobüllerinin iç yüzeyini döşeyen damar ağı ise tunika vaskülozadır. Her lobul içinde seminifer tübül adı verilen bir ila dört arasında kıvrımlı yapıda borucuk yer alır, bunlar arasında ise gevşek bir bağ dokusu vardır. Buradaki bu bağ dokusuna interstitium testis denilir ve burada Leydig hücreleri bulunur (Marieb and Mallatt, 2010; Martini and Tallitsch, 2014; Arıncı ve Elhan, 2020).

Lobüllerin seminifer tübüllerinde (yüzeyi sertoli ve germinal hücrelerle döşelidir) yapılan olgun olmayan spermatozoa testisin arkasında yer alan epididim bölümüne ulaştırılmak üzere önce rete testise taşınır. Üretilen sperm hücreleri, seminifer tübüllerin duvarında bazal membrana oturmuş haldeki sertoli hücrelerinden (seminifer tübüldeki en büyük hücre) salgılanan salgılar ile karıştırılır ve henüz hareketli olmayan spermatozoa efferent kanallara taşınır. Bu kanallar epididim ile rete testis arasında bağlantı sağlar. Efferent kanallar cilia denilen uzantıları ile spermleri epididime iletirler ve burada spermatozoaya olgunlaşmaya kadar

depolanırlar (Marieb and Mallatt, 2010; Martini and Tallitsch, 2014; Arıncı ve Elhan, 2020). Testis anatomisi Şekil 2.2’de verilmiştir.



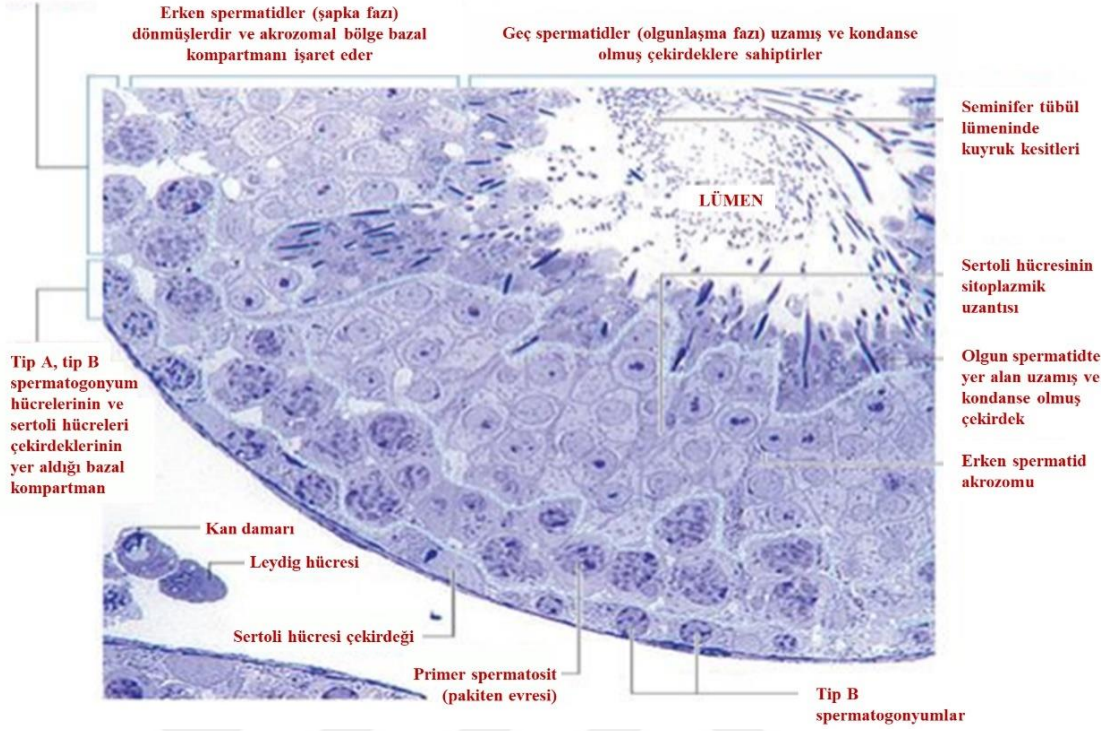
Şekil 2.2: Testisin anatomisi (Martini and Tallitsch, 2014).

2.1.3. Testisin histolojisi

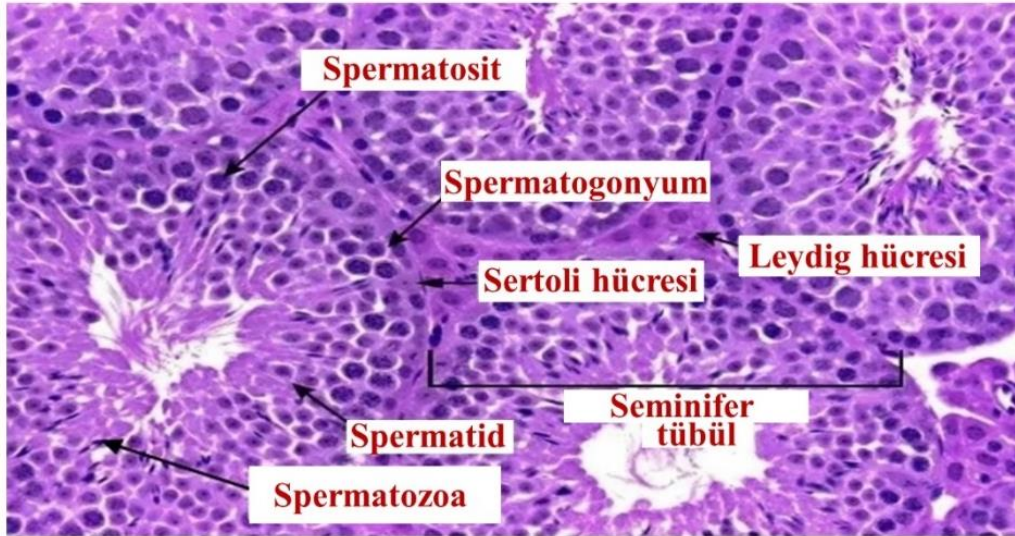
Testis hem endokrin (Leydig hücreleri tarafından seks hormonlarının üretimi) hem de ekzokrin (spermatogenez ile sperm üretimi) bir bezdir. Testis, tunica albuginea adında kalın bağ dokusu yapısındaki kolajence zengin bir kapsül ile çevrilidir. Kolajen lif ağının dışında elastik lifler ve düz kasları içerir. Bağ dokusu septası, tunica albugineadan testisin içine doğru radyal olarak uzanır. Testisin kraniyal bölgesi, üçte ikilik kısmında kapalı bir merkezi damar ile bağ dokusu gövdesini oluşturmak için birleşirler (Partin et al., 2020). Kan damarlarını ve sinirleri içeren septa, testis parankimini ve testis lobüllerini ayırır. Bu yapı Leydig hücreleri, kan ve lenfatik damarları, sinir pleksusları, fibrositleri, interstisyel hücreleri ve seminifer tübülleri içerir. Erkek üreme hücreleri seminifer tübüllerde, testis androjenleri ise interstisyel hücrelerde salgılanır (Ross et al., 2011).

Farklı aşamalarındaki germ hücrelerini (Spermatojenik hücreler (Germ hücreleri) alt başlığında anlatılmıştır) de içeren bir testisin ışık mikroskobu kesiti Şekil 2.3’te sunulmuştur. Seminifer tübülün enine kesit görüntüsü Şekil 2.4’te ve interstisyel hücrelerin yapısı Şekil 2.5’te verilmiştir.

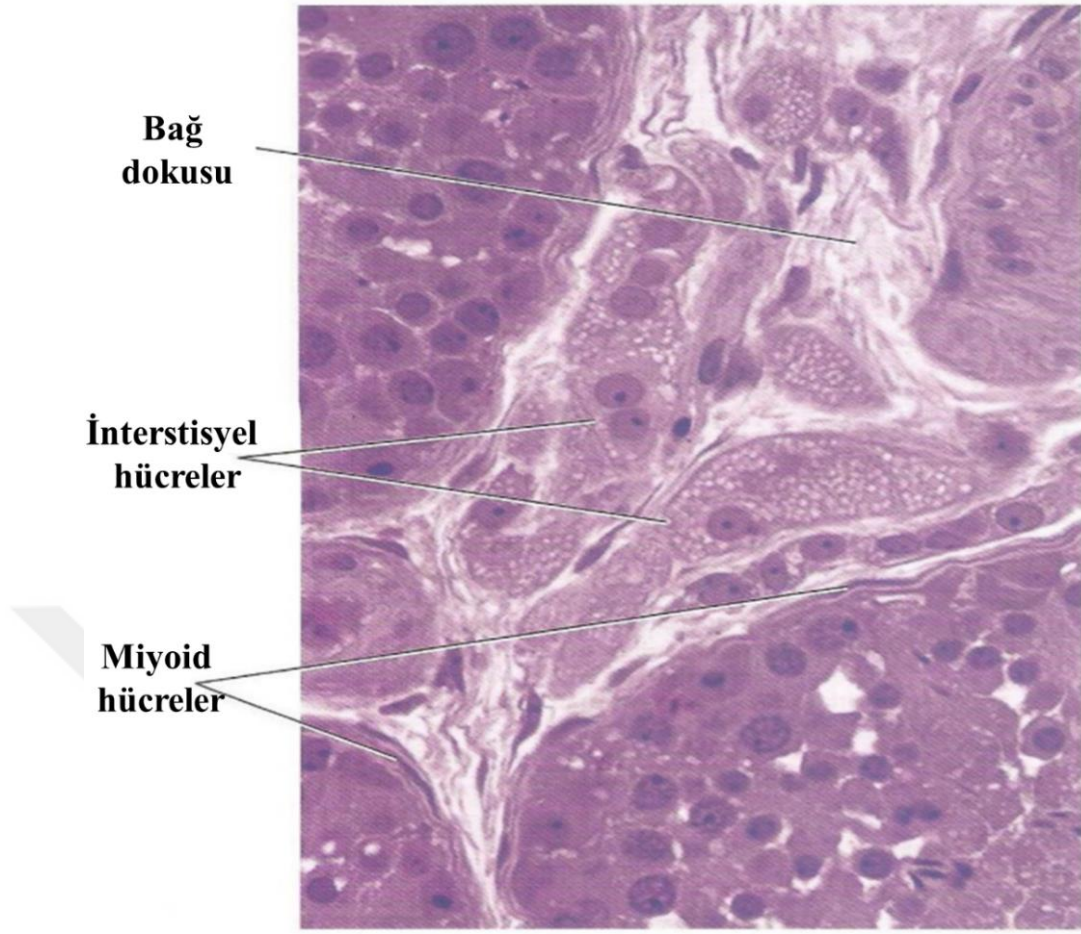
Bazal kompartmana komşu, sertoli hücreleri arası sıkı bağlantıların hemen üzerindeki çift sıralı primer spermatositler (mayotik profaz I'i pakiten aşaması)



Şekil 2.3: Testisin ışık mikroskopik kesiti (Demir, 2006).



Şekil 2.4: Seminifer tübülün enine kesit görüntüsü (Mescher, 2013).



Şekil 2.5: İnterstisyel hücrelerin yapısı (Solakoğlu ve Aytekin, 2009).

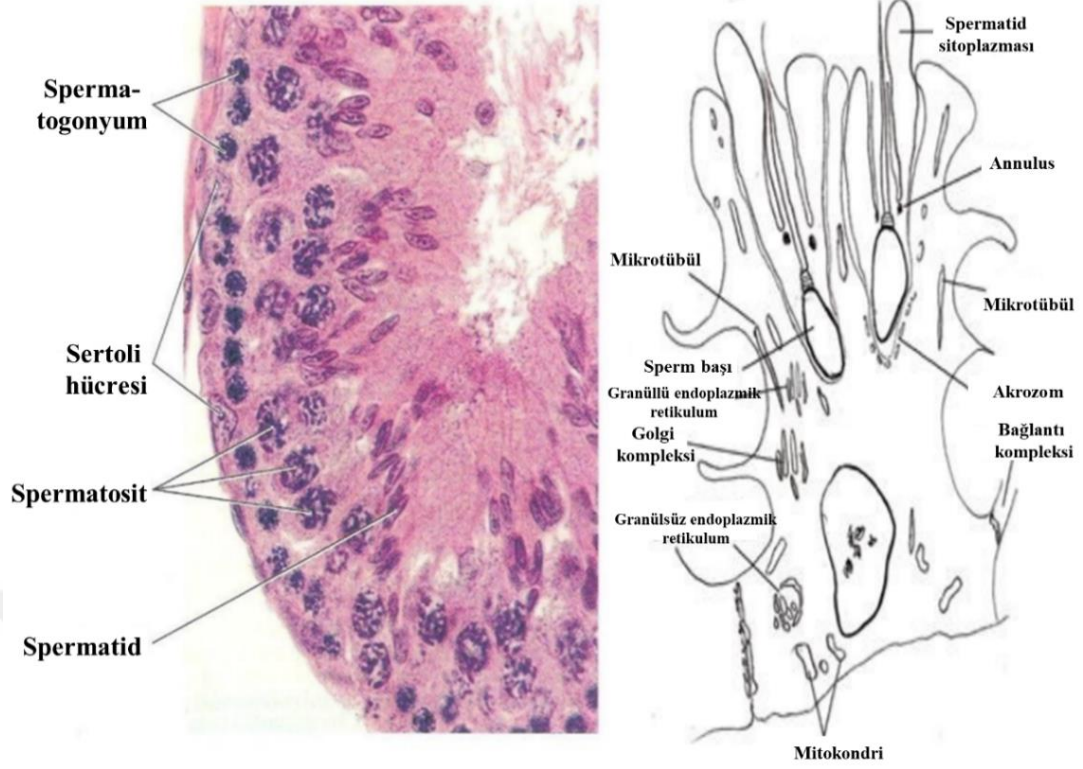
Skrotumun interstisyel alanı; interstisyel yani Leydig hücreleri, düz kas yapısındaki yassı miyoid hücreler, sinir lifleri ve bağ doku içerir. Kan ve lenf damarları bu bağ doku ile gevşekçe çevrelenir ve sinirler ve Leydig hücreleri de bağ dokusunda bulunur. Bu bölgede en belirgin hücre grubu Leydig hücreleridir ve çeşitli seks steroid hormonları üretmek için de novo steroidogenez yeteneğine sahiptir. Testis deskenti (inişi) için gerekli olan insülin benzeri faktör 3 (“insulin-like factor 3”, INSL3)’ü Leydig hücreleri üretir (Svechnikov et al., 2010).

Gelişimsel, morfolojik ve fonksiyonel açıdan farklı Leydig hücre tipleri vardır. Bunlar kök, progenitör, fetal ve yetişkin Leydig hücreleridir. Bu dört tip Leydig hücresinden kök Leydig’ler kurucu olanlardır. Tanımlanmış olan kök hücreler progenitör grubunda yer alır; ancak bu kökeni tam olarak açıklayamamıştır. Genital çıkıntının skrotuma farklılaşmasından sonra steroidojenik fetal Leydig hücreleri interstisyel bölgede yer alırlar ve fetüste terminal olarak farklılaşmış hücrelerdir. Burada interstisyel somatik hücreler de yer alır. Bu nedenle de fetal hücrelerin

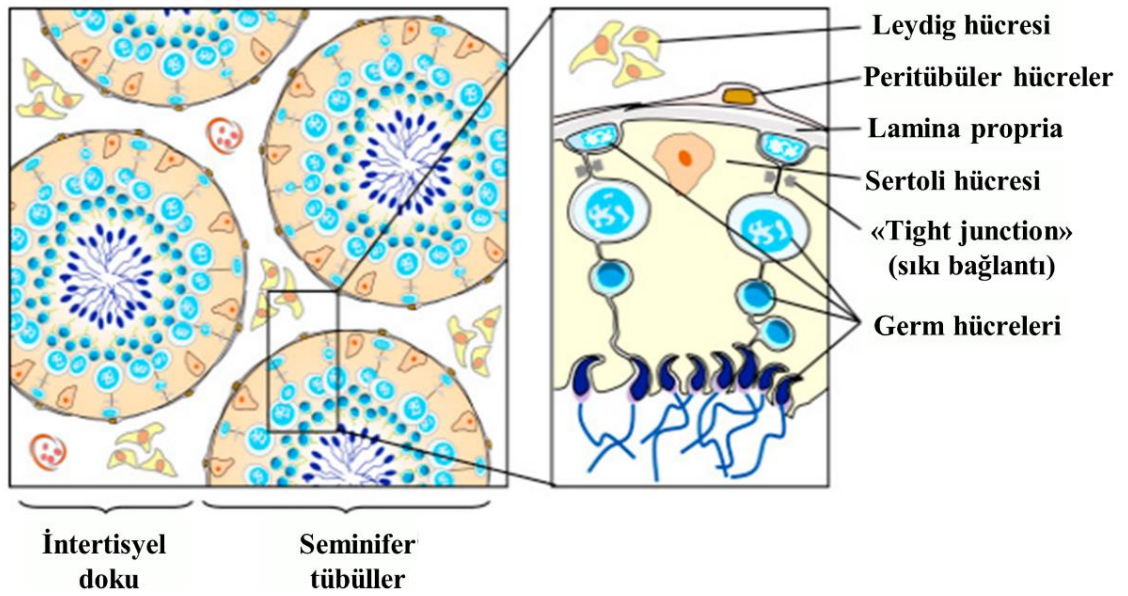
çölomik epitel veya gonad-mesonephros sınırındaki hücrelerden kökenlendikleri düşünülmektedir. Son olarak ise yetişkin testisindeki işlevsel Leydig hücreleri yetişkin Leydig adını alır (Wen et al., 2016).

İnterstisyel bölmede önemli diğer bir hücre grubu fibroblastlardır. Testisteki fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri ve beyaz kan hücreleri gibi diğer hücreleri ve aynı zamanda kan damarlarını, lenfatik damarları ve sinir liflerini tutmak için gevşek bağ dokusunu oluşturan kollajen liflerinin salgılanmasıyla interstisyel bölmeyi korur (Welter et al., 2013). Burada immün işlevlerde görev alan en önemli hücre grubu makrofajlardır. Mast hücreleri ve bazı lenfositler de bağışıklıkta görev alan önemli işlevsel hücrelerdir (Schuppe and Meinhardt, 2005). Dikkat çekici olarak skrotumun bağışıklık açısından ayrıcalıklı olmaları sperm işlevlerini korumak için kilit role sahiptir. Bu özellik sistemik tolerans oluştuktan çok sonra mayotik ve post-mayotik germ hücrelerinin oluşması ile ilişkilidir. Bu nedenle sertoli hücreleri; seminifer epiteli bazal ve mayotik hücreleri içeren adluminal bölmeye ayıran kan testis bariyerini oluşturur (Gores et al., 2003; Isaac et al., 2005; Fijak et al., 2011).

Spermatogenez testiste çok sayıdaki seminifer tübüllerde gerçekleşir. Testisin %60-80'ini seminifer tübüller oluşturur. En dışta kollajen lif duvarı bulunur. Burada gömülü peritübüler hücrelerin alt katmanı lamina propria adını alır ve bu katman miyofibroblastik hücrelerden oluşur. Lamina propriandan sonra daha içte ise sıkı bağlantılarla (tight junction) bağlı farklı aşamadaki germ hücreleri ve ayrı olarak da sertoli hücreleri bulunur (Luetjens et al., 2005). Sertoli hücreleri çok sayıda granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum, golgi ve mitokondri organellerini içerir. Bu hücreler de birbirlerine sıkı bağlantılarla tutunmuş haldedir. Bu bağlantılar lümen içine makromoleküllerin girişini engeller. Seminifer tübüller çevresindeki bağ doku ile birlikte kan-testis bariyerinin yapısına katılarak madde geçirgenliğinde koruyucu işlev yaparak önemi bir bariyer görevi görürler. Testislerin bağışıklık açısından ayrıcalıklı olmaları da bu sayede gerçekleşir; çünkü yalnızca antijenlerin değil aynı zamanda antikorların da geçişinin engellenmesi immün reaksiyonlara karşı koruyuculuk sağlar (Ross, 2003; Solakoğlu ve Aytekin, 2009). Sertoli hücre yapısı Şekil 2.6'da ve intratestiküler organizasyon şematize edilerek Şekil 2.7'de verilmiştir.



Şekil 2.6: Sertoli hücre yapısı (Ross, 2003; Solakoğlu ve Aytekin, 2009).



Şekil 2.7: İntratestiküler organizasyonun şematik gösterimi (Rolland et al., 2008).

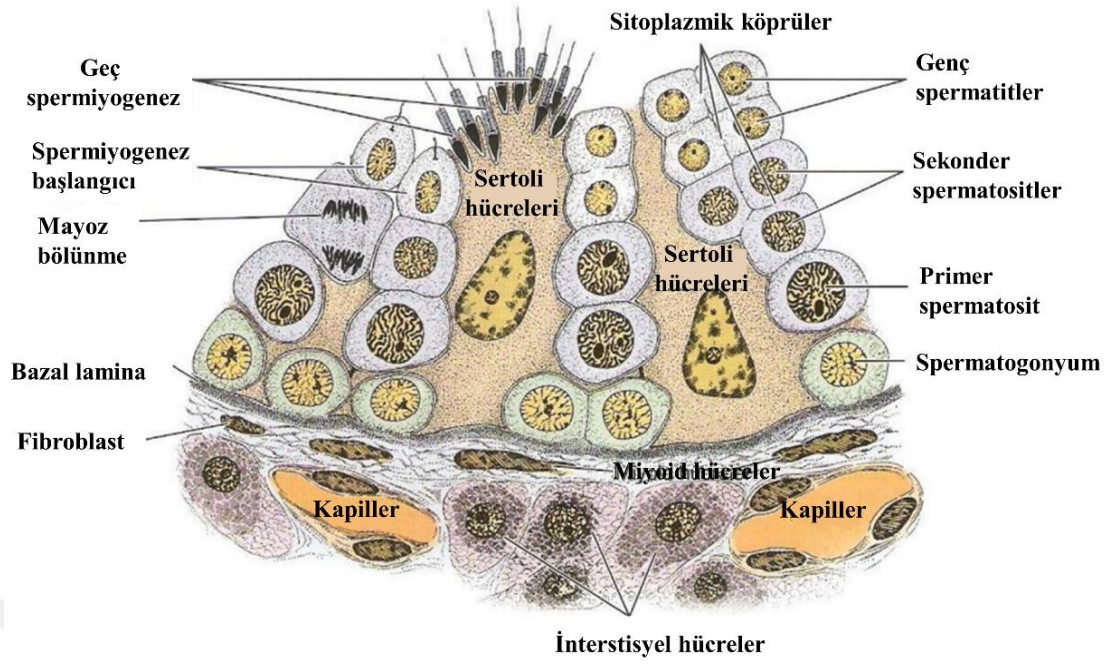
Testislerin gelişimi kademeli bir süreçtir. Embriyonik dönemde, fetal testislerden salgılanan cinsiyet (seks) hormonları gelişimsel süreçte rol alır. Döllenme gerçekleştikten sonra periton zarının arkasında gonadal çıkıntı büyümeye başlar ve beş hafta boyunca sürer. Sonraki hafta (altıncı hafta), birincil seks kordonları olarak adlandırılan dokular oluşur. Kloaka katlantıları birleşerek kloakal zarın üzerindeki genital tüberkülü oluşturur. Döllenmeden sonraki sekizinci haftada testosteron salgılanmaya başlar ve labioskrotal kıvrımlar “erilleşme” adı verilen bir süreçle skrotuma kapanır. Penisin arka kısmından karın derisi ile devam eden skrotal kese fazlaca yağ ve ter bezi ile pigment hücreleri ve de bir miktar tüy içeren ince bir dış deri ile çevrelenir. Bu tabakanın altında tunica dartos yer alır ve skrotal septuma ilerleyen ve skrotal cildi kasıp gevşetebildikleri için termoregülasyon için gerekli olan çok sayıda düz kas hücresi içerir (Larney et al., 2014; Ledbetter and Johnson, 2017).

İşlevsel olarak baktığımızda ise, skrotum yapısı testislerin korunmasında başrolde bulunur. Ayrıca testis fonksiyonu için oldukça önemli olan sıcaklık kontrolü de ana işlevleri arasındadır. Bunu vücuttan yapığı çıkıntı ile dışarda kalması ile sağlar ve testislerin vücut sıcaklığının birkaç derece altında kalmasına olanak tanır. Yüksek ateşli enfeksiyonlarda, testislerdeki yüksek sıcaklık geçici olarak doğurganlığın azalmasına neden olabilir; bu durum iyileşmeden sonra geri düzelir (Abe and Hutson, 1994; Tanyel, 2000).

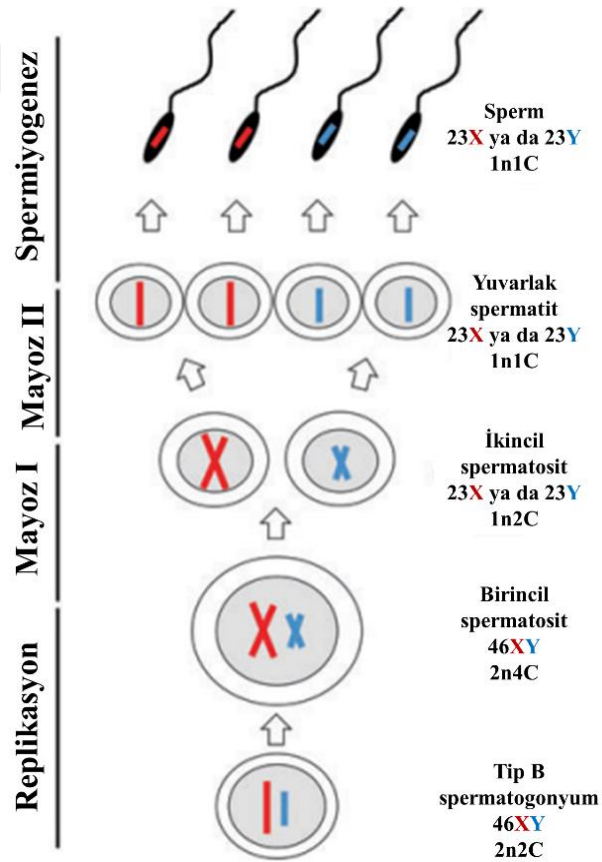
2.1.3.1. Spermatojenik hücreler (Germ hücreleri)

Ergenliğin başlangıcından sonra, spermatogenez süreci başlar. Seminifer tübüller içinde sertoli hücreleri ve germ (spermatojenik) hücreleri bulunur. Bu spermatojenik hücreler bazal kısımdan adluminal bölmeye doğru ilerler ve farklı aşamalarındaki germ hücreleri aynı anda bulunabilir. Buna bağlı olarak da spermatogenez sürecindeki seminifer tübül enine kesitinde farklı nükleer şekilleri ve lokalizasyonları nedeniyle farklı aşamalarındaki spermatojenik hücreler kolayca tespit edilebilir. Seminifer tübül duvarındaki germ hücreleri ile sertoli hücrelerinin yerleşimi Şekil 2.8’de gösterilmiştir.

Farklı germ hücre tipleri aşağıda anlatılmıştır ve hücre tipleri Şekil 2.9 ve Şekil 2.10’da sunulmuştur.



Şekil 2.8: Seminifer tübül duvarındaki germ (spermatojenik) hücreleri ile sertoli hücrelerinin yerleşimi (Solakoğlu ve Aytekin, 2009).



Şekil 2.9: Spermiyogenez aşamasındaki germ hücrelerinin kromozom sayıları (Simoni and Huhtaniemi, 2017).

Spermatogonyumlar; diploid hücreler (46XY, 2n2C DNA) olup seminifer epitelde tip A ve tip B spermatogonyum olmak üzere iki alt tipte bulunur. Tip A spermatogonyum nükleer görünümüne göre soluk tip A ve koyu tip A spermatogonyum olarak da ikiye ayrılır (Clermont, 1963). Soluk tip A spermatogonyum, gevşek bir şekilde paketlenmiş ökromatik DNA nedeniyle yuvarlak/oval ve oldukça soluk bir çekirdek sergilerken, koyu tip A spermatogonyum merkezi daha parlak bir alana sahip daha koyu bir çekirdek gösterir. Her iki tip A spermatogonyum da kök hücre olarak adlandırılır, ancak koyu tip A spermatogonyum yalnızca bazal mitotik aktivite gösterir. Tip B spermatogonyumlardan ise birincil (primer) spermatositler oluşur (Ehmcke et al., 2006).

Spermatositler; ilk aşamada diploiddir ancak çift kromatin (46XY, 2n4C DNA) şeklinde yapı gösterirler. 1-3 hafta kromatin yoğunlaşması, sinaps, homolog kromozomların eşleşmesi ve ayrıca olası bir genetik materyal değişimi ile homolog rekombinasyon (“crossing over”) gibi temel süreçleri gerçekleştirir. Nükleer ve sitoplazmik değişim ile aşaması fark edilebilen toplamda dört fazda tamamlanır. İlk olarak gerçekleşen profaz I’in sonunda birincil spermatositler oluşur ve nükleer membran diyakinez ile bölünür. Bu süreci her zamanki gibi metafaz, anafaz ve telofaz takip eder. Bu basamakta önemli olan, ikincil spermatosite bölünmeden (mayoz bölünme I) önce birincil spermatositin DNA’sını iki katına çıkarması ve oluşan her bir ikincil spermatositin DNA miktarının korunmasıdır. Bu basamak sonunda, birincil (primer) spermatositten iki tane ikincil (sekonder) spermatosit oluşmuş olur. Ortaya çıkan ikincil spermatositler haploittir (23X veya 23Y, 1n2C DNA), ancak kardeş kromatidler hala eşli durumdadır. Bu hücreler, mayoz bölünme II’ye girmeden evvel bir daha interfaz aşaması ve DNA replikasyonu geçirmez. İkincil spermatositler, yuvarlak yapılı ve heterokromatik çekirdeklidir (Weinbauer et al., 2010).

Spermatitler; tek bir kromatin (23X veya 23Y, 1n1C DNA) şeklinde yapı gösteren haploid hücrelerdir. Sekonder spermatosit hücrelerinin geçirdiği mayoz bölünme II aşaması sonrasında oluşurlar. Akrozom vezikülleri ile tanınırlar, yuvarlak yapıdadırlar ve homojen çekirdekleri vardır. Yuvarlaktan uzayan, uzun spermatidlere ve daha sonra olgun spermatozoaya geçişe spermiyogenez denir (Ni et al., 2016).

Spermatozoalar (Sperm); seminifer siklusun sonunda olgunlaşmış ve tübüler lümene salınan uzun spermatitler spermiyogenez aşaması dört spermiyum (spermatozoon) hücresi oluşur. Tüm sürece bakacak olursak, süreç bir spermatogonyumdan dört spermatit ve akabinde dört sperm oluşmu ile tamamlanır (Johnson et al., 1992).

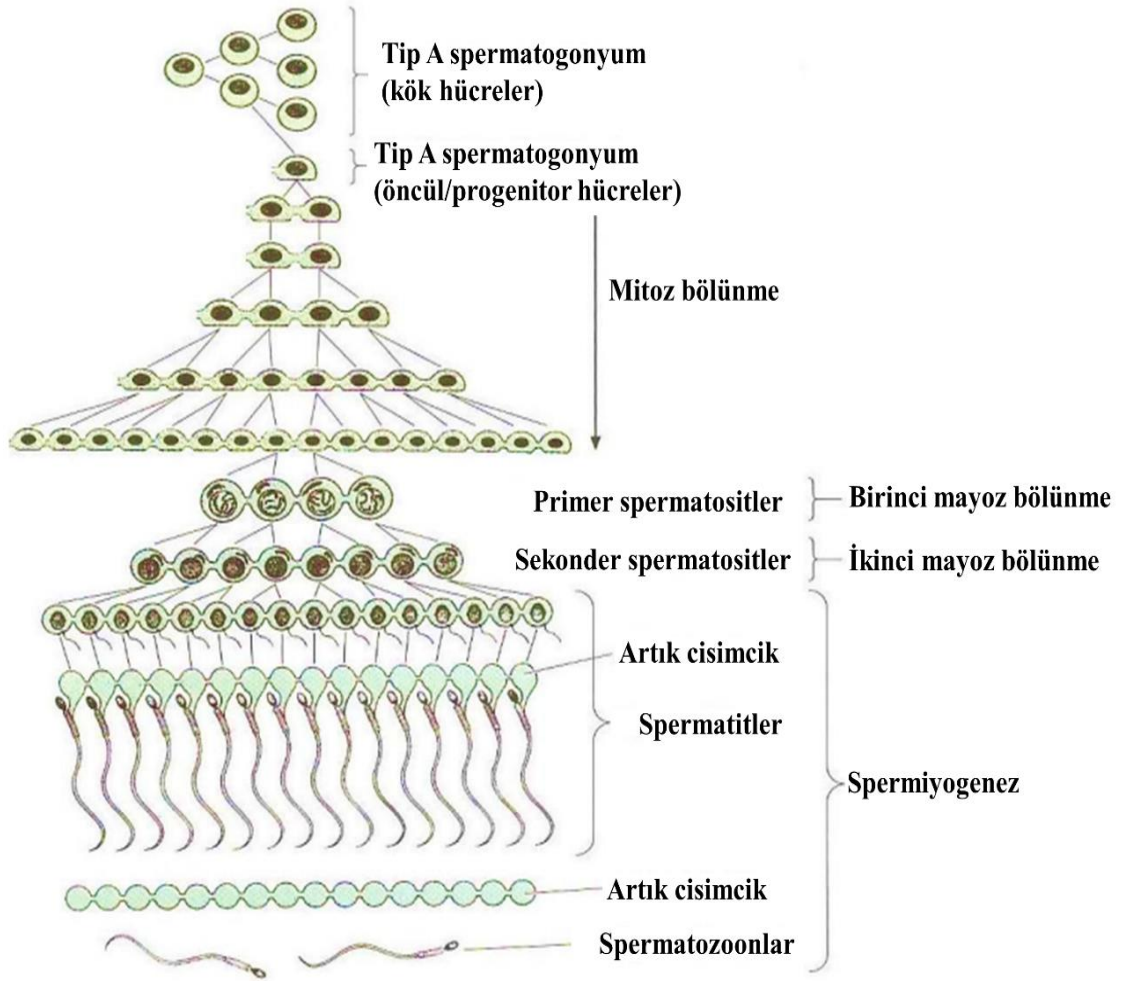
2.1.3.2. Spermatogenez ve spermiyogenez, süreci

Spermatogenez, bir diploid spermatogonyumun farklılaşarak bir spermatide dönüşme sürecidir. Hem mitotik hem de mayotik bölünmeleri ile kapsamlı şekilde yeniden hücrel modellemeyi içerir. Spermatogenez üç aşamalıdır. İlki Tip B spermatogonyumun replikasyonla genetik materyali olan DNA'yı iki katına çıkarması ve farklılaşmasıdır. İkincisi mayoz I ve mayoz II'yi içeren mayoz bölünme sürecidir. Üçüncü ve son basamak ise yuvarlak yapılı spermatitlerden spermatozoon (spermium) adlı daha karmaşık bir yapıya sahip hücrelere dönüştüren süreçtir (Bergmann and Kliesch, 2010).

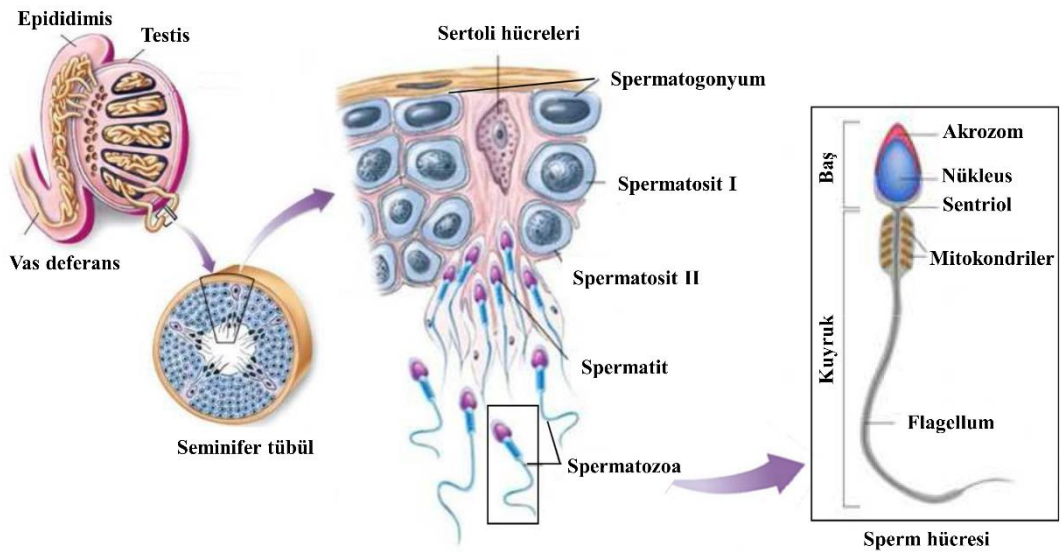
Spermatogenez sürecinin ana başlangıç hücreleri spermatogonyum adı verilen hücrelerdir. Tip A ve Tip B olmak üzere iki tipi vardır. Tip A'nın koyu ve soluk tipi de mevcuttur. Bunlardan koyu (dark) tip A seminifer tübüllerin kök hücrelerdir. Granüler kromotin içerirler, nükleusları ise oval yapılı olup, mikroskop altında koyu görünmesi sebebiyle koyu tip spermatogonyum adını alırlar. Spermatogonyumun farklılaşması ile Tip A1, A2, A3, A4 ve Tip B çeşitleri oluşabilmektedir. Önemli olarak, spermatogenez sürecinin başlangıç hücreleri Tip B spermatogonyumdur ve nükleer alanda yoğun kromotin kümeleri ile tanınırlar. Tip B spermatogonyumdan birincil (primer) spermatositler, bunlardan ikincil (sekonder) spermatositler ve son olarak da spermatitler oluşur (Bergmann et al., 1989).

Mayotik faz, mayoz I ve mayoz II olmak üzere iki basamakta tamamlanır. Mayoz I sonucunda birincil spermatositlerden ikincil spermatositler (2n) oluşur. Oluşan her bir yavru hücre homolog kromozom çiftinin bir partnerini içerir. Bu süreç genetik materyalin çeşitliliği için oldukça önemlidir. Çünkü, mayoz II öncesinde önemli genetik değişimlerin sağlandığı kromozom eşleşmesi ve homolog rekombinasyon ("crossing over") gerçekleşir. Mayozda bir diploid birincil spermatositten dört haploid spermatid verecek şekilde birbirini izleyen iki bölünmeden oluşur (Breucker et al., 1985).

Mayoz II'yi takiben gerçekleşen son basamak ise spermiyogenez aşamasıdır. Bu aşama kendi içinde çok basamaklıdır ve süreç sonunda spermatitler spermatozoaya (spermatozoon/(spermium) farklılaşır. Bu süreçte mayoz bölünme tamamlandıktan sonra morfolojik değişiklikler meydana gelir. İnsanlarda, spermatit olgunlaşma süreci Sa-1, Sa-2, Sb-1, Sb-2, Sc-1 ve Sc-2 olmak üzere altı farklı aşamada tamamlanır. Spermiyogenez aşaması temel olarak ise golgi aşaması, akrozom aşaması, kuyruk oluşumu ve olgunlaşma aşaması olmak üzere dört aşamada tamamlanır. Süreçte Sa aşamasında golgi evresi görülür ve ayrıca mitokondriler farklılaşmıştır. Golgi evresinde, bir spermatit nüklusa yakın ve belirgin bir golgi kompleksi, mitokondriyonlar, serbest ribozomlar, bir çift sentriol ve granülsüz endoplazmik retikulum (ER) sitoplazmasında içerir. ER'den salgılanan hidrolitik enzimler golgi kompleksine taşınır ve burada çeşitli modifikasyonları takiben salınarak akromozal vezikülleri oluşturur. Akromozal veziküller nüklear membranla birlikte haldedir, spermin ön kutbunu belirlerler ve burayı başlık gibi sararlar. Bu nedenle bu aşamaya şapka aşaması da denmektedir. Akromozal vezikül, son yapısını aldığı anda buradaki hidrolitik enzimlerden bazıları akrozim, hyaluronidaz ve proteazdır. Bu nedenle bu yapı özel bir lizozom olarak da kabul edilir. Yumurta hücresi ile buluşan spermin yumurta içerisine girebilmesinde rol alırlar. Sb evrelerinde akrozom oluşumu tamamlanır, ayrıca baş ile kuyruk arasındaki ara parça ve kuyruk gelişimi de tamamlanır. Kuyruk oluşumu aşamasında nükleusun distal bölümündeki sentriyollerden mikrotübüller çıkar ve spermatozoon hareketliliği için en önemli kısım olan kuyruk kısmının gelişimini sağlar ve flagellum oluşur. Kuyruk hareketliliğinde en önemli kısım mitokondriyumların göçü aşamasıdır. Kuyruk mitokondriyal bir kılıfla kuşatılmış olur ve böylece hareket için gerekli enerji/ATP kaynağı sağlanır. Son basamakta ise, spermatitler arasındaki artık cisimcik de denilen fazla sitoplazmik alan sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir. Bu süreç olgunlaşma aşamasıyla Sc fazında tamamlanır, bu sürecin son basamağı olan kapasitasyon, ejakülasyondan sonra ancak döllenmeden önce kadın genital sistemi içinde bir dizi enzimayik reaksiyon sonucunda gerçekleşir ve sonucunda olgun spermium oluşumu tamamlanır (Russell and Griswold, 1993). Spermatogenez ile spermiyogenez aşamalarının şematik gösterimleri Şekil 2.10 (Solakoğlu ve Aytekin, 2009) ve Şekil 2.11 (Allais-Bonnet and Pailhoux, 2014)'de sunulmuştur.

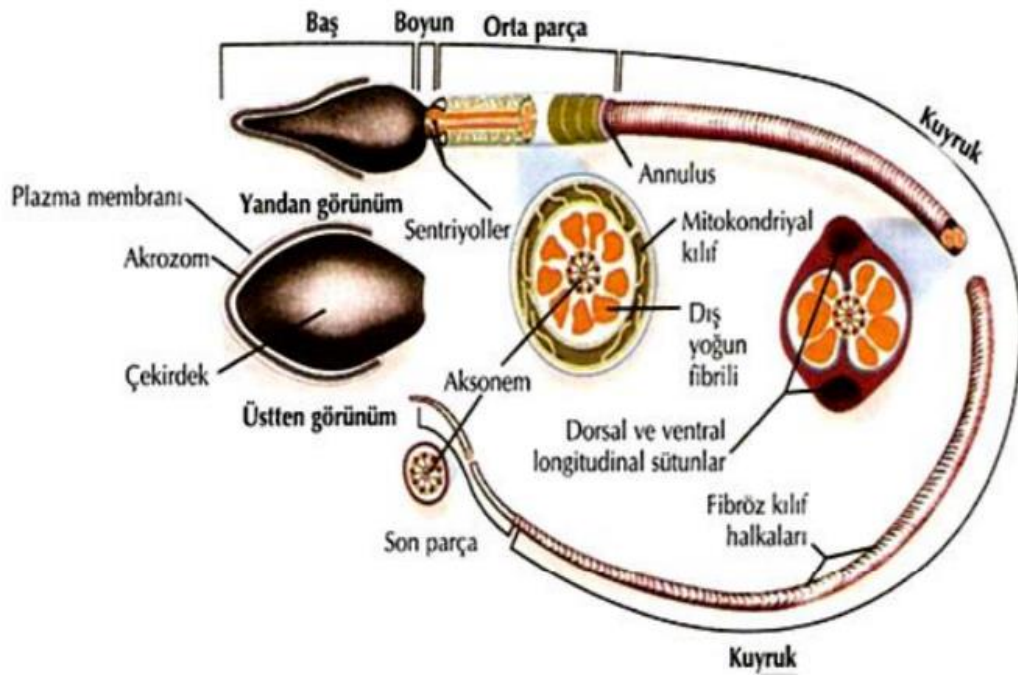


Şekil 2.10: Spermatogenez ile spermiyogenez aşamaları (Solakoğlu ve Aytekin, 2009).



Şekil 2.11: Spermatogenez şematik çizimi (Allais-Bonnet and Pailhoux, 2014).

Olgun bir spermatozoon (spermium) 50-60 µm uzunluğunda hareketli bir hücredir. Yassı oval biçimde olan yoğun kromatin içeren bir baş yapısı vardır. Çekirdek kısmını saran akrozom yapısı ve bunu da çeviren bir dış hücre membranı bulunur. Spermiumun boyun kısmı kuyruk ile baş kısmını birbirine bağlayan hemen çekirdek kısmın altından başlayan ve proksimal, sentriyol ve filum aksiyal kısımları bulunduran bir yapıdır. Distal sentriyol ile sonlanan orta parça ise spiral yerleşimli mitokondriler içerir. Orta kısım ile kuyruk kısmını birbirine bağlayan ve sperm hareketinde oldukça önemli olan bağlantı kısmı ise annulus olarak adlandırılır. Spermiumun kuyruk kısmı fibröz bir kılıf ile çevrilidir ve yapı, filum aksiyal, longitudinal seyirli dış fibriller de içerir. Uç kısma yaklaştıkça yapı inceler ve uç kısımda sadece mikrotübüller kalır. Olgun bir spermatozoon (spermium) yapısı Şekil 2.12’de verilmiştir (Müftüoğlu ve ark., 2009).



Şekil 2.12: Olgun bir spermatozoon (spermium) yapısı (Müftüoğlu ve ark., 2009).

2.1.4. Testisin fizyolojisi (Hormonal regülasyon)

Erkek gametleri ve erkek cinsel hormonları (androjenler) testisler tarafından üretilir. Gamet üretiminde yer alan tüm süreçlere spermatogenez, erkek steroid hormonlarının üretimine yol açan enzimatik reaksiyonlar da steroidogenez terimi ile ifade edilir. Spermatogenez ve steroidogenez farklı bölümlerde gerçekleşir.

Süreçlerin gerçekleştiği yerler birbirlerinden morfolojik ve fonksiyonel olarak ayırt edilebilmektedirler. Seminifer tübüller ve interstisyel bölmeden oluşan boru şeklindeki yapıların süreçlerin gerçekleştiği alanlardır. Yapı olarak farklı olan bu iki bölge birbiriyle yakından ilişkilidir ve sperm üretimi için bu iki bölgenin bütünlüğü gerekmektedir. Hipotalamus ve hipofiz bezi, testisin işlevini yerine getirmesi için bu bölümleri yönetir. Bu endokrin etkilere testis seviyesinde lokal kontrol mekanizmaları (parakrin ve otokrin faktörler) aracılık ve modüle ederler (Nieschlag et al., 2008).

Ön hipofizinde bulunan gonadotropik hücreler erkek üreme sisteminin önemli hormonlarının salgılanmasında görev alır. Bu hormonlar gonadotropinler olarak genel olarak adlandırılırlar. Bu hücrelerden, luteinize edici (luteinizan) hormon ("Luteinizing hormone" LH) ve folikül uyarıcı hormon ("Follicle stimulating hormone" FSH) üretilir ve salgılanır. Ön hipofizin kontrolü ise hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılayan hormon ("Gonadotropin-releasing hormone" GnRH) tarafından sağlanır. Önemli bir düzenleme mekanizmasıdır. GnRH'in yapısal olarak birbirine benzer olan ancak farklı işlevleri olan GnRH-I ve GnRH-II olarak iki formu vardır (Nieschlag et al., 2008). Gonadotropin regülasyonunda yer alan bir peptit olan GnRH-I, hipotalamusun GnRH nöronlarında üretilen bir dekaeptittir ve kandaki ortalama konsantrasyonu 20 pg/mL'dir (Cheng and Leung, 2005; Barrett and Boitano, 2015).

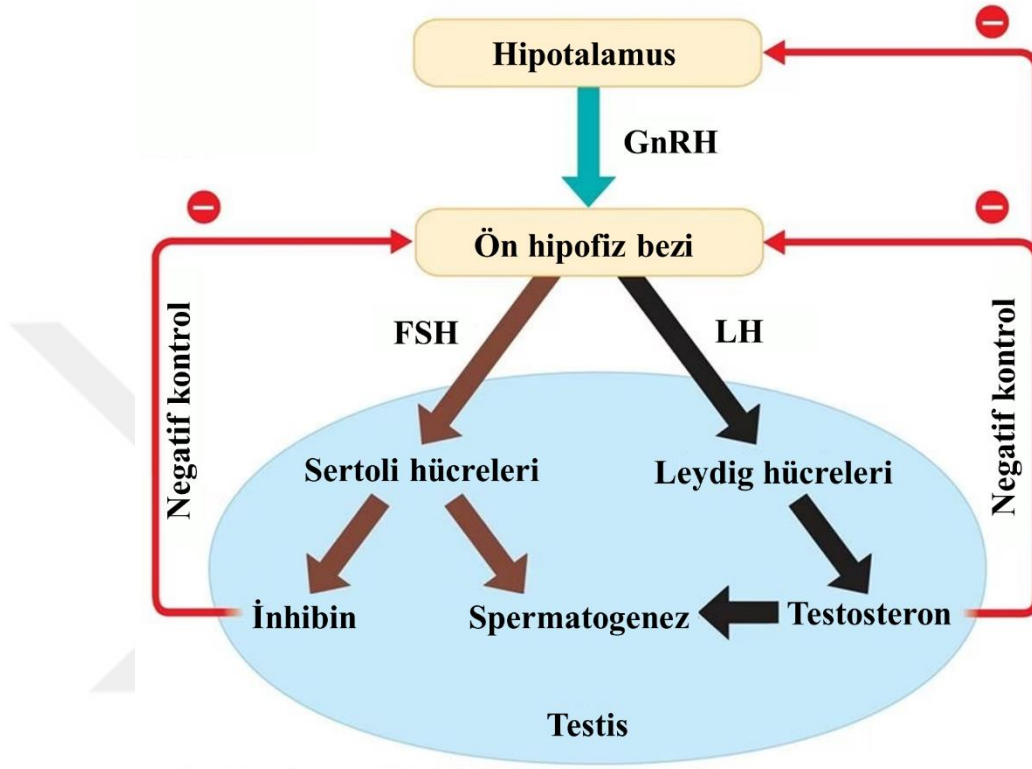
GnRH, spesifik reseptör etkileşimi ile etki eder. GnRH reseptörü membranda yedi geçişlidir (heptahelical, yedi transmembran parçalı yapı) ve G proteinine-bağlı reseptör ailesine aittir. Bu grup aynı zamanda LH, FSH ve TSH (tiroid uyarıcı hormon, "Thyroid-stimulating hormone") reseptörlerini de kapsar. GnRH salgılanması için GnRH nöronların yüzeyinde bulunan GPR54 reseptörünün kisspeptin tarafında aktivasyonu gerekir. 398 amino asit ile şimdiye kadar bilinen en küçük G proteinine-bağlı reseptördür ve oldukça kısa bir hücre dışı alana sahiptir (Ngan et al., 1999). GnRH ve gonadotropinlerin sekresyonu negatif geri besleme yoluyla testosteron (kontrol ve düzenlemede ana hormon) aracılığıyla kontrol edilir. Bu kontrol hem hipotalamusa hem de hipofize sinyal gönderir ve sekresyonları durdurur. GnRH sekresyonu pulsatil olduğundan, gonadotropinler olan LH'nin dolaşımında yarı ömrünün FSH'a göre daha kısa olması nedeniyle ayrı pik noktaları meydana gelir (Hayes and Crowley, 1998).

Gonadotropinler olan LH ve FSH glikoprotein yapılı olup hipofiz bezi tarafından salgılanırlar. Gonadın gelişimini, olgunlaşmasını ve işlevini kontrol ederler. Gonadotropinlerden diğeri olan TSH ise insan koryonik gonadotropin (hCG) gibi, asparagin (Asn) kalıntılarına N-bağlı karbonhidrat parçaları taşıyan α ve β olmak üzere iki polipeptit zincirinden oluşur. Ayrıca, gonadotropinler fonksiyonlarını/işlevlerini spesifik reseptörler aracılığıyla yerine getirirler (Simoni et al., 1997).

Testosteron üretimi Leydig hücrelerinde ön hipofiz besinden sağlanan LH'in situmulasyonu aracılığıyla gerçekleşir. Testesteron diğeri androjenlere (dihidrotestosteron (DHT), androstenedion) oranla daha fazla salgılanır; ancak bazı vücut bölümlerinde örneğin prostat bezinde testosteron DHT'e dönüşmektedir. Bu androjenler steroid yapılı olup kolesterolden sentezlenmektedir. Testosteron salgılandıktan sonra ortalama 30-60 dakika dolaşımında kalır ve inaktive edilmesi karaciğerde gerçekleşir. Testosteron erkek üreme sistemi için görevleri kilit pozisyonadadır. En önemli olarak, seminifer tübüllerdeki germ hücrelerinin olgunlaşmasını uyarır. Gametogenez üzerindeki etkilerinin yanı sıra, testosteron tüy/kıl büyümesinde, kemik metabolizmasında, kas kütlesi ve dağılımında, sekonder cinsel özelliklerin gelişiminde ve erkek üreme organlarının işlevinde önemli bir rol oynar. Fakat kellik oluşumunda da etkisi vardır. Ayrıca bazal metabolizma hızının ve eritrositlerin artmasında işlevi olan testosteron böbrek tübüllerinden sodyumun geri emilmesinde de az da rolü vardır. (Nieschlag et al., 2008; İsoğlu-Alkaç ve ark. 2013).

Erkeklerde testislerdeki önemli hormonal regülasyon hipotalamus ve hipofizin de dahil olduğu hipotalamus-hipofiz-gonadal (HHG) üreme aksı olarak bilinen sistemde gerçekleşir ve sistem negatif kontrol ("feedback") mekanizmaları ile kontrol altındadır. İlk kontrol nörolojik bir yoldan yapılır; hipotalamus tarafından salgılanan GnRH, LH ve FSH salgılaması için uyarır. Leydig hücrelerinin testosteron üretmeleri LH tarafından uyarılarak sağlanır. Salgılanan FSH ise sertoli hücrelerinin spermatozoayı spermatogenezin farklı aşamalarında desteklemesine yardımcı olur. FSH ve LH'nin yanı sıra prolaktin ve büyüme hormonu gibi spermatogenez sırasında önemli rol oynayan çeşitli hormonlar da görev alır. Ayrıca erkek fetus geliştikçe müller kanallarının gerilemesini destekleyen anti-mullerian hormon (AMH) sertoli hücreleri tarafından üretilir. Önemli olarak, sertoli hücreleri tarafından salgılanan inhibin ve aktivin de hormonal regülasyonda rol alırlar. Semen üretimi için gerekli olan FSH düzeylerini artmasında aktivin görev alır. Seroli hücrelerinden salgılanan

inhibin ise ön hipofiz bezinden FSH sekresyonunu düzenler ve testiküler homeostazın korunmasına yardımcı olur. Memeli erkek bireylerde, hipotalamus-hipofiz-gonad aksındaki hormonal regülasyon Şekil 2.13'te özetlenmiştir (Sharma and Agarwal, 2011; Houda et al., 2022).



Şekil 2.13: Erkeklerde hipotalamus-hipofiz-gonadal (HHG) üreme aksı hormonal regülasyonu (Sharma and Agarwal, 2011; Houda et al., 2022).

2.2. Erkek İnfertilitesi ve Nedenleri

Bir çiftin bir yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen gebelik gerçekleşmez ise bu olaya infertilite (kısırlık) denir. Kısırlık dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olup üreme çağındaki çiftlerin %8-12'sini etkilediği tahmin edilmektedir (Vander Borgh and Wyns, 2018). 1990 ile 2017 arasında uluslararası yapılan bir araştırmada infertilite prevalansının her yıl kadınlarda %0.370 ve erkeklerde %0.291 arttığı bildirilmiştir (Sun et al., 2019).

Erkek kısırlığı, genel popülasyondaki erkeklerin %7-12'sini etkiler ve üreme sisteminin heterojenliği ve çok faktörlü olmasında dolayı karmaşık bir sağlık sorunudur (Lotti ve Maggi, 2018). Erkeklerde kısırlık çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Ancak infertilite vakalarının %40'ında kesin bir etiyoloji yoktur. Azalmış erkek

doğurganlığı, konjenital ve edinilmiş ürogenital anormallikler, erkek hormon bezlerinin enfeksiyonları ve hormonal bozukluklar, artmış skrotal sıcaklık (varikozel), endokrin bozukluklar, genetik anormallikler, immünolojik faktörler, fiziksel nedenler, cinsel yolla bulaşan sorunlar ve çevre ve yaşam tarzının bir sonucu olabilir (Krausz and Riera-Escamilla, 2018). Erkek infertilite nedenleri, temel olarak obstrüktif (tıkama) ve non-obstrüktif (yani obstrüktif olmayan) infertilite ve diğer nedenler olarak gruplandırılmaktadır (Krausz and Riera-Escamilla, 2018).

Vakaların %40-60'ı semende bulunan anormalliklerdir. Semen analizinde spermatozoa sayısında azalma (oligozoospermi), hareketlilikte azalma (astenozoospermi), morfolojik anormallik (teratozoospermi) ve spermin bulunmaması (azoospermi) ortaya çıkan sorunlardandır (Agarwal et al., 2021). Azoospermi vakalarının büyük çoğunluğu non-obstrüktif azoospermi (NOA)'dır ve yaklaşık %60 oranında infertilite vakaları bu grupta yer alır. Yaklaşık %40 vaka ise obstrüktif azoospermi (OA)'dır. OA'de spermatogenez genellikle normal olarak işler ancak spermilerin kanallardaki veya ejakülasyon sistemindeki sorunlar nedeniyle vücut dışına atılamaması söz konusudur. Konjenital iki taraflı vas deferens yokluğu, ejakülatuar ve epididimal kanalların tıkanması, seminal veziküllerin atrezisi, tıkanmaya neden olan genitoüriner sistemin çeşitli enfeksiyonları veya tam tıkanmaya yol açan bilateral vazektomi gibi pelvik ve kasık prosedürleri OA'ya yol açmaktadır. Bu nedenle, obstrüktif azoospermi için tedavi seçenekleri genellikle diğer yardımcı üreme tekniklerine ek olarak tıkanıklığın cerrahi olarak düzeltilmesini içerir. NOA ise en yaygın görülen azoospermi tipidir ve spermatogenezdeki ciddi kusurlardan, testiküler yetmezlik veya işlev bozukluklarından kaynaklanır. Hipofiz veya hipotalamusun işlev bozukluğu da bir nedenidir. NOA'nın kesin patolojisi genellikle idiopatiktir. Gelişmiş yardımcı üreme teknikleri sıklıkla NOA tedavisinde kullanılmaktadır (Sharma and Leslie, 2022).

2.2.1. Obstrüktif infertilitenin nedenleri

Vazektomi: Sperm üretimi ve boşalma yolunun tıkanması fiziksel problemlerdir. Vazektomi, erkeklerde kısırlaştırmak veya doğum kontrol amaçlı gerçekleştirdiklerin risk oranı çok düşük olan bir cerrahi bir operasyondur. Vazektomi sonucunda azoospermi durumu meydana gelir. Epididimal obstrüksiyon ile epididimal epitel fonksiyonlarına zarara neden olabilir. İşlemden sonra 20 yıl

içinde spermatit sayısında azalma gözlenirken, geri dönüşüm ameliyatı ile yaklaşık %6 oranında erkekte fertilite normale döner (Dohle et al., 2012).

Boşalma kanalı tıkanıklığı: İnfertil erkeklerin %5'inde görülen nadir bir durumdur. Ejakülatuar kanal malformasyonları, orta hat prostat kistleri, prostatit veya seminal vezikülitteye bağlı fibrozlar ve seminal vezikül taşları gibi çeşitli patolojilerden kaynaklanabilir (Wang et al., 2012; Kang et al., 2016). Kanal tıkanıklığına bağlı olarak oligosperm, azosperm ve hematosperm gibi durumlar gelişebilir. Ayrıca kanalların tamamen kapanması durumunda ejakülatta sperm gözükmezken kısmi bir kapanma söz konusu ise az miktar sperm olduğu gösterilmiştir (Roberts and Jarvi, 2009; Velasquez and Tanrikut, 2014).

Epididimal tıkanıklık: Epididimis, götürücü kanalları vas deferens'e bağlayan sıkıca sarılmış dar bir tüptür. Fonksiyonuna bakacak olursak, üretilen spermelerin deponlanmasında, olgunlaşma sürecinde ve aktarımında görev alır (Hermo et al., 2008). Burada genel enfeksiyona bağlı gerçekleşen bir tıkanıklık veya iltihaplanma spermelerin gelişmesinde ve taşınmasında büyük sorunlara yol açarak erkek infertilitesine sebep olabilmektedir (Ammar et al., 2012; Azenabor et al., 2015).

2.2.2. Non-obstrüktif infertilite nedenleri

Kriptorşidizm: Yenidoğanların yaklaşık %2 ila 6'sında görülen kriptorşidizm, testislerin skrotuma inmemesidir (Dutta et al., 2013; Fawzy et al., 2015). Kriptorşidizm bazı toplumlarda artmış olsa da genel popülasyonda bulunan kısır bireylerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (Fawzy et al., 2015). Testislerin skrotal keseye inmesiyle steroidogenezis ve spermatogenezinde büyük bozukluklara neden olur. Bir testisin karın boşluğunda kalmasına unilateral kriptorşidizm, ikisinin de karın boşluğunda kalmasına bilateral kriptorşidizm denir. Bilateral kriptorşidizm tam kısırılığa neden olmaktadır. Unilateral kriptorşidizmde ise normal olan testiste spermatogenez işlemeye devam eder, bu nedenle bu bireyde fertilite başarısı azalmıştır (Dutta et al., 2013).

Testis torsiyonu: Spermatik kordonun kıvrılmasıyla kan akışının azaldığı veya bloke olduğu ve sonucunda da şiddetli ağrıya, testis iskemisine/enfarktüsüne

neden olan durumdur (Sandella et al., 2012; Singh et al., 2012). Testis torsiyonu genellikle çocukluk ve ergenlik dönemlerinde görülen bir rahatsızlıktır. Semen analizlerinde sperm sayısının düşüklüğü ve sperm canlılığının az olması erkek infertilitesi nedeni olan faktörler arasında önemli bir yer kaplamaktadır (Singh et al., 2012; Jain and Viswanath, 2014).

Testis travması: Non-obstrüktif infertilitenin etyolojik nedenlerinden biri olan testis travması, testislerde bir kaza veya yaralanmadan kaynaklanabilecek şekilde testislerin şişmesi, yerinden çıkması veya parçalanmasına neden olabilir (Mulhall et al., 1995). Kazalar sonucu testiste oluşabilecek yaralara veya hasarlara bağlı kan-testis bariyerinin bozulmasıyla anti-sperm antikörlerin oluşması ve germ hücrelerin kaybı infertiliteye neden olabilmektedir (Kukadia et al., 1996).

Testis kanseri: Testis yüzeyinde bir yumru olarak ortaya çıkan testislerde anormal bir büyümedir. Gelişmiş ülkelerde genç erkeklerde sıklıkla görülen bir kanser türüdür. Testis kanseri genetik veya epigenetik faktörlere bağlı olarak gelişebilir. Genellikle testis kanserine yakalanmış erkeklerin doğurganlık oranı düşüktür. Çift testiste gelişen kanser tam kısırlığa neden olabilirken, tek testiste gelişen kanser erkek fertilitesi üzerinde etki yaratmayabilir (Moller and Skakkebaek, 1999). Testis kanseri tedavi edildiğinde sağ kalım oranı çok yüksektir (Ping et al., 2014). Fakat tedavisi sırasında kullanılan yöntemler (kemoterapi, radyoterapiye) fertilitiyi olumsuz yönden etkileyebilir (Moller and Skakkebaek, 1999).

Genetik faktörler: Genetik faktörler erkeklerdeki infertiliteye yol açan sebeplerin yaklaşık %15'ini oluşturur. İnfertiliteye yol açan en önemli genetik faktörler; kromozomal anormallikler, Klinefelter sendromu, cinsiyet kromozomunu üzerindeki değişiklikler, Robertson translokasyonları, Y kromozomundaki delesyonlar gibi durumlardır. Genetik faktörler arasında kromozom üzerindeki gelişen mutasyonlar veya anormallikler erkek infertilitesine yol açan en önemli nedendir (Güney ve ark., 2012). Kromozomal anormallik kaynaklı azoospermi %14 iken oligospermi %2'dir (Pylyp et al., 2013). Cinsiyet kromozomunda oluşan anöploid kaynaklı Klinefelter sendromu, genetik nedenli kısırlığın en yaygınlarından biridir. Y kromozomu analizi yapılan bir çalışmada, altı kısır erkekte Y kromozomunun uzun kolundaki delesyonlar karyotip analiziyle tanımlanmış ve

delesyon bölgesi azoospermik faktör (AZF) olarak adlandırılmıştır (Wikström and Dunkel, 2011). İnfertil erkeklerin %10'unda Y kromozomu mikrodelesyonları bulunurken, oligozoospermik erkeklerde prevalans %7'dir. Vakaların %80 ila 90'ında obstrüktif azoospermiye neden olan konjenital bilateral vas deferens yokluğu gibi patolojik sendromlu bazı gen mutasyonları infertilite ile ilişkilendirilebilir (Choi et al., 2004).

Hormonal dengesizlik: Erkek üreme hormonunun düzenlemesi hipotalamus-hipofiz-gonadal (HHG) üreme aksında gerçekleşir. Bu eksen üç ana bileşenden oluşur: hipotalamus, hipofiz ve testis bezleri. HHG üreme aksı önemli feedback mekanizmaları ile kontrol altında tutulur ve doğru hormon konsantrasyonunun ayarlanmasında bu regülasyon çok önemlidir. Hormon seviyesinde herhangi bir dalgalanma erkek üreme sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olur (Costanzo et al., 2014; Xiong et al., 2014). LH, FSH ve testosteron hormonlarında yaşanabilecek seviye değişimleri erkeklerde infertiliteye neden olabilir. GnRH üretimin bozulması testosteron eskiliğine sebep olur ve spermatogenezi olumsuz yönde etkiler. Bunu yanı sıra hipotiroidizm veya hipertiroidizm gibi sağlık sorunlarında erkek üreme sistemi üzerinde olumsuz etkiler gösterir. Örneğin, doğumsal GnRH hormon yetersizliğine bağlı olarak gelişen ve nöronal migrasyon bozukluğuyla karakterize Kallmann sendromunda GnRH eksikliğine bağlı olarak gonadotropinlerin (LH, FSH) yetmezliği erkek genital sisteminde olgunlaşma sorununa yola açar ve infertile görülür (Kotan, 2014).

Varikozel: Skrotal damarların genişlemesi nedeniyle oluşan varikozel, erkeklerin yaklaşık yüzde %15'inde görülür ve bu kişiler %40'ı kısırdır. Skrotumda yer alan toplardamarların şişerek genişlemesi ve büyümesi nedeniyle varikozel gelişir. Vakalar genelde sol testiste tanılanmakla birlikte testislerin üst kısmında görülür (Nagler et al., 1997; Sengupta et al., 2018). Anormal semen parametreleri gösterir, skrotal şişlik ve ağrıya neden olur. Hastaların sperm sayısında ve hareketliliğinde azalma ve ayrıca anormal morfoloji görülmektedir. Testis kesesi içindeki testis torsiyonu, sperm damarları üzerindeki baskı ve bozulmuş testis dolaşımı nedeniyle testiste hasarlar meydana gelebilir (Fallahi et al., 2018). Varikozelin infertiliteye neden olmasında en büyük faktör oksidatif stresin verdiği hasarlardır. Bu oksidatif stres sperm DNA'sında fragmantasyona ve lipid

peroksidasyona neden olur. Ayrıca varikozel hipoksi, testis venlerinde hipertansiyon ve testiküler sıcaklığın artışına neden olarak da infertiliteyi tetikleyebilir (Kantartzi et al., 2007).

İmmünolojik infertilite: Otoimmüne bağlı kısırlık, oluşan anti-sperm antikorları yüzünden gerçekleşir. Normal şartlarda buna öneltm olarak bir hücre bariyeri vardır. Sertoli hücreleri birbirleri ile birleşerek kan-testis bariyerini oluşturur. Bu bariyer travma, yaralama veya cerrahi bir operasyon sonucu hasar alırsa bağışıklık hücrelerinden kaçan germ hücrelerine karşı anti-sperm antikorları üretimi başlar. Anti-sperm antikorları; spermilerin motilitesini, fertilizasyon yeteneklerini ve akrozom yapısına zarar vererek infertiliteye neden olur (Zangbar et al., 2016).

Germ hücreleri normalde bağışıklık sisteminden sertoli hücrelerinin oluşturduğu kan-testis bariyeri sayesinde kaçarlardı. Travma, testis cerrahisi, varikozel ve orşit gibi bu bariyerin bozulmasına neden olan durumlar, germ hücrelerinin bağışıklık sistemine maruz kalmasına ve anti-sperm antikorlarının üretilmesine yol açar (Zangbar et al., 2016).

2.2.3. Erkek kısırlığının diğer nedenleri

Yaş: Erkek fertisinde yaş bağlı olarak sperm parametrelerinde değişiklikler görülmektedir (Harris et al., 2011). Yaşın artması ile sperm sayısında ve hareketliğinde azalma ve seminal hacminde miktarsal düşüş gözlenir (Harris et al., 2009) Daha yaşlı bireylerde daha az normal sperm formları, tamamlayıcı sitoplazmik damlacıklar ile azalmış canlılığa sahiptir. Erektile disfonksiyon yaşlı erkeklerde de yaygındır. 40 yaş ve üzeri erkeklerin yaklaşık %40'ı erektile disfonksiyondan muzdariptir (Pasqualotto et al., 2005).

Erektile disfonksiyon (İktidarsızlık): Erkek popülasyonunun yaklaşık %15'ni etkileyen önemli bir sorundur. İktidarsızlık farklı nedenlerden kaynaklanabilmektedir. Erkeklerin eşleri ile yaşadığı duygusal veya psikolojik durumlar, anksiyete veya depresyon gibi sağlık sorunları, kardiyovasküler, metabolik ve nörojenik bozukluklar erektile disfonksiyonun nedenleridir. Ayrıca kullanılan bazı ilaçlar da kan akışı, sinir impuls ve hormonal düzende anormalliklere yol açarak iktidarsızlığa sebep olabilmektedir (Rastrelli et al., 2019).

Tütün kullanımı: Tütün dumanında birçok sayıda insan sağlığını olumsuz etkileyecek kanserojen etki gösteren kimyasal bulunmaktadır. Sigara için erkeklerde doğurganlığı en çok etkileyen faktör reaktif oksijen türleridir (Wong et al., 2000; Homan et al., 2007). Tütün kullanım ile oluşan oksidatif hasarın semendeki sperm yoğunluğunu, hareketini ve morfolojisini önemli ölçüde etkilediği rapor edilmiştir (Künzle et al., 2003). Sigara dumanında bulunan ağır metaller erkeklerde infertiliteye neden olan faktörlerden biridir. Aralarında yüksek konsantrasyonlarda kurşun, kadmiyum ve arsenik bulunan yaklaşık 30 toksik metal içerir. Semende artan kadmiyum miktarının yapılan çalışmalarda infertile ile kolerasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Pizent et al., 2012).

Obezite: Doğurganlığı olumsuz yönde etkileyen ve giderek yaygınlaşan bir başka durum da obezitedir. Obez erkeklerde yapılan çalışmalarda sperm kalitesinde azalma, anormal morfolojiler, düşük mitokondriyal membran potansiyeli ve DNA fragmentasyonu gibi fertilitiyi etkileyecek olumsuz durumlar rapor edilmiştir (Ivell, 2007; Temidayo and Stefan, 2018). Obezite, aşırı beyaz yağ dokusu nedeni ile testosteronun daha hızlı şekilde östrojene dönüşümünü arttıran hormonal profili değiştirebilir ve bu da erkek fertilitisini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca artan bu aşırı yağlanma testiküler ısıнын atışına ve oksidatif strese neden olur (Stefan et al., 2010). Obizetinin getirdiği kötü semen kalitesi, oksidatif hasara bağlı DNA fragmentasyonu ve hormonal dengenin bozulmasına bağlı infertilite pek çok çalışma sonucuyla desteklenmiştir (Craig et al., 2017).

Kimyasal ajanlar: Çeşitli kimyasallar üreme sistemine zarar veren ajanlar olarak gösterilmiştir. Erkek fertilitesinde etkisi olduğu gösterilen ilk metallerden biri kurşundur. Kurşunun sperm sayısında, hareketliğinde ve canlılık süresinde olumsuz etkileri vardır. Bir diğer zararlı metal olan kadiyumun da semen kalitesini oldukça düşürdüğü çalışmalar ile gösterilmiştir. Krom, bakır ve bunlar gibi ağır metaller de erkek üreme sistemi üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır (Tchounwou et al., 2012). Bu ağır metaller, semen kalitesini düşürmelerinin yanı sıra spermin yumurtaya bağlanması, nüfuz etmesi ve fertilizasyon başarısı üzerinde kayıplara neden olmaktadır (Selevan et al., 2000). Ayrıca pestisitler erkek kısırlığını etkileyen önemli kimyasal ajanlardandır. Kullanılan pestisitlerin içeriğinde bulunan

kimyasallar, erkek üreme sistemini olumsuz etkilerken, testis kanseri gibi sağlık sorunlarına da etki etmektedir (Kaur et al., 2015).

Aşırı sıcak: Spermatogenezis sürecinin sıcaktan etkilenmesinden dolayı sperm üretimi vücut sıcaklığının 3-4°C altında vücut dışında bulunan skrotumlarda yapılır (Durairajanayagam et al., 2015). Testislerde artan sıcaklık düşük kaliteli sperm üretimine neden olur. Isı stresi, reaktif oksijen türlerinin oluşması ve DNA iplikçiklerinde kırılmaya neden olarak germ hücrelerinin DNA'sında hasara, otofajiye ve apoptoza yol açar (Kanter et al., 2013).

Oksidatif stres: Reaktif oksijen türleri ("Reactive oxygen species" ROS)'nin sperm hareketliliği ve morfolojisi etkileyen birçok zararlı etkileri yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bu zararlı etkilerinin en büyük nedeni, bol miktarda sperm plazmas membranında bulunan yüksek seviyede doymamış yağ asitleridir. Bu doymamış yağ asitleri ROS'a karşı çok hassas olması sebebi ile birçok sperm parametresinde hasarlar oluşmaktadır (Lewis et al., 1997). Ayrıca ROS sitokrom c'nin salınmasına neden olan mitokondriyal zarın bozulmasıyla sperm DNA'sında hasara ve apoptoza neden olabilir; bu da kısırılık üzerinde etki yapmaktadır (Schuppe et al., 2008; Walczak-Jedrzejowska et al., 2012).

2.3. Erkek İnfertilitesi Tanı Yöntemleri

Erkek kısırlığında teşhisi mevcut doğurganlık durumunu etkileyen geçmiş faktörlerin etkisini tespit etmek için sistematik bir yaklaşım izlenmelidir. Bu kapsamda geçmişi ile ilişki detaylı bir tıbbi öykü, fiziksel muayene, belirtilen parametrelere göre semen analizi ve hastanın hormonal profili ortaya konmalıdır. Tanının doğru konulması için ilk incelemelerin sonuçlarına bağlı olarak kromozomal analiz ve sperm fonksiyon testleri gibi ileri araştırmalar gereklidir (Jungwirth et al., 2012).

2.3.1. Hasta öyküsü

İnfertil bir çiftin erkek partnerinin ilk değerlendirmesi, özellikle cinsel ve gebelik öyküsüne odaklanarak, güncel tedaviler, çocukluk çağı hastalıkları ve güncel tıbbi veya cerrahi sorunlara odaklanan dikkatli bir öykü raporu ile başlamalıdır.

Hastanın tanısının konulmasında testisi ile geçirdiği rahatsızlıklar veya hastalıklarının bilinmesi gereklidir. Bu rahatsızlıklar örneğin kriptorşidizm, testis torsiyonu, varikozel, travma, tümör oluşum vb. olabilir. Daha önce geçirdiği tıbbi ve cerrahi işlemler de hasta öyküsüne dahil edilmelidir. Çünkü bu işlemlere bağlı olarak sperm üretimi ve taşınmasında önemli olan kanallar, sinirler, kan damarlarını gibi yapıların durumlarında bozulma/değişim/hasar meydana gelmiş olabilir. Örneğin prostatın transüretal rezeksiyon operasyonu ejakülasyon kanallarının tıkanmasına yol açabilmektedir (Hendry, 2000). Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve tekrarlayan ürogenital enfeksiyonlar gibi rahatsızlıkların bilinmesi kısırlık tanısı konulduktan sonra tedavi sürecini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu kapsamda hasta öyküsü tanının konulmasında önemli bir yer almaktadır (Shin et al., 2005).

2.3.2. Fiziksel muayene

Ayrıntılı bir fiziksel muayene, erkek infertilitesine neden olan birçok hastalık ve süreç hakkında bilgi toplamaya olanak sağlar. Anormal meme gelişimi için muayene, olası hormon düzensizliğine veya Klinefelter sendromu gibi konjenital sendromlar hakkında bilgi verebilir (McDougal et al., 2015). Küçük ve yumuşak testisler germinal epitelin bütünlüğü veya hipogonadizm hakkında bilgi verirken testis içindeki sert lezyonlar ise olası malignite açısından şüphe uyandırır (Walsh et al., 2009). Epididim testisin posteriorunda ve superiorunda yer alır ve kist, kitle veya endüryasyon gibi herhangi bir anormalliğe dikkat edilerek muayene edilmelidir. Ayrıca prostat benzinin de muayenesi ile oluşabilecek enfeksiyonların, malignite veya diğer anatomik tıkanıklıkların aydınlatılması erkek infertilitesi hakkında önemli bilgiler sağlayacaktır (Walsh et al., 2011).

Erkek infertilisinin önemli bir nedeni olan varikozel için spermatik kord ayrıntılı bir biçimde incelenmelidir. Varikozel spermatik kordda süngerimsi belirgin damarların varlığı palpe (tıbbi elle muayene) edilebilir. Hasta sırtüstü veya ayakta muayene edilmelidir. Hastadan Valsalva manevralarını yapmasının istenmesi, damarların boyutunda ve şişkinliğinde artış sağlayacağından tanıya yardımcı olabilir (Fretz and Sandlow, 2002).

2.3.3. Semen analizi

Erkek infertilitesinde tanı koyma basamakları arasında ilk yapılacakların başında semen analizi gelmektedir. Sperm parametrelerindeki geçici dalgalanmaları

ortadan kaldırmak için yaklaşık bir ay arayla iki semen örneği alınmalıdır. Mikroskop altında spermelerin şekli, hareketi, sayısı ve sperm üretiminin incelenmesi amacıyla bu işlem yapılmaktadır (Patil et al., 2013). Semen analizi için, Dünya Sağlık Örgütü'nün ("World Health Organization", WHO) belirlediği parametreler Tablo 2.1'de sunulmuştur.

Tablo 2.1: Dünya sağlık örgütü semen analizi parametreleri (WHO, 2010).

Parametre	Alt Referans Değeri
Semen hacmi	1.5 mL
Toplam sperm	39 milyon
Sperm konsantrasyonu	15 milyon/mL
Toplam motilite	%40
Canlılık (canlı spermatozoa)	%58
İleri ilerleme	%32
Sperm morfolojisi	%4 normal formlar
Peroksidaz pozitif lökositler	<1 milyon/mL
pH	7.2
Seminal Zn	78.9 mg/L
Seminal fruktoz	1200 µg/mL

Tablo 2.2: Semen analizi sonuçlarına göre tanıda terminoloji (WHO, 2010).

Terim	Tanımı
Normozoospermi	Herhangi bir sorun olmayan normal ejakülat
Oligozoospermi	Ejakülattaki sperm sayısının <15 milyon/mL olması durumu
Astenozoospermi	Sperm motilitesinin <%40 olması durumu
Teratozoospermi	Sperm morfolojisinin <%4 olması durumu
Oligoastenoteratozoospermi	Sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisinin (üç parametrenin de) normal değerinden düşük olması durumu
Azoospermi	Ejakülatta sperm bulunmaması durumu
Aspermi	Ejakülat yokluğu durumu

2.3.3.1. Semenin toplanması

Genellikle hastaların sperm numunelerini vermek için kendilerini evlerinde rahat hissettikleri bildirilmiştir. Burada önemli olan nokta numunenin teslim süresi ve saklama sıcaklığıdır. Hastalar, evde elde ettikleri sperm numunelerini en fazla 2-3 saat içerisinde örneklerin sıcaklığını (~20°C) kontrol altında tutarak analiz için labortuvaya teslim etmelidirler. En iyi semen toplama yolu olan mastürbasyon ile elde edilen örnek, steril ve kapaklı bir kaba aktarılmalıdır. Hastaların, semen toplanmadan önce 3-5 günlük cinsel perhiz yapmaları gerekmektedir. Sperm sayısı cinsel perhiz süresine bağlı olarak değişebilir (Jequier, 2010).

2.3.3.2. Semenin incelenmesi

Standartlaştırılmış semen analizi, hacim, pH, viskozitesi, aglütinasyon, sperm konsantrasyonu, sperm hareketliliği, sperm morfolojisi, sperm canlılığı ve toplam sperm sayısı içerir (Kliesch, 2014).

Hacim: Semen hacmi 1.5 mL'den büyük olmalıdır. Küçük bir semen hacmi büyük olasılıkla eksik toplamaya bağlıdır, ancak retrograd ejakülasyon, vas deferens veya seminal vezikül anormallikleri, ejakülatuar kanal tıkanıklığı, hipogonadizm ve sempatik disfonksiyonu olan hastalarda da görülebilir (Patil et al., 2013).

pH: (normal >7.2) Prostat ve seminal vezikül salgıları sırasıyla seminal sıvının asitliğine ve alkaliliğine katkı sağlar. Normal semen pH referans değerleri 7.2-8.0 arasındadır. Semen örneğinde pH değerinin 7.0'den küçük olması, semen keselerinde gelişimin tamamlanmadığını veya ejakülatuar kanalın tıkanık olabileceğini gösterir. Ayrıca pH değeri 8'den yukarı olması durumunda ise prostat enfeksiyonundan şüphelenebilir (Patil et al., 2013).

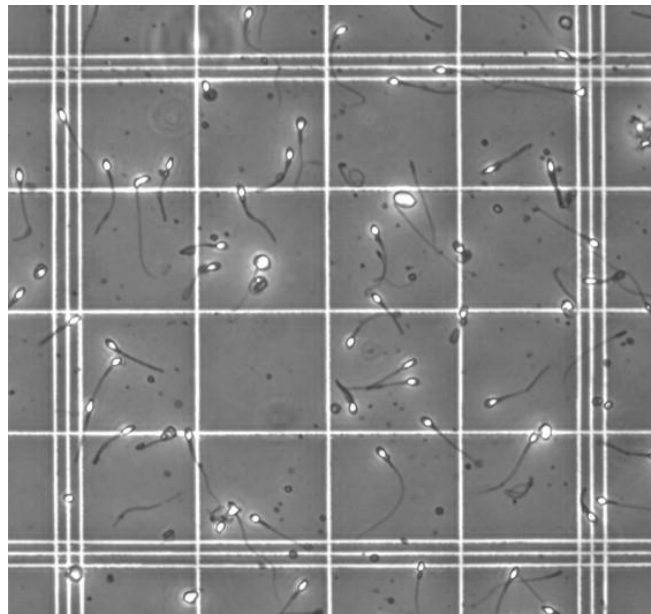
Viskozite: Boşalmadan sonra, semende yaklaşık 5-30 dakika içerisinde viskoz yapısını bozan proteolitik aşama başlar. Bu sıvılaşma süreci spermleri dışı üreme sisteminde hareketliliğinin artmasını sağlar. Semen sıvılaşmadan hiperviskoz yapıda kalıyorsa prostatik proteolitik enzimlerin salgılamasında bir sorun olduğuna, seminal veziküllerin yokluğuna ve kanal tıkanıklığına işaretir (Agarwal et al., 2021).

Aglütinasyon: Aglütinasyon, spermin kümelenmesidir ve normalde semenden içeriğinde yoktur. Spermatozoanın başları ile başları, kuyrukları ile kuyrukları veya karışık şekilde bir birilerine yapışması sebebi ile oluşur. Aglütinasyon derecesine göre dört sınıfta gruplandırılabilir. Dört derece aşağıda Tablo 2.3'te sunulmuştur. Kapsamlı aglütinasyon, immünolojik infertiliteyi düşündürür ve anti-sperm antikorlarının saptanmasını sağlar (Berger et al., 2019).

Tablo 2.3: Sperm aglütinasyon dereceleri.

Dereceleri	Aglütinat Başına Spermatozoa Oranı	Hareketli Sperm Sayısı
Derece 1 (izole)	<%10 aglütine spermatozoa	Birçok sayıda hareketli sperm
Derece 2 (orta)	%10–50 aglütine spermatozoa	Çok sayıda hareketli sperm
Derece 3 (güçlü)	>%50 aglütine spermatozoa	Sadece birkaç hareketli sperm
Derece 4 (tamamı)	%100 aglütine spermatozoa	Hareketsiz sperm

Konsantrasyon: Sperm sayısı veya spermin mililitresi başına milyon olarak bildirilen yoğunluğu, en yaygın olarak standart bir bölmenin sayım ızgarasında sperm sayımı yoluyla saptanır (Şekil 2.14). Semen içerisindeki sperm konsantrasyonunun 15 milyon sperm/mL'den az olması durumuna oligosperm denirken, hiçbir sperm tespit edilememesi durumuna azospermi denir. Azospermi, santrifüjlemeden sonra örneğin pelleti incelenerek doğrulanmalıdır (Kliesch, 2014).



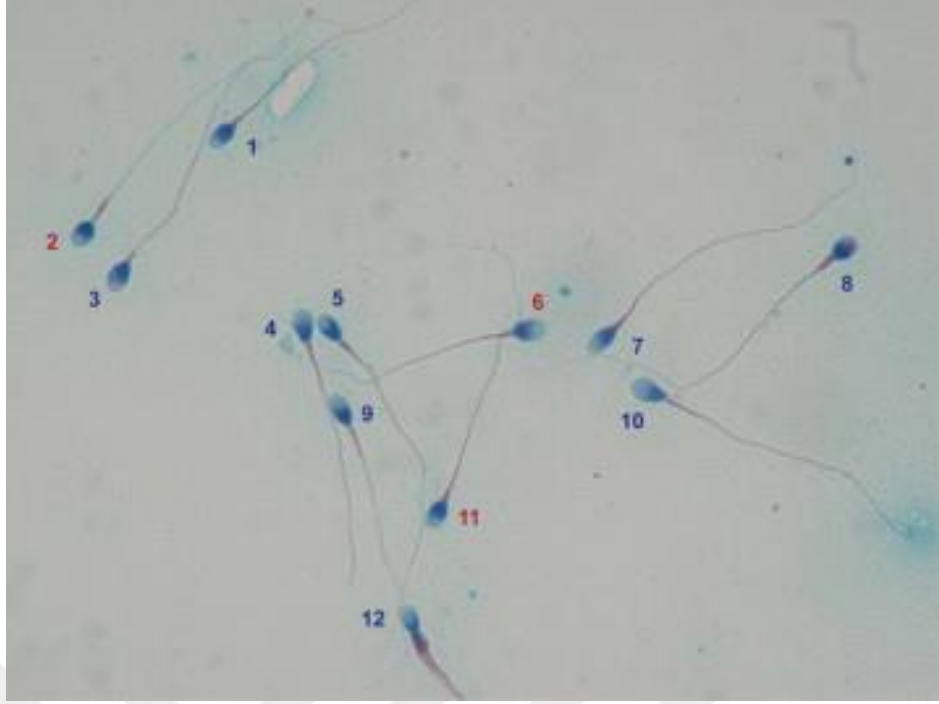
Şekil 2.14: Neubauer lamında sperm sayımı (Kliesch, 2014).

Motilite: Semen içerisinde bulunan spermelerin hareketliğinin değerlendirilmesi en fazla 30 dk içerisinde oda sıcaklığında yapılmalıdır. Motilite üç tip hareket ile sınıflandırılmıştır: (1) İleri hareket (Progresif motilite): yer kazandıran hareket, (2) Yerinde hareket (Nonprogresif Motilite): yerinde veya küçük daireler halinde hareket ve (3) hareketsizlik (İmmotilite): hiçbir hareketin olmaması durumu (Agarwal et al., 2021).

Morfoloji: Boyanmış bir semen yaymasında sperm başı, orta kısmı ve kuyruğunun durumlarına göre sperm morfolojisi değerlendirilir. Sperm morfolojisini sınıflandırmasında Kruger'in katı kriter puanlama sistemi kullanılır (Kruger et al., 1988). Bir sperm hücresinin normal olarak kabul edilebilmesi için sperm başı, orta parça denen boyun kısmı ve kuyruk bölümleri için Kruger ve WHO'nun tayin ettiği kıstaslar Tablo 2.4'te verilmiştir. Kruger'in katı kriterlerine göre spermin normal morfolojiye sahiptir denebilmesi için ancak bu kriterlerle belirlenmiş olan parametrelerin hepsine sahip olması gerekmektedir. Bir spermin düzgün oval başı, sağlam ve ince orta parçası, kırılmamış ana parçası ve akrozomal alanın %20'sini geçmeyen vakuoller ile açıkça görülebilen bir akrozomu olması normal kabul edilir (Şekil 2.15).

Tablo 2.4: Sperm morfolojisinde normal değerler için Kruger ve Dünya sağlık örgütü (WHO) kriterleri.

Sperm kısımları	Kruger kriterleri	WHO kriterleri
Baş	5-6 µm uzunluğunda, 2.5-3 µm çapında düzgün ve oval biçimli olmalıdır. Akrozom kısmı ise sperm başının %40-70'ini oluşturmaktadır.	Oval ve düzgün biçimli olmalıdır. Aksi durumda, örneğin yuvarlak, çift ya da şekilsiz ya da iğne benzeri başlar anormal olarak değerlendirilir.
Orta parça	1 µm genişliğinde, ince hatlı olmalıdır. Baş uzunluğunun 1.5 katı kadar olmalıdır.	Kuyruktan biraz kalın olmakla birlikte düz yapılı olmalıdır.
Kuyruk	45 µm uzunluğunda, kıvrılmamış, tek ve düzgün şekilli olmalıdır.	Kıvrılmamış, bükülmemiş, tek yapılı ve düzgün şekilli olmalıdır.



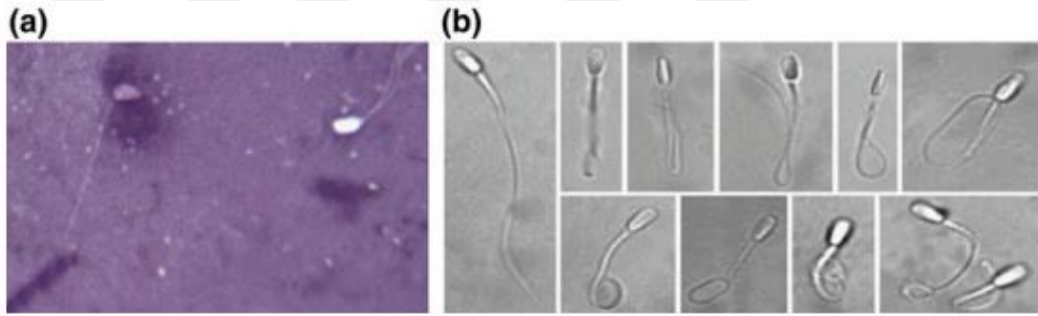
Şekil 2.15: Spermatozoanın morfolojisi: Normal (2, 6 ve 11 numaralı sperm) ve anormal (1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 ve 12 numaralı sperm) (Kliesch, 2014).

Semen içerisinde bulunan spermilerin morfoloji kriterlerine göre %4 ve altında normal sperm bulunuyorsa buna teratozoospermi (veya teratospermi) terimi denir. Spermin etkilenen kısmına (kafa/baş, orta parça veya kuyruk) göre bir dizi kusur tanımlanır. Bu sınıflandırma Tablo 2.5’te verilmiştir (Kliesch, 2014).

Tablo 2.5: Etkilenen bölgeye bağlı sperm kusurları.

Sperm bölgesi	Aglütinat Başına Spermatozoa Oranı
Kafa/baş kusurları	Oval kafalar, sivrilen piriform ve vakuollü kafalar, akrozomun yokluğu (globozoospermi), çift kafalar ve düzensiz formlara sahip kafalar (amorf).
Orta parça kusurları	İnce, kalın veya düzensiz orta parça ve kafaya asimetrik orta parça girişi.
Kuyruk kusurları	Kuyruk kıvrımları veya 90°’lik kıvrımlar (çekiç başı) veya kırılmalar.

Sperm Canlılığı: Semendeki spermilerin canlılığını test etmenin amacı ölü ve canlı sperm miktarını ve konsantasyonunu belirlemektir. Hareketsiz testiküler sperm cerrahi olarak alındığında, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) için sperm seçiminde canlılık testi önemlidir. Nekrospermi terimi, spermilerin %42'sinden fazlasının cansız olduğu durumdur. Sperm canlılığı sperm boyaması ve hipoozmotik sperm şişirilmesi ile yapılır (Şekil 2.16). Boyama işleminde ölü spermilerin membranları çok daha fazla boyayı geçirir. Ölü spermier bayanırken canlı hücreler boyanmaz. Bu işlemlerde kullanılan boyalar arasında tripan mavisi ve Eosin Y'dir. Boyama işleminden sonra spermier ICSI gibi işlemlerde kullanılamaması tekniğın dezavantajını oluşturur. Hipoozmotik testi (HOS) ise sadece canlı hücreleri hipotonik ortamlarda şişirilmesine dayanır. Bu testte hücreler zarar görmedğinden ICSI için uygun spermier belirlemek için kullanılır (Vasan, 2011).



Şekil 2.16: Sperm canlılığı testi. (a) Boya dışlama deneyleri (eosin-nigrosin boyama): pembe lekeli spermier cansız spermierdir (Talwar and Hayatnagarkar, 2005). (b) Bir memeli (kedi) spermatozoasında farklı derecelerdeki hipoozmotik sperm şişmesi (Comercio et al., 2013).

2.3.3.3. Sperm sayımı

Sperm sayımı, yapılacak işlemlerin doğruluğu ve başarısı için çok önemlidir. Son yıllarda sperm saymak için farklı metotlar ve sistemler çıkmıştır. Sayımı için geleneksel yöntem olan hemositometre dışında CellVU, StandartCount, microcell ve Makler gibi kamera sistemleri kullanılmaktadır. Sperm sayımı hızlı ve az miktar semen ile yapmak ileriki proseslerde kullanılacak sperm kalitesini ve miktarını önemli ölçüde etkiler. Bir kamera sistemi olan Makler ile sayımda seyretme işlemi olmadan az bir miktar semen ile işlemi gerçekleştirmek hızlıca mümkündür. Bu sistemde spermatozoların homojen ve tek kat olarak dağılması, semen

numunelerinin seyreltilmeden doğrudan orijinal örnekten analiz yapılması diğer yöntemlere göre avantaj sağlamaktadır (Dam et al., 2007)

2.3.4. Hormon testleri

Tüm hastalarda, özellikle fizik muayene öyküsünde bir anormallik olası bir hormonal dengesizliği gösteriyorsa, değerlendirmede hipotalamik-hipofiz-gonadal hormonların miktarı önem kazanmaktadır. Serum içerisinde bulunan testosteron, LH ve FSH gibi gonadotropiklerin seviyesi yüksek ise hiper gonadotropik hipogonadizmi problemi varlığı söz konusudur. Buna primer testis yetmezliği de denir. Eğer gonadotropiklerin seviyesi düşük ise hipogonadotropik hipogonadizm (H_GH) rahatsızlıkları görülür. Bu rahatsızlık ise hipotalamik-hipofiz yetmezliğidir (Weber et al., 2005).

Tek kan numunesinde yapılan analizde, FSH'in daha uzun yarı ömre sahip olmasından dolayı doğruluk oranı daha yüksektir. LH ölçümlerinde ise pulsatil salınımı ve daha kısa yarılanma ömrü nedeniyle hatalı sonuçlar elde edilebilir. Sabah saatlerinde, testosteronun dolaşımdaki miktarı en yüksek olduğu için ideal ölçüm zamanı sabahdır. Toplam dolaşımdaki testosteron seviyesi her zaman FSH ve LH seviyeleriyle birlikte yorumlanmalıdır. Seks hormonu bağlayıcı globülin ("sex hormone-binding globulin" SHBG) çeşitliğinden dolayı bu hormonların seviyeleri etkilenmektedir. Düşük testosteron üretimine sahip Klinefelter hastalarının %40'ında androjen fazlalığının ardından artan SHBG seviyeleri nedeniyle normal testosteron seviyelerine sahip oldukları test edilebilir. Obezite, hipotiroidizm ve akromegali gibi düşük SHBG'ye neden olan durumlarda testosteron seviyeleri yanlışlıkla normalin altında olabilir. Serumda bulunan serbest testosteron seviyelerini belirlemede yasaşacak sıkıntıları çözmek için serbest androjen indeksi kullanılabilmektedir. Normal FSH, LH ve testosteron seviyeleri, spermatogenezin mayotik olarak durdurulduğunun veya idiyopatik erkek infertilitesinin olasılığını yansıtmaktadır (Ghuman and Ramalingam, 2018).

Serumda SGHB'in yükseldiği zamanlarda toplam testosteron konsantrasyonunun ölçülmesi zordur ve yeterli veri sağlamayabilir. Böyle durumlarda serbest testosteron ölçümü için, pahalı ve teknik açıdan tecrübe istemesine rağmen altın standart olarak kabul edilen ters denge diyaliz yöntemi kullanılır. Hesaplanan serbest testosteron seviyelerinin tanı için kullanılması,

hipogonadal semptomları olan erkekleri değerlendirmede klinik olarak daha doğru bir yöntem olabilir (Hackett et al., 2017)

2.3.5. Testis biyopsisi

Testis biyopsisi (TBO), ciddi spermatogenik bozukluğu olan hastalar için yüksek etkiye sahip invaziv bir cerrahi operasyondur ve histopatolojik değerlendirmeyi sağlar. Erkek kısırlığının teşhisinde TBO önemli bir parça olmasına rağmen testis histolojisi infertilitenin tam olarak nedenini ortaya koyamaz (Madbouly et al., 2012). Oligospermi ve azospermin teşhisinde önemli bir yer sahiptir. TBO’da oligospermi ve azospermi için farklı patolojik paternler vardır. Hipospermatogenez yaygın spermatojenik kusur paternidir (Abdullah and Bondagji, 2011). Histopatolojik değerlendirmelerde olguların üçte birinde Sadece Sertoli Hücre “Sertoli cell only (SCO)” sendromu olarak adlandırılan bir patern görülür ve testisin içersisinde hiç sperm serisi hücresi bulunmaması durumudur. Azospermli, küçük testisli, primer infertiliteli ve primer testis yetmezliği olan kişilerde en yaygın olarak görülen patern SCO’dur. Sınırlı spermatogenez görülür, ancak buna rağmen yüksek LH ve FSH seviyeleri vardır. Bu vakalarda, düşük testis hacmi infertilide etken rol alır (Madbouly et al., 2012). NOA vakalarında sıklıkla, 7.6 mIU/mL’den daha fazla FSH seviyelerine rastlanırken testiküler uzun eksen 4.6 cm’den küçüktür (Schoor et al., 2002).

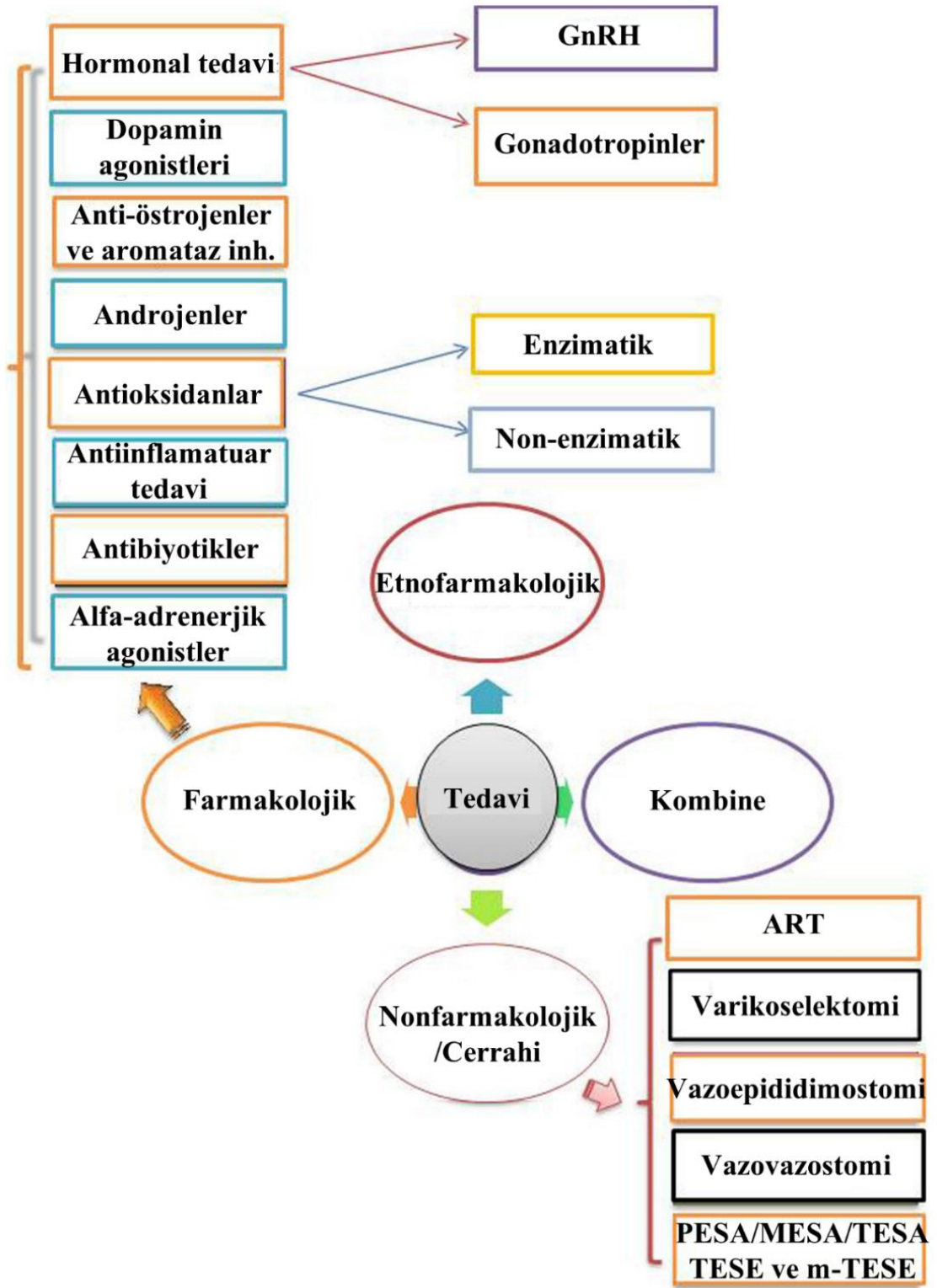
2.3.6. Genetik testler

Şiddetli infertilitesi olan erkeklerde, normal erkek popülasyonuna göre 10-15 kat daha fazla kromozomal anomaliler gözlenmiştir. Bu nedenle, şiddetli erkek subfertilitesinde karyotip, azospermi faktör delesyonları, Y kromozomundaki spesifik kusurlar için tarama ve kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici gen mutasyonları için test dahil olmak üzere ek genetik araştırmalar düşünülmelidir. Popülasyonda en çok rastlanan sayısal bir kromozon bozulduğuna bağlı bir hastalık olan Klinefelter sendromu 1/600 erkekte görülmektedir. Klinefelter sendromu azospermik erkeklerin %14’ünde görülür. Bu bireylerin gonadotropin seviyeleri yüksek ve küçük boyutlu testislere sahiplerdir. Yaşa bağlı olarak cerrahi operasyonlar ile elde edilen sperm ekstraksiyonunun başarı oranı farklılık gösterebilir. Genç erkeklerde bu oran %50’ye kadar çıkabilir (Salonia et al., 2021).

Genellikle konjenital iki taraflı vas deferens yokluğuna bağlı olarak kistik fibrozis vakalarında %95 gibi yüksek oranda kısırlık görülmektedir. Testiküler fonksiyon normal olduğu için bu vakalarda başarılı bir cerrahi sperm elde etme şansı yüksektir, ancak bu çiftlere tedaviden önce genetik danışmanlık verilmelidir (Anguiano et al., 1992; Salonia et al., 2021). Y kromozomundaki mikrodelesyonlar AZF (azoospermik faktör bölgesi) delesyonları olarak adlandırılır, azoospermik erkeklerin %2'sinde ve şiddetli oligospermik erkeklerin %10-12'sinde görülebilir. Bu delesyonların AZFa, AZFv ve AZFc olmak üzere üç türü vardır. En çok meydana gelen AZF delesyon türü AZFc'dir. AZFc delesyona sahip bir erkekten cerrahi sperm elde etme teknikleriyle spermlerin pozitif geri kazanımı %50'ye ulaşabilir. AZF delesyonlu çiftlerde delesyonların erkek çocuklara bulaşması nedeniyle tedavi öncesinde genetik danışmanlığın önemi vurgulanmalıdır (Rives, 2014).

2.4. Erkek İnfertilitesi Tedavi Yöntemleri

Erkek infertilite tedavisi, hasta bireylerin fertilizasyon potansiyellerini artırmak, çözmek ve iyileştirmek için gerekli araçları ve metotları kapsar (Kumar et al., 2003). Tedavi pratiği zamanla gelişmesine rağmen, erkek üreme işlevleri, patofizyoloji ve farmakolojik yaklaşım konusundaki yetersiz bilgi nedeniyle günümüzde kısırlık sorunu devam etmektedir (Jarow and Zirkin, 2005; Dabaja and Schlegel, 2014). Erkek infertilitesi için çeşitli tedavi seçenekleri farmakolojik, etnofarmakolojik, kombine terapiler ve farmakolojik olmayan (nonfarmakolojik) cerrahi işlemler olarak dört ana başlıkta toplanabilir. Özet olarak erkek infertilitesi için tedavi yaklaşımları Şekil 2.17'de belirtilmiştir (Naz and Kamal, 2017).



Şekil 2.17: Erkek infertilitesinde tedavi yaklaşımları (Naz and Kamal, 2017).

2.4.1. Farmakolojik tedavi yaklaşımları

Erkek infertilitesi için farmakolojik tedavi yaklaşımları hormonal tedavi, dopamin agonistlerinin kullanımı, östrojen reseptörü antagonistleri ve aromataz inhibitörleri ile terapi, adrojenlerin ve antioksidanların kullanımı, antiinflamatuvar tedavi, antibiyotik kullanımı ve alfa-adrenerjik agonistlerin kullanımı olarak gruplandırılabilir (Naz and Kamal, 2017).

Hormonal tedavi: Günümüzde GnRH, hipogonadotropik hipogonadizm (H_GH) nedeniyle erkek infertilitesinden muzdarip bireylerin tedavisinde tercih edilen yöntemdir. Sperm parametrelerini ve gebelik oranını iyileştirmek amacıyla idiyopatik infertilitesi olan hastaların tedavisinde hipotalamusta östrojen reseptörlerini bloke edip LH ve FSH salınımını artıran GnRH kullanılmaktadır. Tedavi, H_GH'li hasta bireylerde FSH uyarımını sağlayarak kısırlık durumunu azaltmaya yardımcı olur (Zaman et al., 2009; Dabaja and Schlegel, 2014). Hipofiz yetmezliği olan infertil erkek bireylerin tedavisinde ise gonadotropinlerden olan koryonik gonadotropin, LH ve FSH ve saflaştırılmış idrar gonadotropinleri kullanılır. Deri altı enjeksiyon yoluyla uygulanırlar ve tedavi süresi 6 ila 24 ay arasında spermin ejakülatta tespit edilmesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu tedavi yaklaşımı spermatogenezin düzelmesinde %80 başarı gösterir (Naz and Kamal, 2017).

Dopamin agonistlerinin kullanımı: Hiperprolaktineminin neden olduğu erkek infertilisinin tedavisinde prolaktin inhibisyonunu sağlayan dopamin kullanılır. Dopamin hipotalamusun kontrolünde ön hipofizden salgılanan bir hormondur. Bu terapi yaklaşımının, idiyopatik olarak gelişen infertiliteyi tedavi etme oranı düşüktür (Liu and Handelsman, 2003). Bilinen en iyi dopamin agonistleri bromokriptin ve kabergolin olup kabergolinin başarısı bromokriptine göre daha yüksektir. Prolaktinomalı erkek bireylerde cinsel ve gonadal fonksiyonda kabergolin ile iyileşme bromokriptine göre daha erken iyileşme gözlenmektedir (De Rosa et al., 2003; Barlier and Jaquet, 2006).

Östrojen reseptörü antagonistleri ve aromataz inhibitörleri: Yağ hücreleri aromataz enzimi sayesinde dolaşımda bulunan testosteronu östrojen dönüştürür. Özellikle obez infertil erkeklerde yüksek östrojen seviyelerinin kaynağı budur ve bu

hastalarda östrojen seviyelerinde yükselme gözlenirken testosteron seviyeleri ise düşüktür (Naz and Kamal, 2017). Bu nedenle epifizyal olgunlaşmayı geciktirerek testosteron düzeylerinin artmasına yardımcı olan aromataz inhibitörleri infertil tedavisinde kullanılan tedavi yaklaşımlarından biridir. Ayrıca östrojen reseptörü antagonistleri yani antiöstrojenler de aynı amaçla tedavide kullanılmaktadır. Erkek infertilitesinde en çok kullanılan antiöstrojenlerden biri olan klomifen testosteron, LH ve FSH seviyelerini serumda yükseltirken, diğeri tamoksifen ise östrojen reseptörlerini bloke eder. Yüksek östrojen kaynaklı infertilitede hem aromataz inhibitörleri hem de antiöstrojenler; östrojen seviyesinin azalmasını ve LH ve FSH seviyelerinin yükselmesini sağlayarak spermatogenez sürecini arttırarak işlev alırlar (Raven et al., 2006; Zaman et al., 2009; Hamada et al., 2012).

Androjenler: Yüksek seviyelerde androjenler, gonadotropin sekresyonunda (LH ve FSH) geri bildirim kontrol mekanizması ile inhibisyona yol açarak spermatogenez sürecinde rol alan steroidlerin baskılanmasına neden olur. Bu durum hipogonadotropik hipogonadizmin (H_GH) nedenlerinden biridir. Androjenler erkek üreme organlarının gelişimde önemli bir yere sahip oldukları gibi erkek infertilitesinin tedavisinde farklı mekanizmalarda yer almaktadır. Birinci mekanizma bir androjen olan testosteron takviyesi ile spermatogenez üzerinde iyileştirici bir etki oluşur. Hipofiz gonadotropinlerinin salgılanmasını etkilenmeden seminal veziküller, epididim ve duktus deferens üzerinden sperm taşınmasını ve olgunlaşmasını kolaylaştırıldığı rapor edilmiştir. İkinci mekanizma ise, androjen tedavisin durduktan sonra gonadotropin sekresyonunu ve spermatogenez baskıladığını ve bu ani geri çekilmenin etkisi ile spermatogenezde geçici bir artış olduğu bildirilmiştir (Jung and Seo, 2014). Testosteron, geri kontrol mekanizması nedeniyle kontraseptiftir ve androjen fazlalığı düşük testosteron seviyelerine neden olur. Testosteron tedavisinin amacı, kas gücünü ve cinsel işlevi iyileştirmek ve gonadotropin sekresyonunda artışa yol açmaktır (Hamada et al., 2012; Kumar, 2013).

Antioksidanlar: Oksidatif stres/yüksek ROS varlığı önemli bir infertilite sebebidir, bu nedenle ROS üretimini azaltarak doğurganlığı arttıran farklı antioksidanlar infertilite tedavisinde kullanılmaktadır (Naz and Kamal, 2017). Glutatyon, sperm hareketliliğini artırabilen bir antioksidandır. Glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyonun işlev aldığı enzimatik antioksidan yolağına hizmet eder ve

hidrojen peroksidin (H_2O_2) ortamdan uzaklaştırılmasında görev alır. GPx seminal veziküller, vas deferens, testis, prostat, spermatozoa, seminal plazma ve epididimde bulunur ve ROS'a karşı koruyucu işlev alır. Eksikliği durumunda sperm lipid peroksidasyonunun artması infertiliteye yol açabilmektedir (Vernet et al., 2004; Dabaja and Schlegel, 2014). GPx dışında önemli enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD) ve katalazdır. SOD, süperoksidi H_2O_2 ve oksijene katalize ederek süperoksidin uzaklaştırılmasında görev alır. Böylece plazma zarındaki lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve sperm motilitesini artırır. Katalaz ise GPx gibi H_2O_2 'nin yıkımında işlev alır ve sperme ROS kaynaklı hasar gelmesini engeller (Agarwal et al., 2014). Enzimatik olmayan antioksidanların en iyi bilinenleri Vitamin C ve E, karnitinler, selenyum, koenzim Q10 ve çinkodur (Naz and Kamal, 2017). C vitamini insan seminal plazmasında bulunur ve burada spermatozoayı ROS'un endojen hasarına karşı korur ve sperm kalitesini artırır (Akmal et al., 2006; Colagar and Marzony, 2009; Jung and Seo, 2014; Fanaei et al., 2014). Vitamin E, malondialdehit seviyesinde azalma sağlayarak sperm motilitesini arttırmaya yardımcı olur (Suleiman et al., 1996; Ghafarizadeh et al., 2021). Karnitin, mitokondri içinde serbest yağ asitlerinin taşınmasını ve kullanılmasını kolaylaştırarak sperm enerji metabolizmasını ve sperm hareketliliğini artırır (Jung and Seo, 2014). Selenyum spermatozoayı oksidatif hasarada korurduğu gibi semen kalitesini artırır, spermatogenez normal sürecinde devam etmesinde ve sperm hareketliliğinde önemli bir role sahiptir (Moslemi and Tavanbakhsh, 2011). Spermin içinde endojen olarak Koenzim Q10'nun azalmış olması durumunda dışarıdan oral yoldan verilmesi sperm motilitesini iyileştirerek infertiliteyi azaltmaktadır (Lafuente et al., 2013). Çinko ise erkek üreme sisteminin normal çalışması için de gerekli olup normal sperm hareketliliğinde ve yeterli semen konsantrasyonunun üretilmesinde önemli bir role sahiptir (Jung and Seo, 2014). Erkeklerde çinko eksikliği testosteron düzeyini ve sperm sayısını azaltabilir (Dissanayake et al., 2009).

Antiinflatuar tedavi: Anti-sperm antikorlarının sperm fonksiyonunu ve hareketliliğini azaltarak infertiliteye yol açtığı vakalarda kortikosteroidler tedavide tercih edilmektedir. Çünkü erkeklerde immünolojik kısırlık için standartlaştırılmış bir tedavi yoktur, ancak oral yoldan verilen prednizolon gibi kortikosteroidler antikor üretimini etkili bir şekilde baskılayarak yardımcı olurlar (Hamada et al., 2013). Ayrıca seminal plazmadaki lökositler sperme zarar vererek kısırlığa neden

olabilmektedir. Bu durumdaki infertil erkeklerde COX-2 inhibitörü olan Rofekoksibin lökositospermiyi önemli ölçüde azaltarak morfoloji, konsantrasyon ve hareketlilik gibi sperm parametrelerinde yükselmeye yol açarak doğurganlığı artırır (Hamada et al., 2013; Jung and Seo, 2014).

Antibiyotik kullanımı: Lökositospermi, lökosit sayısında bir yükselme ile karakterize olan sperm motilitesini azaltarak infertiliteye etki eden bir sorundur. Bu duruma karşı da antibiyotik tedavisi tercih edilen yöntemlerden biridir. Genellikle kinolonlar, siprofloksasinler, trimetoprimler, tetrasiklinler, makrolidler, β -laktam antibiyotikler ve eritromisin tedavide kullanılır (Naz and Kamal, 2017).

Alfa-adrenerjik agonistlerin kullanımı: Vas deferens ve iç sfinkterin tonusunu arttırmak amacıyla kullanılan alfa-adrenerjik agonistler boşalmaya yardımcı olmaları ile infertilite tedavisinde tercih edilmektedir. Bu gruba giren ilaçlara örnek olarak psödoefedrin, efedrin ve imipramin gibi alfa-adrenerjik agonistler verilebilir (Hamada et al., 2013; Jung and Seo, 2014)

2.4.2. Etnofarmakolojik tedavi yaklaşımları

Erkek infertilitesinde, tıbbi bitkilerin kullanımı için dekoksasyonlar, ekstraktlar, fraksiyonlar ve yarı saflaştırılmış bileşimler ele alınmaktadır. Modern ilaçların ve yeni gelişen tekniklerin maliyet açısından yüksek ve ulaşılması zor olması, gelişmekte olan ülkelerdeki insanları tıbbi bitki kullanma temeline dayalı alternatif yönlelere sevk etmiştir. Bu bitkisel ürünlerin çeşitli *in vitro* hücre hatlarında veya *in vivo* deneylerde sperm, ereksiyon ve libido fonksiyon bozukluklarına iyi gelebileceği gösterilmiştir. Spermatojenik (*Cocculus hirsutus*, *Mucuna pruriens*, *Lepidium meyenii* Walpers), sperm sayısında artış (*Cynomorium coccineum*, *Hibiscus sabdariffa*, *Phoenix dactylifera*, *Psidium guajava* Linn) sperm hareketliliğinde artış (*Astragalus membranaceus*, *Croton zambesicus*, *Semen cuscutae*), testosteron artışı (*Alpinia calcarata* Roscoe, *Basella alba*, *Dactylorhiza hatagirea*, *Tribulus alatus* Delile) gibi etkileri olan bitkiler ile çalışmıştır (Naz and Kamal, 2017). Fakat klinik çalışmaların yetersizliği ve buna bağlı olarak doktorların infertilite tedavisinde bu alternatif tedavi yöntemine karşı isteksiz olmasına yol açmıştır. Bunu ortadan kaldırmak ve tıbbi bitkilerin kullanımını arttırmak için daha fazla yapılacak *in vitro*, *in vivo* ve klinik deneyler ile bu şifalı bitkilerin moleküler ve hücresel işlevleri ortaya konulabilir

(Badar et al. 2022). Bu bitkilerin doğrulanmasına ilişkin araştırma, erkek kısırlığının tedavisinde yeni bir yaklaşımı ortaya çıkaracaktır (Chauhan et al., 2014).

2.4.3. *Kombine terapi yaklaşımları*

Erkek infertilitesini tedavi etmek için farklı türde bileşenleri kombinleyerek tedavi etkinliğinin arttırılmaya çalışıldığı yaklaşımlar ise kombine terapiyi oluşturmaktadır. İdiopatik erkek kısırlığı için hormon ve hormon artı antioksidan kombinasyonu tedavi olarak denenmiştir (Jung and Seo, 2014). Örneğin, klomifen ile E vitamini kombinasyonunun sperm sayısında ve hareketliliğinde artışa yol açtığı ve gebelik oranında da bir yükselme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca östrojen baskılayıcı ilaç olan tamoksifen ile beraber testosteron kullanımının da testis hacminde ve sperm hareketliğinde bir artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bunlar gibi pek çok kombine terapi yaklaşımı literatüre kazandırılmış olup üzerine çalışmalar devam etmektedir (Makker et al., 2009; Hamada et al., 2013). Başa bir örnek olarak, selenyum ve E vitamini kombine terapi yaklaşımında MDA miktarında azalma ve sperm hareketliğinde yükselme görülmüştür (Moslemi and Tavanbakhsh, 2011). C vitamini ve E vitaminini içeren bir kombine terapi çalışmasında DNA fragmentasyonu hasarı azalmış spermatozoa oranı artmıştır (Greco et al., 2005). Oligozoospermik hastalarda yapılan çalışmalarda E vitamini, N-asetilsistein, A vitamini ve esansiyel yağ asitlerini kombinleyerek kullanılması sperm sayısında artışa, ROS’da düşüşe, sperm membranında bulunan PUFA oranının iyileştiği bildirilmiştir (Comhaire et al., 2000).

2.4.4. *Nonfarmakolojik/Cerrahi tedavi yaklaşımları*

Erkelerde obstrüktif ve obstrüktif olmayan infertilitenin tedavisinde cerrahi işlemler önemli rol oynamaktadır (Assidi, 2022). Non-obstrüktif infertilitede etkin bir tedavi için intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (“intracytoplasmic sperm injection” ICSI) kullanmak üzere cerrahi sperm elde edilmesi zorunludur. Obstrüktif infertilitede cerrahi işlem sonucunda %100 sperm elde etme olasılığı çok yüksektir. İnfertilite tevasinde özellikle azzospermik vakalarda cerrahi işlemin yapılması sperm elde edilebilmesi için zorunlu olması yöntemlerin doğru uygulanması ve dikkatle yapılması fertilite için önem arz etmektedir (Seo et al., 2010; Cho and Seo, 2014).

2.4.4.1. Yardımcı Üreme Teknolojileri (ART)

Üreme için erkek ve dişi gametlerin manipüle edildiği laboratuvar tekniklerini içeren yardımcı üreme teknolojileri (“Assisted reproductive Technologies” ART) ile erkek kısırlığı yönetilebilir. Bu yardımcı teknikler infertilite tedavisinde büyük öneme sahiptir. Bu ART yöntemleri arasında başta gelenler; *in vitro* fertilizasyon (IVF), intrauterin inseminasyonu (aşılama, IUI), embriyo kriyoprezervasyonu, yumurtalık stimülasyonu, *in vitro* gamet değerlendirmesi, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (“intracytoplasmic sperm injection” ICSI)’dur. Ayrıca bu amaçla kullanılan diğer yardımcı yöntemlere örnek olarak preimplantasyon genetik tanı ve taramalar verilebilir (Tournaye, 2012; Sabarre et al., 2013). En çok tercih edilen ART yöntemi ICSI’dir. İlk kez 1992 yılında Belçika’da uygulanmış bir teknik olup günümüzde dünya çapında uygulanmaktadır. Bu yöntemde, oositler metafaz-II aşamasındayken hiyalüronidaz kullanılarak korona radiata ve kümülüs kütlesi uzaklaştırılır. Epididim, ejakülat veya testis içinden alınan spermiler immobilize edilmiş oositin sitoplazmasına enjekte edilir. Oositi aktive etmek ve döllenmeyi güçlendirmek için enjeksiyon sırasında sitoplazma aspire edildikten sonra işlem yapılır (Khorram et al., 2001). ART etkili subfertilite tedavisi için ana prosedür olmasına rağmen, mevcudiyeti, erişilebilirliği ve karşılanabilirliği ülkeler arasında farklılık göstermekte (Tournaye et al., 2017) ve tedavi sonrası komplikasyonlar endişe kaynağı olmaya devam etmektedir (Inhorn and Patrizio, 2015). Bunlar arasında en çok rastlanan gelişen komplikasyonlar, çoğul gebelik riski, over hiperstimülasyon sendromu ve düşük doğum ağırlığıdır (Shevell et al., 2005).

2.4.4.2. Varikoselektomi

Varikozel tedavisi cerrahi ve radyolojik yöntem olarak iki şekilde yapılır (İnci and Gunay 2013). Cerrahi teknikler üç yönteme ayrılır: Mikrocerrahi, laparoskopik ve konvansiyonel açık yöntemler. Radyolojik tedavi, ameliyat sırasında tespit edilemeyen küçük bölgeleri kontrol etmek için önemli ve daha az invaziv bir yöntemdir (Cho and Seo, 2014; Binsaleh and Lo, 2007). Varikozel tedavisinde en uygun ve etkili cerrahi yöntem laparoskopiktir. Son yıllarda teknolojinin gelişmesi ile alternatif metot olarak ortaya robotik cerrahi çıkmıştır. Ayrıca yıllardır kullanılan başarılı cerrahi sonuçlar alması yönü ile de altın standart olarak gösterilen mikrocerrahi varikozel tedavisinde en çok kullanılan yöntemdir (Chan, 2012).

2.4.4.3. Vazoepididimostomi (VE)

Vazoepididimostomi (VE) mikrocerrahi tekniklerle tedavi edilir ve hastaların ~%70-90'ında açıklığın restorasyonu sağlanabilirken, fertilitenin restorasyonu sadece %50'sinde başarılıdır (Bhasin, 2007; Wosnitzer et al., 2014). Cerrahi başarı oranı, bireysel hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sırasındaki değişkenlerine bağlıdır. Tek taraflı VE'nin başarı oranı düşüktür, ancak iki taraflı cerrahinin başarı oranını artırması muhtemeldir (Kumar et al., 2010). VE için çok sayıda teknik vardır. VE uygulanan erkeklerde cerrahi ve gebelik başarısızlığına karşı ameliyat sırasında sperm elde edilmesi ve dondurularak saklanması önerilir. VE tedavisi gören erkeklerde ameliyat anında alınıp dondurulan spermler daha sonra gebelik için kullanılacak işlemlerin başarısını artıracaktır (Park et al., 2003).

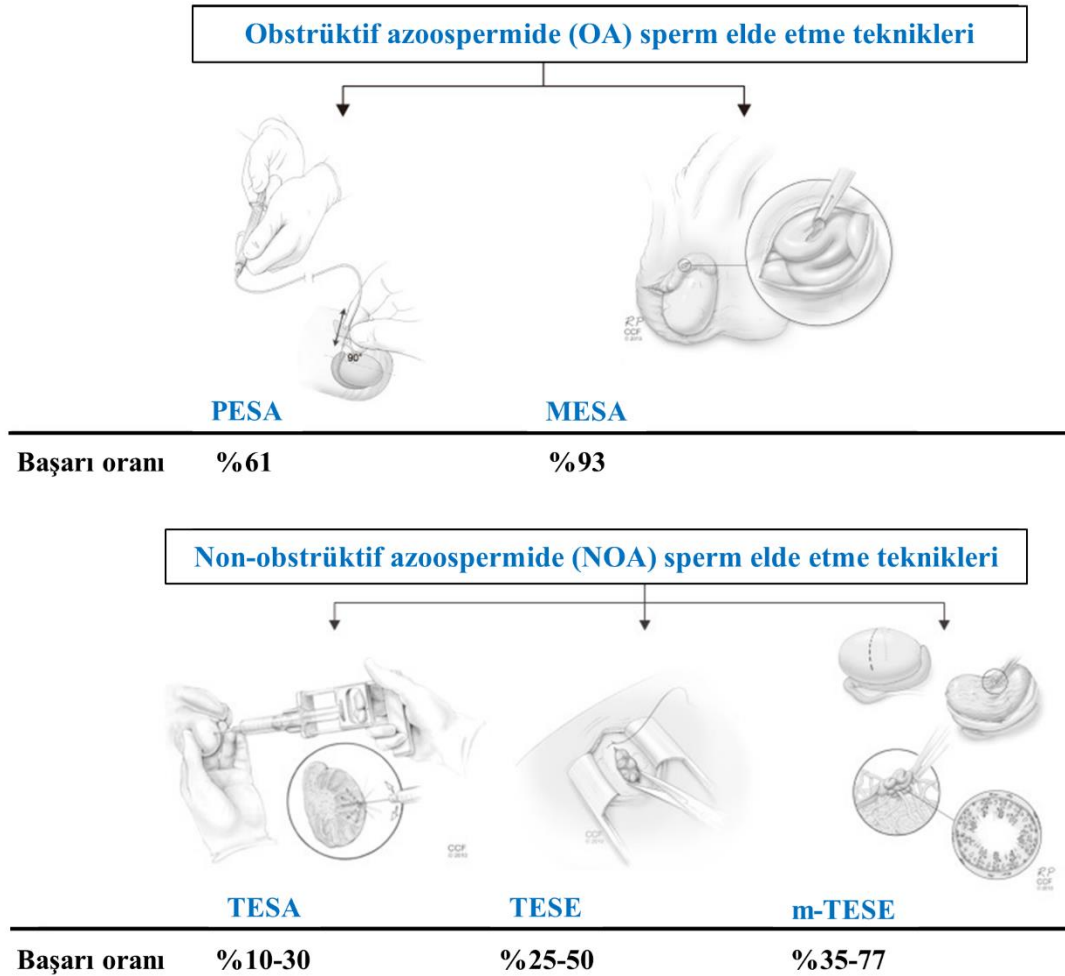
2.4.4.4. Vazovazostomi (VV)

Vazektomi geçiren erkeklerin %6'ya varan oranda doğurganlığı vazovazostomi (VV) işlemi ile yeniden kazandırılır (Potts et al., 1999; Wespes, 2014). Vazektomi tedavisinde kullanılan mikrocerrahi, makroskopik anastomoza göre daha fazla deneyim ve cerrahi beceri gerektirse de kapalı bulunan kanalların açılmasında etkin olması sayesinde doğurganlık oranının yükseltmeini sağlamaktadır (Lopushnyan and Walsh, 2012). Tek katmanlı mikroskopik VV'nin büyüteç destekli VV'ye göre %96'ya karşı %72 görece açıklıkla önemli ölçüde üstün olduğu gösterilmiştir (Jee and Hong, 2010). VV'de sekonder skar oluşumunu önlemek için su geçirmez anastomoz şarttır. VV'nin mikrodot yöntemi, belirgin şekilde tutarsız lümenlerin hassas bir şekilde toplanmasını sağlar (Herrel and Hsiao, 2013). VV için mikrocerrahi standart bir yöntem olarak kabul edilmesine rağmen son yıllarda gelişen robotik cerrahi bu meşakatli ve zaman alıcı yöntemle alternatif bir çözüm sunmaktadır. (Elzanaty and Dohle, 2013; Wespes, 2014).

2.4.4.5. PESA, MESA, TESA, TESE ve m-TESE teknikleri

Obstrüktif infertilite hastalarında testis veya epididimden sperm elde edilebilirken, obstrüktif olmayan infertilitede TESE ve micro-TESE daha yararlı tekniklerdir (Shah, 2011). OA vakalarında perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) ve mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) en çok uygulanan ve tercih edilen yöntemlerdir. NOA tip hastalarda ise testiküler sperm aspirasyonu

(TESA), testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve mikro-TESE (m-TESE) gibi biyopsi temelli yöntemler sıklıkla tercih edilir (Agarwal et al., 2020). Testis disfonksiyonu nedeniyle non-obstrüktif infertilitede spermatozoa elde etmek için en uygun seçenek olan m-TESE yöntemi ön plana çıkmaktadır (Jungwirth et al., 2012). Yöntemlerin yapılışına ilişkin görseller ve başarı oranları Şekil 2.18’de verilmiştir (Agarwal et al., 2020)



Şekil 2.18: Sıklıkla obstrüktif azoospermi (OA) ve non-obstrüktif azoospermi (NOA) vakalarında kullanılan sperm elde etme teknikleri ve başarı yüzdeleri (Agarwal et al., 2020).

PESA (“percutaneous epididymal sperm aspiration” perkütan epididimal sperm aspirasyonu): Craft et al. (1995) tarafından epididimden sperm almak için yöntem olarak tanımlanan PESA, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu için kullanılan bir metottur. PESA sperm alımında hızlı olması, alınan spermin tanısal ve/veya

terapötik yönde kullanımına olanak sağlaması, daha az invaziv işlem içermesi ve maliyet açısından uygun olması bakımından avantajlar sunar. Başlangıçta obstrüktif azoospermili (OA) hastalarda tanımlanmıştır, minimal invaziv doğası nedeniyle bu gruptaki hastalar için ilk tercih olmaya devam etmektedir. Epididimal sperm, testis spermine göre büyük olgunluk ve hareketlilik avantajı sunmasına rağmen gebelik sonuçları açısından belirgin bir avantaj sağlanamamıştır (Buffat et al., 2006). PESA işleminde en önemli sorunlardan biri olan yeterli sayıda hareketli sperm elde edilememesini ortadan kaldırmak için aynı epididimin farklı bir bölgesinde veya karşı tarafta işlem tekrarlanır. Epididimden ve testisten alınan spermin kullanıldığı IVF-ICSI arasındaki karşılaştırmada önemli ölçüde farklı döllenme veya embriyo transfer oranları görülmemiştir (Pasqualotto et al., 2002).

PESA işleminde, testis hazırlandıktan ve yeterli anestezi sağlandıktan sonra aspire edilecek epididime baskı yapmayacak şekilde el ile tutulur. Lidokain (%2) tamponu içeren 23 gauge iğneli bir şırınga yardımı ile skrotal deriden epididimise girilir. Bir büyüteç kullanılarak derinde bulunan küçük damarların zarar görmesinin önüne geçilir. Daha sonra negatif basınç oluşturularak, iğnenin epididim içinde ileri ve geri yönde hareketi sağlanır. İğnenin ortasına kadar sıvı çekilir. Çekilen sıvı sperm koruyucu tampona alınır (Lopushnyan and Walsh, 2012).

MESA (“microsurgical epididymal sperm aspiration” mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu): Bu işlem, bir ameliyat mikroskobu ve mikro cerrahi becerilerde uzmanlık gerektirir. OA hastalarında IVF-ICSI işleminde kullanılmak üzere sperm elde etmede etkin bir yoldur. Özellikle doğuştan bilateral vaz deferans eksiliği olan OA hastaları ile vazal veya epididimal tıkanıklığa sahip hastalar için MESA en uygun yöntemdir. MESA, daha önce çok sayıda ameliyat ve geniş yara izi olması durumunda da önerilebilir. Tüm epididimi kaplayabilecek yara kaynaklı izler oluşmasına rağmen bu teknik ile testis kaynaklı spermlere göre yüksek miktarda hareketli spermler çıkarılabilir. Ayrıca yüksek gebelik ve doğum oranına sahip olması ve ICSI döngüsünde kullanılmak üzere spermleri dondurularak saklanabilmesi gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca, epididimal tunika, sperm elde edildikten sonra devam eden sperm sızıntısını önlemek için cerrahi olarak kapatılabilir (Silber, 2010).

MESA işleminde, testis hazırlanıp epididim açığa çıkarıldıktan sonra mikroskop getirilir ve genişlemiş tübüllerin olduğu nokta belirlenir. Epididimal tunik ortaya çıkar ve epididimal tübülün bir halkasını açmak için bir mikro bıçak veya makas kullanılır. Tübülden çıkan sıvı 24 gauge anjiyokateter ucu buluduran bir şırınga yardımı ile aspire edilir. Elde edilen sıvı incelemek üzere hızlıca laboratuvara gönderilir. MESA ile hareketli sperm konsantrasyonu yüksek sıvı hem kriyoprezervasyon hem de hemen kullanım açısından büyük avantaj sunar (Lopushnyan and Walsh, 2012).

TESA (“testicular sperm aspiration” testiküler sperm aspirasyonu):

Spermatogenezisin etkilenmediği veya en azından mevcut olduğu düşünülen erkekler için, genellikle sadece lokal anestezi ile TESA yapılabilir. OA ve NOA tipi hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere etkili bir sperm ekstraksiyon yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Hızlı, düşük maliyetli, tekrarlanabilir ve mikro cerrahi uzmanlığı gerektirmeyen bir yöntem olmasına rağmen NOA hastalarında düşük başarı oranı ve kriyoprezervasyon için yeterli sperm aspire edilememesi dezavantajlarıdır (Bekler et al., 1998).

TESA işleminde, anestezi ile spermatik kordu bloke edilir. 13 gauge iğne bulunduran 20 mL’lik bir şırınga ile gerilmiş skrotal deriden üzerinden testis delinir. Besleyici solüsyon bulunduran şırınga ile negatif basınç sağlanır ve iğne testis içinde eğik bir düzlemde içeri ve dışarı hareket ettirilerek tübüleleri parçalayıp farklı bölgelerden örnekler alınır. Alınan örneklerde bulunan seminifer tübül parçaları sperm besleyici ortamlı bir tüpe aktarılır. Bu yöntem vasküler yaralama açısından daha az risk içerir ve tek bir ponksiyon ile daha büyük testis dokusu çıkarmaya olanak sağlayabilmektedir (Lopushnyan and Walsh, 2012).

TESE (“testicular sperm extraction” testiküler sperm ekstraksiyonu):

Orijinal olarak TESE, OA’li hastalarda cerrahi onarım olasılığı olmayan *in vitro* fertilizasyon (IVF) amacıyla epididimal sperme bir alternatif olarak sunulmuştur. TESE, non-obstrüktif infertilite erkek hastalarda yapılmaktadır. NOA hastalarda sperm elde etmek için çok tercih edilen bir yöntem olan TESE ile yaklaşık %50 sperm geri kazanım oranı sağlanmaktadır. NOA hastalarında sadece seyrek

spermatogenez mevcut olduğu için, tek bir biyopsiyle elde edilecek sperme göre çoklu biyopsilerle TESE ile sperm elde etme oranı artacağından bu yöntem sperm artırmanın bir yolu olarak önerilmektedir (Donoso et al., 2007). TESA işlemine kıyasla testisin farklı bölgelerinden daha fazla örnek çıkarımını sağlamasına rağmen, seminifer tübül hacminde azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir. TESE'nin tekrarlanmasının, yeterli sperm elde edilmesini sağlamak için daha fazla biyopsi bölgesi gerekliliği ile giderek daha zor olduğu görülmüştür. Bu sorunlar göz önüne alındığında, tekrar prosedürleri arasında en az 6 aylık bir süre önerilmektedir (Tash ve Schlegel, 2001).

Prosedürün kendisi oldukça basittir ve amaç testislerden çok sayıda mini biyopsi örneği almaktır. Ön skrotal deri ve tunika vajinalis üzerinde bir kesi açılır. Daha sonra tunica albuginea'da yatay bir insizyon yapılarak büyük damarlardan kaçınılır. Testis parankimini çıkarmak için keskin bir makas kullanılır ve çıkan doku sperm besleyici ortamına yerleştirilir. Farklı testis bölgelerinden de aynı işlem tekrarlanır. Kesi yerleri dikişle kapatılır (Lopushnyan and Walsh, 2012).

Mikro-TESE ("micro-TESE, m-TESE"): Schlegel and Li (1998) tarafından ilk defa tanımlanan mikrodiseksiyon TESE (mikro-TESE, m-TESE), NOA hastalarında sperm ekstraksiyonu için bir yaklaşım haline gelmiştir. m-TESE uzun öğrenme, mikrocerrahi yöntemlerinde uzamanlık ve uzun ameliyat süresi bakımından konvansiyonel TESE işlemine göre daha zordur. Teknik, spermle tıkanmış seminifer tübüllerin tek tek tanımlanmasına izin vermek için bir cerrahi mikroskobun büyütme yeteneğine dayanır. m-TESE'nin birincil avantajı, sperm varlığı için her iki testisin bir bütün olarak incelenmesi ve örneklenmesidir. Bu nedenle, bu teknik NOA'lı erkeklerin testislerinde en kapsamlı sperm aramasını sunuyor gibi görünmektedir. m-TESE ile çok düşük bir komplikasyon oranı olmasına rağmen, teknik testislerin yaraya tam olarak verilmesini ve çift kabuklu hale getirilmesini gerektirir. m-TESE ile çok düşük bir komplikasyon oranı olmasına rağmen, bu teknik seminifer tübülleri açığa çıkarmak için diğer tekniklere göre daha invazivdir (Schlegel, 2006).

m-TESE'nin piyasaya sürülmesinden bu yana, birkaç rapor sperm geri kazanım oranının arttığını açıklamıştır (Schlegel, 2006). Buna rağmen bu elde edilen verilerde m-TESE ve TESE işlemi görmüş hastalardan oluşan gruplar karşılaştırılmamıştır. Bazı yayınlar sadece Sertoli cell-only sendromu, Klinefelter

sendromu, hipospermatogenez ve küçük testis hacminde iyileşmeler bildirdiğinden, diğer tekniklerle karşılaştırıldığında histopatoloji, m-TESE’de sperm elde edilmesini de etkiliyor gibi göstermektedir (Mulhall et al., 2005; Ramasamy et al., 2005). Başarısız TESE vakalarında bir kurtarma prosedürü olarak başarılı m-TESE sunulmuştur (Tsujimura et al., 2006; Turunc et al., 2010). Bu daha zahmetli prosedür ortalama 147 dakika gibi uzun bir çalışma süresine sahiptir ve en yüksek sperm elde etme şansı ilk iki saattedir. Ancak dört saatten uzun süren m-TESE’nin bile boşuna olmadığı ve hastaların %37’sinde sperm bulunduğu rapor edilmiştir (Ramasamy et al., 2011).

m-TESE işleminde, bir ameliyat mikroskobunun 20x-40x büyütmeli objektifleri kullanılarak testisin ortasına ekvatorial bir kesi yapılır. Büyük damarlara zarar vermemeye çalışılır ve seminifer tübüller açığa çıktıktan sonra mikroskop kullanılarak dolgu ve opak renge sahip tübüler alınır. Bu tübüler besiyerine yerleştirilir, parçalanır ve deneyimli bir embriyoloji veya androloji uzmanı tarafından incelenir (Lopushnyan and Walsh, 2012).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. Verileri Toplanması

Çalışma için kullanılacak veriler, Bahçeci Umut Tüp Bebek Merkezi'nde 01.01.2016 ile 31.12.2019 tarihleri arasında azoospermi tanısı konulmuş ve sonrasında m-TESE işlemi uygulanmış hastalardan elde edilen spermilerin dondurularak daha sonraki bir tarihte çözülmesi sonrasında ICSI tedavisi uygulanması (çalışma grubu) ile aynı tarihler arasında dondurulmuş/çözülmüş ejakülat spermi kullanılarak ICSI tedavisi uygulanan hastaların (kontrol grubu) klinik ve laboratuvar datalarından oluşmaktadır. Bu çalışmada toplamda 999 hasta birey iki grup halinde incelenmiştir. Dondurulmuş/çözülmüş ejakülat spermi ile ICSI işlemi yapılmış hasta grubunda (Grup EJ) 907, ejakülatında sperm olmayan azoospermik hastalardan m-TESE alınmış ve dondurulmuş/çözülmüş sperm ile ICSI işlemi yapılmış hasta grubunda (Grup AZO-TESE) ise 92 birey ile çalışma yürütülmüştür. Hasta verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu tez çalışması, Biruni Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

Hastaların çalışma grubuna dahil edilmesinde bazı dışlama kriterleri uygulanmıştır. Kadın hastalar için yaş aralığı $18 \leq$ hasta yaşı ≤ 40 olacak şekilde sınırlandırıldı. Normal karyotipe sahip hastalar çalışmaya dahil edilirken çeşitli genetik faktörler barındıran, endometriozisi olan, uterin malformasyonları ya da tubal faktörleri bulunan kişiler çalışma dışında bırakılmıştır. Ayrıca vücut kitle indeksleri (VKİ) $18.5 \leq 30.0$ arasında olan tedavi sürecinde uygulanan hormon içerikli ilaçlara yumurtalıkları normal yanıt veren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmadaki erkek hastaların ise yaş aralığının $18 \leq$ hasta yaşı ≤ 50 olmasına ve herhangi bir genetik faktörünün olmamasına dikkat edildi.

3.2. Azoospermi Tanısının Konulması

Hastalardan ayrıntılı anamnezleri ve üreme hikayeleri alınmıştır ve fizik muayene yapılarak azoospermi tanısı konulmasında ön bilgi toplanmıştır. Semen analizi yapmak için hastalardan 15 gün ara ile iki defa semen alınmıştır. Bu semenlerin analizine göre azoospermik tanısı konulmuştur. Ayrıca testis boyutlarını ve ekojenitesini değerlendirmek amacıyla renkli doppler ultrasonografi kullanılmıştır.

3.3. m-TESE işlemi

m-TESE işlemi yapılmadan önce veya yapıldığı gün kadınlardan oosit toplanmıştır. Hastaların m-TESE işlemi öncesi azoospermik olduklarını bir daha kanıtlamak için işlem öncesinde hastalarda semen alınıp analiz edilmiştir. Hastalara genel anestezi altında ameliyathane koşullarında m-TESE işlemi uygulanmıştır. Skrotal katlarına geçmek için işlem sırasında skrotum orta hattına insizyon yapılmıştır. Daha sonra avasküler bölge içerisinde bulunan tunika albugineadan testisin hacmine göre uygun olarak 2-3'cm'lik transvers bir kesi ile giriş yapılmıştır. Bu işlem 8x optik büyütme altında yapılmıştır. Ardında testis parankimini değerlendirmek için 20x optik büyütmeye geçilmiştir. Opak-beyaz renge sahip ve diğerlerine göre dilate ve dolgun olan seminfer tübüller seçilmiştir ve mikrocerrahi penset vasıtasıyla tutulmuştur ve ardından makas ile kesilmiştir. Normal tübül görülmediği durumda daha geniş alanda tarama yapılmıştır. Elde edilen örnekler, içerisinde sperm yıkama tamponu bulunan petri kaplarına konulmuştur. Ameliyathanede hazır bulunan embriyologlara, cerrahi işlem sonucunda çıkarılmış dilate ve dolgun tübülleri içeren dokular verilmiştir.

Embriyologlar toplanan doku örneklerini disseke ederek, tübüller içerisinde bulunan seminal plazmanın dışarıya çıkmasını sağlamışlardır. Bu tübüllerin içerisinde çıkan spermleri analiz etmek için ise 200x ve 400x büyütme mikroskopları kullanılmıştır. m-TESE işlemi toplanan bu dokulardan sperm tespit edildiğinde durdurulmuştur. Fakat sperm bulunmayan dokular olması durumunda aynı cerrahi işlem diğer testise yapılmıştır ve diğer testisten dokular toplanmıştır. Doku toplama işlemleri bittikten sonra testis ve katlarının anatomisine uygun olacak şekilde kapatılarak cerrahi işlemler sonlandırılmıştır. Sperm bulunması halinde sonraki işlemler için dondurulmuş m-TESE materyalleri kullanılmıştır.

3.4. Ovulasyon İndüksiyonu, Yumurta Toplama ve ICSI

ICSI sürecine alınan hastalara GnRH agonist ve antagonist protokolüne uygun olarak tedaviye alınmıştır. Kadın bireylerde tedaviye başlamak için menstrüel döngünün 2. veya 3. günü üriner gonodotropin veya rekombinant FSH kullanılmıştır. Sürecin takibi için gün aşırı vaginal ultrasonografi uygulanmıştır. Hiperstimülasyon riski olan kişiler için ise kan estradiol seviyesi ölçülmüştür. En az üç tane 17 mm ve üstü folikül varlığında son maturasyon için rekombinant hCG enjeksiyonu

uygulanmıştır. Hasta gruplarına göre 34-36 saat sonra hCG enjeksiyonu yapılmış hastalardan yumurta toplama işlemi yapılmıştır. Daha sonra ICSI işlemi m-TESE uygulamasından elde edilen spermiler ile gerçekleştirilmiştir. Fertilizasyon sonucu uygun olgulara sahip embriyolar 3. veya 5. günün sonunda transfer edilmiştir.

3.5. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizi GraphPad QuickCalcs programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Öncelikle, istatistiksel olarak gruplar arasındaki veri dağılımının normal olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen ikili kıyaslamalarda Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren iki grup arasındaki kıyaslamada ise Student t testi kullanılmıştır. Veriler % değeri ile sayısal olarak, medyan (çeyrekler arası aralık) veya ortalama $\pm$ SEM (“Standard error of the mean” ortalamanın standart hatası) olarak ifade edilmiştir. Gruplar/parametreler arasındaki karşılaştırma sonunda elde edilecek $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında 01.01.2016 ile 31.12.2019 tarihleri arasında Bahçeci Umut Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran hastalar çalışmanın amacına göre iki grup ayrıldı. Bu gruplar aşağıdaki gibidir.

1.grup: Dondurulmuş/çözülmüş ejakülat spermi ile ICSI işlemi yapılmış hasta grubu (EJ),

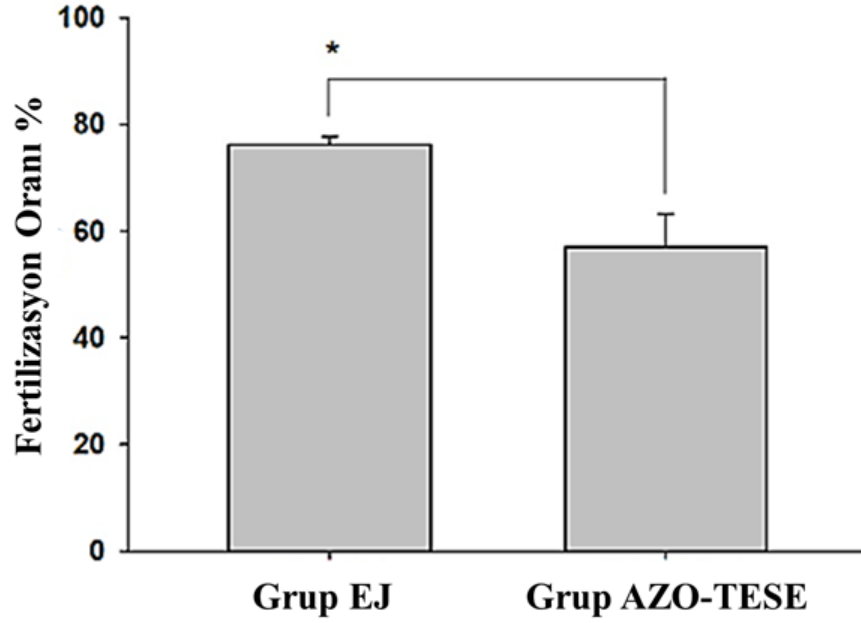
2.grup: Azoospermik hastalardan m-TESE işlemi ile alınmış ve dondurulmuş/çözülmüş sperm ile ICSI işlemi yapılmış hasta grubu (AZO-TESE).

Çalışmada değerlendirilen hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Demografik veriler kıyaslandığında, kadın ve erkek hasta bireylerinin yaşlarında, vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerinde ve oosit (antral folikül) sayısı açısından fark olmadığı ($p>0.05$) ancak gruplar arasında ilaç dozu arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark ($p<0.05$) olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.1: Çalışmada değerlendirilen hastaların demografik özellikleri.

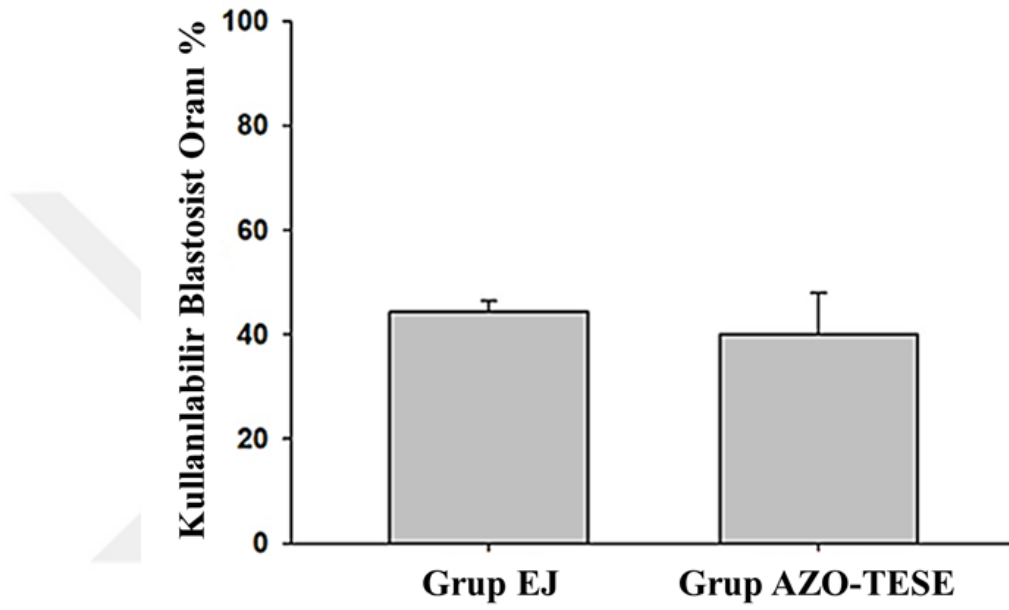
	Grup EJ	Grup AZO-TESE	<i>p</i> Değeri
<i>Kadın Yaşı</i>			
Min-Max (Median)	21-40 (32)	24-40 (32)	0.752
Ortalama ± SEM	32.22±0.14	32.09±0.48	
<i>Erkek Yaşı</i>			
Min-Max (Median)	24-50 (34)	25-47 (25)	0.465
Ortalama ± SEM	34.84±0.15	35.38±0.55	
<i>Vücut Kitle İndeksi (VKİ)</i>			
Min-Max (Median)	18.65-29.76 (23.23)	18.87-29.41 (22.145)	0.559
Ortalama ± SEM	23.39±0.10	23.22±0.45	
<i>İlaç Dozu</i>			
Min-Max (Median)	225-13503 (2456.25)	600-8400 (2737.50)	0.039
Ortalama ± SEM	2742.83±38.14	3079.76±148.55	
<i>Oosit (Antral Folikül) Sayısı</i>			
Min-Max (Median)	4-16 (9)	4-16 (10)	0.672
Ortalama ± SEM	9.65±0.11	9.85±0.36	

Grup EJ ve Grup AZO-TESE için yapılan ICSI işlemi sonrası fertilizasyon oranları incelendi. Verilerin dağılımı normal çıkmadığı için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi yapıldı. Analiz sonucunda fertilize oosit oranı Grup EJ için %80, Grup AZO-TESE için ise %60 olarak belirlendi. Bu iki grup arasında fertilize oosit oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Grup EJ ve Grup AZO-TESE'nin ICSI işlemi sonrası fertilize oosit oranları.

Yapılan çalışma sonucunda, fertilizasyondan sonra Grup EJ ve Grup AZO-TESE için kullanılabilen blastosist oranları incelendi. Verilerin dağılımı normal çıkmadığı için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi yapıldı. Yapılan analiz sonucunda fertilizasyon sonrası kullanılabilen blastosist oranı Grup EJ’de %46 iken Grup AZO-TESE’de %40 olarak hesaplandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi (Şekil 4.2)



Şekil 4.2: Grup EJ ve Grup AZO-TESE’nin kullanılabilir blastosist oranları.

5. SONUÇ, TARTIŞMA, ÖNERİLER

Erkek kısırlığı, dünyadaki doğurganlık sorunlarının yaklaşık %40 ila %50'sine neden olmaktadır ve prevalansı her yıl giderek artmaktadır. Bu doğrultuda, erkek infertilitesinin hem tanısal hem de terapötik yönetimindeki ilerlemelere rağmen bu konuda araştırmalar devam etmektedir (Sun et al. 2019; Huang et al. 2022; Salonia et al. 2022). Erkek infertilite nedenleri, temel olarak obstrüktif (tıkanma) ve nonobstrüktif (yani obstrüktif olmayan) infertilite ve diğer nedenler olarak gruplandırılmaktadır (Krausz and Riera-Escamilla, 2018). Vakaların %40-60'ı semende bulunan anormalliklerdir. Önemli olarak ejakülatta spermin bulunmaması olarak tanımlanan azoospermi vakalarının %40'ı obstrüktif azoospermi (OA), %60'ı ise nonobstrüktif azoospermi (NOA) hastalarından oluşmaktadır (Agarwal et al., 2021; Sharma and Leslie, 2022).

Erkek infertilitesinin tedavisi cerrahi sperm elde sürecini takiben yardımcı üreme tekniklerini içerir. Bu teknikler infertil çiftlerde oosit ve sperm ya da embriyoların işleme süreçlerini kapsar. İnfertilite tedavisinde önemli bir yere sahip olan yardımcı üreme tekniklerinin başında intrauterin inseminasyon (IUI), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ve *in vitro* fertilizasyon (IVF) gelir. Bunlar arasında ICSI invert mikroskop altında oldukça ince özel bir pipet aracılığıyla tek bir sperm hücresinin direkt oosit sitoplazmasına bırakılmasını içeren bir mikroenjeksiyon yöntemidir. Fertilizasyon sonrasında en kaliteli embriyonun seçimini takiben bu embriyonun bir kateter yardımıyla uterusu yerleştirilmesi sürecini kapsar. Özellikle düşük sperm konsantrasyonu olan, ya da sperm motilitesi yetersiz olan hastalar ile ejakülatta spermi olmayan azoospermik hastalar için en çok tercih edilen yöntemdir (Alukal and Lamb, 2008; Huang et al. 2022). Bu tez çalışması kapsamında da yardımcı üreme tekniği olarak ICSI işlemi uygulanmış infertilite çiftlerin fertilizasyon ve blastosist oluşum oranı incelenmiştir. Çalışmada kadınların yaş kriteri 18 ile 40 arasında olarak belirlenmiştir. Çünkü yaş ilerledikçe kadınlarda over rezervleri azalmakta olup daha az oosit oluşumu meydana gelmektedir. Ayrıca artan yaş ile oosit kalitesi de azalmaktadır. Bu durum IVF sikluslarını da olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışma grubuna dahil edilen kadınların, <4 oosit sayısının infertilite tedavisinin başarısını doğrudan etkilemesi

nedeniyle normal over rezervine ($4 \leq 16$ antral folikül) ve normal karyotipe sahip olmalarına da dikkat edilmiştir (Hsu et al., 2016; Moghadam et al., 2022).

Ejakülat spermi ile karşılaştırıldığında testiküler sperm daha düşük sperm DNA fragmentasyon indeksine sahiptir. Bu nedenle de testiküler spermin ICSI işlemlerinde daha yüksek başarı şansı vardır (Esteves et al., 2015; Esteves et al., 2017). Fakat ejakülat ile testiküler spermin doğurganlık sonucunu karşılaştıran çalışmalar son on yıla kadar kısıtlı olsa da son zamanlarda çalışma sayılarında artış görülmektedir. Taze testis ya da ejakülat spermi ile yapılan bir çalışmada ICSI döngüsü sonucunda testiküler sperm grubunda oosit fertilizasyon oranı anlamlı olarak daha düşük olmasına rağmen, embriyo transferi ile siklus sayısı, embriyo kalitesi ve klinik gebelik oranları gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Hourvitz et al. 1998). Bu çalışmanın sonucu, bu tez kapsamında elde edilen sonucu desteklemektedir. Bu tez kapsamında yapılan inceleme sonucunda ejakülat spermi ile fertilizasyon oranının testiküler sperm ile yapılan işleme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek fertilizasyon başarısı sağladığını, ancak iki grubun blastosist oluşturma yetenekleri arasında fark olmadığını ortaya koymuştur. Dikkat çekici olarak, Weissman et al. (2008), düşük embriyo kalitesi ve hareketli ejakülat spermi olan uzun süreli erkek faktörlü kısırlığı yaşayan dört çiftin IVF/ICSI döngülerinde ejakülat sperminin başarısız olduğunu bildirmiştir. Aynı çiftlerde taze testiküler sperm hücreleri kullanıldığında tüm vakaların gebelik ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Bendikson et al. (2008) ejakülat veya taze testiküler sperm hücreleri kullanılarak ICSI işlemine giren kriptozoospermili 16 çiftin doğurganlık sonuçlarını karşılaştırmış ve klinik gebelik oranı testis sperm hücresi kullanılan grubun lehine bir eğilim göstermesine rağmen (%47.4'e karşı %20.8) fertilizasyon oranında anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir. Nekrozoospermi hastalarında yapılan bir çalışmada testiküler sperm ve ejakülat spermlerinin ICSI sonrası oositte fertilizasyon oranının arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen siklus başına gebelik ve implantasyon oranları testiküler sperm grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Negri et al., 2014). Retrospektif bir kohort çalışmasında ise, NOA ve OA olan erkeklerden cerrahi olarak elde edilen spermler ve ejakülat spermi kullanılarak ICSI uygulaması sonrasında klinik sonuçlar karşılaştırılmıştır. Canlı doğum oranında, OA-testiküler sperm ve ejakülat spermi grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmezken NOA grubunun diğer ki gruba göre daha düşük bir orana sahip olduğu bildirilmiştir (Esteves and Agarwal, 2013).

Yüksek sperm DNA fragmentasyon indeksine sahip olan oligozoospermili hastalarda ICSI işleminde testiküler spermin ejakülat spermine göre daha olumlu sonuçlar elde etmede yardımcı olduğu ortaya konulmuştur (Esteves et al., 2015). Benzer diğer bir çalışmada da yine yüksek sperm DNA fragmentasyon indeksine sahip hastalarda gebelik şansını arttırmada ejakülat spermi yerine testiküler sperm kullanımının faydalı olabileceği vurgulanmıştır (Esteves et al., 2017). Son yıllarda bu çalışmaları destekler nitelikte olan çalışmaların sayısında artış görülmektedir. Çalışmaların ortak kanısı, ICSI işlemi için testiküler spermin ejakülat spermine göre daha iyi sonuçlar elde edilmesinde yardımcı olduğudur (Zhang et al., 2019; Alharbi et al., 2020; Yu et al., 2021). Bu çalışma sonuçlarına ters olarak ejakülat spermi yerine bir zorunluluk olmadığı durumlarda testiküler sperm kullanımını önermeyen çalışmalar da literatürde mevcuttur. Azoospermik tanısı konmayan ancak sperm parametreleri de normal olmayan hastalarda ICSI işlemi sonrasında tedavi etkinliğinde testiküler spermi ejakülat spermine göre ön plana çıkaracak kadar yeterince kanıt olmadığı belirtilmektedir. Bu araştırma sonuçları, bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (Abhyankar et al., 2016; Awaga et al., 2018; Gilman et al., 2018). Azoospermik hastalar için ejakülat sperm bulunmaması nedeniyle testiküler sperm elde etme başarısı ICSI'nin başarısında büyük önem taşımaktadır.

Azoospermik olgularda ICSI için gerekli spermatozoanın elde edilmesi amacıyla kullanılan çeşitli ve önemli cerrahi işlemler şunlardır: (1) PESA; “perkütan epididimal sperm aspirasyonu”, (2) MESA; “mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu”, (3) TESA; “testiküler sperm aspirasyonu”, (4) TESE; “testiküler sperm ekstraksiyonu”, (5) m-TESE; “mikrodiseksiyon yöntemi ile TESE, mikro-TESE”. Cerrahi olarak sperm kazanımında başarı yüzdeleri 16 ila 50 arasındadır. Bunlar arasında m-TESE, NOA hastalar için önemli bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. Yöntem diğer cerrahi işlemlere göre daha invazivdir ve süresi daha uzundur; ancak sperm elde etme başarısı en yüksek olan tekniktir. 2014 yılında yapılan bir derlemede TESE ve m-TESE için sperm elde etme başarısı sırasıyla %16.7-45 ve %42.9-63 olduğu rapor edilmiştir (Deruyver et al., 2014). Fakat bu değerler ilerleyen zamanlarda yükseliş göstermiştir. TESE için %25-50, m-TESE için ise %35-77'ye kadar sperm elde etme başarısı artmıştır (Agarwal et al., 2020). Çalışmalar m-TESE'nin NOA'da sperm elde etmek için en uygun yöntem olduğunu, bunun da düşük postoperatif komplikasyon ve minimum doku kaybı ile daha yüksek

spermatozoa elde etme oranları ile sonuçlandığını göstermiştir (Schlegel, 2006; Agarwal et al., 2020; Minhas et al., 2021; Huang et al., 2022). Karaca et al. (2012) yaptıkları çalışmada testis biyopsisinde spermatozoa bulunan ve bulamayan infertil erkeklerde m-TESE işlemi sonrasında sırasıyla %82.6 ve %15.7 hareketli spermatozoanın başarıyla geri kazandığını rapor etmiştir. Aynı çalışmada ICSI döngüsü sonucunda gebelik oranı spermatozoa bulunan grupta %21 iken bulamayan grupta %16.6 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar azoospermik hastalarda m-TESE yönteminin sperm elde etmek için en uygun yöntemlerden biri olduğunu vurgulamaktadır. Bu tez çalışmasında da azoospermi tanısı konulan hastalardan m-TESE işlemiyle elde edilen testiküler spermin dondurulduktan sonra infertilite tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmıştır.

İnfertilite tedavisi sürecinde sperm kriyoprezervasyonu önemli ve koruyucu bir araç olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat yine de insan spermatozoasının dondurularak saklanması bazı klinik sonuçları önemli ölçüde heterojenliğe sahiptir. Bu durum spermin testiküler mi yoksa testis dışı mı elde edildiğine, spermin kriyoprezervasyon koşuluna, saklama anında eklenen koruyucu maddelere ve de elde edilen spermlerin optimizasyonuna bağlı olabilir. Kriyoprezervasyon yapılmış sperm kullanılarak yapılan ICSI işlemlerinde değişken sonuçlar ortaya çıkmıştır (Wald et al., 2006). Gil-Salom et al. (1996) yaptıkları çalışmada ICSI işlemi sonrasında taze testis spermi kullanarak %53, dondurularak saklanan testis sperm ile %55 fertilizasyon oranını elde ettiklerini raporlamışlardır. NOA'lı 18 erkekte ICSI siklusları için testiküler spermin taze mi yoksa dondurulmuş çözülmüş olduktan sonra mı kullanımını kıyaslayan bir çalışmada taze ve dondurularak saklanan sperm için fertilizasyon oranları sırasıyla %47 ve %44 olarak, klinik gebelik oranları ise sırasıyla %26 ve %27 olarak belirtilmiştir (Friedler et al., 1997). Bir başka çalışmada, OA ve NOA'lı erkeklerin dondurularak saklanan testis spermleri ile yapılan ICSI sonucunda fertilizasyon oranı OA'da %58 iken NOA için %60, ICSI siklusu başına klinik gebelik oranları sırasıyla %43 ve %67 olarak rapor edilmiştir (Prins et al., 1999). Ayrıca küçük bir deney grubunda yapılan bir çalışmada taze ve dondurulmuş testis spermleri ile yapılan ICSI döngüsüne göre dondurulmuş spermlerin daha olumlu sonuç verdiği gösterilmiştir (Habermann et al., 2000). Verheyen et al. (2004), NOA'lı hastalarda cerrahi operasyon ile alınan testis spermleriyle hem taze hem de kriyoprezervasyon işlemi yapıldıktan sonra gerçekleştiren IVF/ICSI döngüsü sonunda fertilizasyon, implantasyon ve devam

eden gebelik oranları karşılaştırılmıştır. Taze sikluslarda anlamlı embriyo transfer oranı gözlemler de araştırmacılar sperm kriyoprezervasyonunun testis yetmezliği olan hastalarda tercih edilebilecek bir prosedür olabileceği sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde azoospermili erkeklerin infertilite tedavisinde dondurulmuş-çözülmüş testis spermi kullanımının taze testis spermi ile yapılan ICSI sikluslarından daha iyi klinik fertilizasyon başarısı ve canlı doğum oranları sağladığı rapor edilmiştir (Yurci ve Dokuzeylül Güngör, 2021). Son zamanlarda yapılan bir meta analiz çalışmasında, iyileşme, dölleme, gebelik, düşük ve doğum oranları değerlendirilmiş ve sonucunda dondurularak saklanan spermatozoanın geri kazanım oranının %92 olduğu ve dölleme için kullanımı işlemi sonrasında fertilizasyon, gebelik, düşük ve doğum oranlarının sırasıyla %63, %57, %12 ve %40 olduğu ortaya konulmuştur (Huang et al., 2022). Bu tez çalışması kapsamında da doğrudan ejakülat örneğinden ve m-TESE işlemi sonrası elde edilen ve akabinde dondurularak saklanan sperm örneklerinin fertilizasyon ve blastosist oluşturma oranları incelenmiş ve dondurularak saklanan spermatozoanın etkinliğini koruduğu elde edilen yüksek fertilizasyon başarısıyla görülmüştür. Literatürle de uyumlu olarak dondurularak saklama spermatozoanın bozulmadan saklanmasına olanak vermektedir. Dahası yukarıda da belirtildiği gibi dondurularak saklanan sperm örnekleri taze spermlere göre ICSI işlemi içi daha yüksek başarı göstermektedir. Kriyoprezervasyon işlemi spermatozoanın düzgün ve işlevsel olarak kalmasına olanak sağlayan şekilde saklanmasına olanak tanıyarak cerrahi operasyon tekrarını önleyebilir ve tedavi sürecinde başarı şansını yükseltir. Ancak yine de geleneksel sperm kriyoprezervasyon yöntemleri, testislerden alınan spermatozoaların sayıca az olması ve yeterli hareket kabiliyetine sahip olmaması nedeniyle uygulamada zorluk çıkarabilmektedir. Bu nedenle, günümüzde kullanılan mevcut kriyoprezervasyon saklama tekniklerinin geliştirilmesi ve yeni yaklaşımların oluşturulması tedavi yönetiminde önemli olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sayede daha iyi saklama koşulları ile spermlerin infertilite tedavisinde fertilizasyon başarısında yükselme olacaktır.

Sonuç olarak, bu tez çalışması kapsamında kliniğe başvuran infertil çiftlerden azoospermi tanımlı erkek partnerin m-TESE işlemiyle elde edilen ve dondurulan sperm hücrelerinin (Grup AZO-TESE) aynı/yakın tarihte ve ileri bir tarihte çözülerek gerçekleştirilen ICSI işlemi sonrası embriyo kalitesinin ve klinik performans sonuçları dondurulmuşp çözülmüş ejakülat spermi (Grup EJ) sonuçlarıyla karşılaştırılarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. ICSI prosedüründen sonraki

fertilizasyon oranı Grup EJ'nin Grup AZO-TESE'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Daha düşük bir fertilizasyon oranına rağmen azoospermik hasta grubundaki fertilizasyon başarısı literatürle uyumluydu. Bu durum dondurularak saklanan spermilerin fertilizasyon için uygun bir şekilde korunduğunu göstermiştir. İki grup arasında blastosist oranları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Dikkat çekici olarak blastosist oranı Grup EJ'de %46 iken Grup AZO-TESE'de %40 olarak hesaplanmıştır. Bu durum dondurulmuş-çözünmüş ejakülat spermi veya mikro-TESE (m-TESE) işlemi yapılmış azoospermli hastalardan elde edilen dondurulmuş-çözünmüş spermin fertilizasyon sonrasında blastosist oluşturma oranlarının hemen hemen aynı olduğunu ortaya koymuştur. Azoospermik hastaların infertilite tedavisinde m-TESE ile elde edilen spermilerin dondurularak saklanması ve sonrasında fertilizasyon için kullanımının uygun olduğu yapılan analizler sonucunda görülmüştür.

6. KAYNAKLAR

- Abdullah, L., & Bondagji, N. (2011). Histopathological patterns of testicular biopsy in male infertility: A retrospective study from a tertiary care center in the western part of Saudi Arabia. *Urology annals*, 3(1), 19–23. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.75867>
- Abe, T., & Hutson, J. M. (1994). Calcitonin gene-related peptide injected ectopically alters gubernacular migration in the flutamide-treated rat with cryptorchidism. *Pediatric surgery international*, 9, 551–554.
- Abhyankar, N., Kathrins, M., & Niederberger, C. (2016). Use of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with cryptozoospermia: a meta-analysis. *Fertility and sterility*, 105(6), 1469–1475.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.013>
- Agarwal, A., Baskaran, S., Parekh, N., Cho, C. L., Henkel, R., Vij, S., Arafa, M., Panner Selvam, M. K., & Shah, R. (2021). Male infertility. *Lancet (London, England)*, 397(10271), 319–333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)
- Agarwal, A., Majzoub, A., Parekh, N., & Henkel, R. (2020). A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice. *The world journal of men's health*, 38(3), 308–322. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190068>
- Agarwal, A., Virk, G., Ong, C., & du Plessis, S. S. (2014). Effect of oxidative stress on male reproduction. *The world journal of men's health*, 32(1), 1–17. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2014.32.1.1>
- Akmal, M., Qadri, J. Q., Al-Waili, N. S., Thangal, S., Haq, A., & Saloom, K. Y. (2006). Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C. *Journal of medicinal food*, 9(3), 440–442. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.9.440>
- Albrecht, K. H., & Eicher, E. M. (2001). Evidence that Sry is expressed in pre-Sertoli cells and Sertoli and granulosa cells have a common precursor. *Developmental biology*, 240(1), 92–107. <https://doi.org/10.1006/dbio.2001.0438>
- Alharbi, M., Hamouche, F., Phillips, S., Kadoch, J. I., & Zini, A. (2020). Use of testicular sperm in couples with SCSA-defined high sperm DNA fragmentation and failed intracytoplasmic sperm injection using ejaculated sperm. *Asian journal of andrology*, 22(4), 348–353. https://doi.org/10.4103/aja.aja_99_19
- Allais-Bonnet, A., & Pailhoux, E. (2014). Role of the prion protein family in the gonads. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2, 56. <https://doi.org/10.3389/fcell.2014.00056>
- Alukal, J. P., & Lamb, D. J. (2008). Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)--what are the risks?. *The Urologic clinics of North America*, 35(2), 277–x. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2008.01.004>
- Ammar, T., Sidhu, P. S., & Wilkins, C. J. (2012). Male infertility: the role of imaging in diagnosis and management. *The British journal of radiology*, 85 Spec No 1(Spec Iss 1), S59–S68. <https://doi.org/10.1259/bjr/31818161>

Anguiano, A., Oates, R. D., Amos, J. A., Dean, M., Gerrard, B., Stewart, C., Maher, T. A., White, M. B., & Milunsky, A. (1992). Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA*, 267(13), 1794–1797.

Arıncı, K., Elhan, A., (2020) *Anatomi 1. 7. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri* Ankara.

Assidi M. (2022). Infertility in Men: Advances towards a Comprehensive and Integrative Strategy for Precision Theranostics. *Cells*, 11(10), 1711. <https://doi.org/10.3390/cells11101711>

Awaga, H. A., Bosdou, J. K., Goulis, D. G., Chatzimeletiou, K., Salem, M., Roshdy, S., Grimbizis, G., Tarlatzis, B. C., & Kolibianakis, E. M. (2018). Testicular versus ejaculated spermatozoa for ICSI in patients without azoospermia: A systematic review. *Reproductive biomedicine online*, 37(5), 573–580. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.08.017>

Azenabor, A., Ekun, A. O., & Akinloye, O. (2015). Impact of Inflammation on Male Reproductive Tract. *Journal of reproduction & infertility*, 16(3), 123–129.

Badar, A., Khilwani, B., Lohiya, N. K., Ansari, A. S., (2022) Etiology of male infertility: a review, *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 11(8): 2320-2328. <https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20221963>

Barlier, A., & Jaquet, P. (2006). Quinagolide--a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *European journal of endocrinology*, 154(2), 187–195. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02075>

Barrett, E.K., BSM, Boitano, S., (2015) *Tıbbi Fizyolojisi. Çeviri: H. G. 24 Baskı. Nobel Tıp Kitabevi*, 752.

Baykal B (Çev.) (2014) Ross, H. M., Pawlina, J. L. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. 6. Basım, sPalme Yayıncılık, Ankara. p 790-791,*

Belker, A. M., Sherins, R. J., Dennison-Lagos, L., Thorsell, L. P., & Schulman, J. D. (1998). Percutaneous testicular sperm aspiration: a convenient and effective office procedure to retrieve sperm for in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *The Journal of urology*, 160(6 Pt 1), 2058–2062.

Bendikson, K. A., Neri, Q. V., Takeuchi, T., Toschi, M., Schlegel, P. N., Rosenwaks, Z., & Palermo, G. D. (2008). The outcome of intracytoplasmic sperm injection using occasional spermatozoa in the ejaculate of men with spermatogenic failure. *The Journal of urology*, 180(3), 1060-1064.

Berger, G. K., Smith-Harrison, L. I., & Sandlow, J. I. (2019). Sperm agglutination: Prevalence and contributory factors. *Andrologia*, 51(5), e13254.

Bergmann, M., Kliesch S. (2010), Testicular biopsy and histology. *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*, In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, (eds.) 3rd ed. Berlin/Heidelberg: Springer, p. 155–67.

Bergmann, M., Nashan, D., & Nieschlag, E. (1989). Pattern of compartmentation in human seminiferous tubules showing dislocation of spermatogonia. *Cell and tissue research*, 256(1), 183–190. <https://doi.org/10.1007/BF00224733>

- Bhasin S., (2007). Approach to the infertile man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(6), 1995–2004. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0634>
- Binsaleh, S., Lo, K. C. (2007) Varicocelelectomy: microsurgical inguinal varicocelelectomy is the treatment of choice. *Can Urol Assoc J* 1(3):277–278
- Breucker, H., Schäfer, E., & Holstein, A. F. (1985). Morphogenesis and fate of the residual body in human spermiogenesis. *Cell and tissue research*, 240(2), 303–309. <https://doi.org/10.1007/BF00222339>
- Buffat, C., Patrat, C., Merlet, F., Guibert, J., Epelboin, S., Thiounn, N., Vieillefond, A., Adda-Lievin, A., Lebon, C., & Jouannet, P. (2006). ICSI outcomes in obstructive azoospermia: influence of the origin of surgically retrieved spermatozoa and the cause of obstruction. *Human reproduction (Oxford, England)*, 21(4), 1018–1024. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei418>
- Chan, P. (2012) Management options of varicoceles. *Indian Journal of Urology* 27:65–73
- Chauhan, N. S., Sharma, V., Dixit, V. K., & Thakur, M. (2014). A review on plants used for improvement of sexual performance and virility. *BioMed research international*, 2014, 868062. <https://doi.org/10.1155/2014/868062>
- Cheng, C. K., & Leung, P. C. (2005). Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I, GnRH-II, and their receptors in humans. *Endocrine reviews*, 26(2), 283–306. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0039>
- Cho, K. S., & Seo, J. T. (2014). Effect of varicocelelectomy on male infertility. *Korean journal of urology*, 55(11), 703–709. <https://doi.org/10.4111/kju.2014.55.11.703>
- Choi, J. M., Chung, P., Veeck, L., Mielnik, A., Palermo, G. D., & Schlegel, P. N. (2004). AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility*, 81(2), 337–341.
- Clermont Y. (1963). The cycle of the seminiferous epithelium in man. *The American journal of anatomy*, 112, 35–51. <https://doi.org/10.1002/aja.1001120103>
- Colagar, A. H., & Marzony, E. T. (2009). Ascorbic Acid in human seminal plasma: determination and its relationship to sperm quality. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 45(2), 144–149. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.08-251>
- Comercio, E. A., Monachesi, N. E., Loza, M. E., Gambarotta, M., & Wanke, M. M. (2013). Hypo-osmotic test in cat spermatozoa. *Andrologia*, 45(5), 310–314. <https://doi.org/10.1111/and.12007>
- Comhaire, F. H., Christophe, A. B., Zalata, A. A., Dhooge, W. S., Mahmoud, A. M. A., & Depuydt, C. E. (2000). The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 63(3), 159–165.
- Costanzo, P. R., Suárez, S. M., Scaglia, H. E., Zylbersztejn, C., Litwak, L. E., & Knoblovits, P. (2014). Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus. *Andrology*, 2(1), 117–124.

- Craft, I., Tsirigotis, M., Bennett, V., Taranissi, M., Khalifa, Y., Hogewind, G., & Nicholson, N. (1995). Percutaneous epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection in the management of infertility due to obstructive azoospermia. *Fertility and sterility*, 63(5), 1038–1042. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57544-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57544-x)
- Craig, J. R., Jenkins, T. G., Carrell, D. T., & Hotaling, J. M. (2017). Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertility and sterility*, 107(4), 848–859. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.115>
- Dabaja, A. A., & Schlegel, P. N. (2014). Medical treatment of male infertility. *Translational andrology and urology*, 3(1), 9–16. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.01.06>
- Dam, A. H., Feenstra, I., Westphal, J. R., Ramos, L., van Golde, R. J., & Kremer, J. A. (2007). Globozoospermia revisited. *Human reproduction update*, 13(1), 63–75. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml047>
- De Rosa, M., Zarrilli, S., Di Sarno, A., Milano, N., Gaccione, M., Boggia, B., Lombardi, G., & Colao, A. (2003). Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*, 20(1-2), 75–82. <https://doi.org/10.1385/ENDO:20:1-2:75>
- Demir, R. (Çev.) (2006) Üreme Sistemi. Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş. Kierszenbaum, A. L. Ankara, Palme Yayıncılık, 2006; 531-544.
- Demir, R., (Çev.) (2006), Üreme Sistemi. Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş. Abraham, L., Kierszenbaum. E., Ankara, Palme Yayıncılık; 531-544.
- Deruyver, Y., Vanderschueren, D., & Van der Aa, F. (2014). Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology*, 2(1), 20–24. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00148.x>
- Dissanayake, D., Wijesinghe, P. S., Ratnasooriya, W. D., & Wimalasena, S. (2009). Effects of zinc supplementation on sexual behavior of male rats. *Journal of human reproductive sciences*, 2(2), 57–61. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.57223>
- Dohle, G. R., Diemer, T., Kopa, Z., Krausz, C., Giwercman, A., Jungwirth, A., & European Association of Urology Working Group on Male Infertility (2012). European Association of Urology guidelines on vasectomy. *European urology*, 61(1), 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.001>
- Donoso, P., Tournaye, H., & Devroey, P. (2007). Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Human reproduction update*, 13(6), 539–549. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm029>
- Durairajanayagam, D., Agarwal, A., & Ong, C. (2015). Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reproductive biomedicine online*, 30(1), 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.018>
- Dutta, S., Joshi, K. R., Sengupta, P., & Bhattacharya, K. (2013). Unilateral and bilateral cryptorchidism and its effect on the testicular morphology, histology, accessory sex organs, and sperm count in laboratory mice. *Journal of human reproductive sciences*, 6(2), 106.

- Ehmcke, J., Wistuba, J., & Schlatt, S. (2006). Spermatogonial stem cells: questions, models and perspectives. *Human reproduction update*, 12(3), 275–282. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmk001>
- Elzanaty, S., & Dohle, G. (2013). Advances in male reproductive surgery: robotic-assisted vasovasostomy. *Current urology*, 6(3), 113–117. <https://doi.org/10.1159/000343523>
- Esteves, S. C., & Agarwal, A. (2013). Reproductive outcomes, including neonatal data, following sperm injection in men with obstructive and nonobstructive azoospermia: case series and systematic review. *Clinics*, 68, 141-149.
- Esteves, S. C., Roque, M., Bradley, C. K., & Garrido, N. (2017). Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 108(3), 456–467.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.018>
- Esteves, S. C., Sánchez-Martín, F., Sánchez-Martín, P., Schneider, D. T., & Gosálvez, J. (2015). Comparison of reproductive outcome in oligozoospermic men with high sperm DNA fragmentation undergoing intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm. *Fertility and sterility*, 104(6), 1398–1405. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.028>
- Fallahi, S., Rostami, A., Shiadeh, M. N., Behniafar, H., & Paktinat, S. (2018). An updated literature review on maternal-fetal and reproductive disorders of *Toxoplasma gondii* infection. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 47(3), 133-140.
- Fanaei, H., Khayat, S., Halvaei, I., Ramezani, V., Azizi, Y., Kasaeian, A., Mardaneh, J., Parvizi, M. R., & Akrami, M. (2014). Effects of ascorbic acid on sperm motility, viability, acrosome reaction and DNA integrity in teratozoospermic samples. *Iranian journal of reproductive medicine*, 12(2), 103–110.
- Fawzy, F., Hussein, A., Eid, M. M., El Kashash, A. M., & Salem, H. K. (2015). Cryptorchidism and Fertility. *Clinical medicine insights. Reproductive health*, 9, 39–43. <https://doi.org/10.4137/CMRH.S25056>
- Fijak, M., Bhushan, S., & Meinhardt, A. (2011). Immunoprivileged sites: the testis. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 677, 459–470. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-869-0_29
- Fretz, P. C., & Sandlow, J. I. (2002). Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *The Urologic clinics of North America*, 29(4), 921–937. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(02\)00075-7](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(02)00075-7)
- Friedler, S., Raziel, A., Soffer, Y., Strassburger, D., Komarovsky, D., & Ron-el, R. (1997). Intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia--a comparative study. *Fertility and sterility*, 68(5), 892–897. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00358-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00358-0)
- GBD 2017 Population and Fertility Collaborators (2018). Population and fertility by age and sex for 195 countries and territories, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* (London, England), 392(10159), 1995–2051. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32278-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32278-5)

- Ghafarizadeh, A. A., Malmir, M., Naderi Noreini, S., Faraji, T., & Ebrahimi, Z. (2021). The effect of vitamin E on sperm motility and viability in asthenoteratozoospermic men: In vitro study. *Andrologia*, 53(1), e13891. <https://doi.org/10.1111/and.13891>
- Ghuman, N., & Ramalingam, M. (2018). Male infertility. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 28(1), 7-14.
- Gilman, A. R., Younes, G., Tannus, S., Son, W. Y., Chan, P., & Buckett, W. (2018). Does using testicular sperm retrieval rather than ejaculated spermatozoa improve reproductive outcomes in couples with previous ART failure and poor ovarian response? A case-controlled study. *Andrology*, 6(1), 142–145. <https://doi.org/10.1111/andr.12447>
- Gores, P. F., Hayes, D. H., Copeland, M. J., Korbitt, G. S., Halberstadt, C., Kirkpatrick, S. A., & Rajotte, R. V. (2003). Long-term survival of intratesticular porcine islets in nonimmunosuppressed beagles. *Transplantation*, 75(5), 613–618. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000052376.89400.8D>
- Greco, E., Iacobelli, M., Rienzi, L., Ubaldi, F., Ferrero, S., & Tesarik, J. A. N. (2005). Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *Journal of andrology*, 26(3), 349-353.
- Gropp, A., & Ohno, S. (1966). The presence of a common embryonic blastema for ovarian and testicular parenchymal (follicular, interstitial and tubular) cells in cattle *Bos taurus*. *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie* (Vienna, Austria: 1948), 74(4), 505–528. <https://doi.org/10.1007/BF00496841>
- Gubbay, J., Collignon, J., Koopman, P., Capel, B., Economou, A., Münsterberg, A., Vivian, N., Goodfellow, P., & Lovell-Badge, R. (1990). A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. *Nature*, 346(6281), 245–250. <https://doi.org/10.1038/346245a0>
- Güney, A. I., Javadova, D., Kirac, D., Ulucan, K., Koc, G., Ergeç, D., Tavukcu, H., & Tarcın, T. (2012). Detection of Y chromosome microdeletions and mitochondrial DNA mutations in male infertility patients. *Genetics and molecular research: GMR*, 11(2), 1039–1048. <https://doi.org/10.4238/2012.April.27.2>
- Habermann, H., Seo, R., Cieslak, J., Niederberger, C., Prins, G. S., & Ross, L. (2000). In vitro fertilization outcomes after intracytoplasmic sperm injection with fresh or frozen-thawed testicular spermatozoa. *Fertility and sterility*, 73(5), 955–960. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00416-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00416-7)
- Hackett, G., Kirby, M., Edwards, D., Jones, T. H., Wylie, K., Ossei-Gerning, N., David, J., & Muneer, A. (2017). British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. *The journal of sexual medicine*, 14(12), 1504–1523. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.10.067>
- Hall JE, and Arthur C. Guyton. (2011) *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 10th ed. Philadelphia: PA: Saunders Elsevier;
- Hamada, A. J., Esteves, S. C., & Agarwal, A. (2013). A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 68 Suppl 1(Suppl 1), 39–60. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(sup01\)06](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(sup01)06)

- Hamada, A. J., Montgomery, B., & Agarwal, A. (2012). Male infertility: a critical review of pharmacologic management. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 13(17), 2511–2531. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.740011>
- Harris, I. D., Fronczak, C., Roth, L., & Meacham, R. B. (2011). Fertility and the aging male. *Reviews in urology*, 13(4), e184–e190.
- Harris, I. D., Styer, A. K., & Petrozza, J. C. (2009). Ultrasonographer experience does not impact outcomes following ultrasound-guided embryo transfer. *Fertility and sterility*, 92(3), 918–922. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1743>
- Hayes, F. J., & Crowley, W. F., Jr (1998). Gonadotropin pulsations across development. *Hormone research*, 49(3-4), 163–168. <https://doi.org/10.1159/000023165>
- Hendry W. F. (2000). Testicular, epididymal and vasal injuries. *BJU international*, 86(3), 344–348. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00105.x>
- Hermo, L., Schellenberg, M., Liu, L. Y., Dayanandan, B., Zhang, T., Mandato, C. A., & Smith, C. E. (2008). Membrane domain specificity in the spatial distribution of aquaporins 5, 7, 9, and 11 in efferent ducts and epididymis of rats. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*, 56(12), 1121–1135. <https://doi.org/10.1369/jhc.2008.951947>
- Herrel, L., & Hsiao, W. (2013). Microsurgical vasovasostomy. *Asian journal of andrology*, 15(1), 44–48. <https://doi.org/10.1038/aja.2012.79>
- Homan, G. F., Davies, M., & Norman, R. (2007). The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Human reproduction update*, 13(3), 209–223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml056>
- Houda, A., Nyaz, S., Mohamed Sobhy, B., Hussein Bosilah, A., Romeo, M., Peter Michael, J., & Mohamad Eid, H. (2022). Seminiferous Tubules and Spermatogenesis. *Male Reproductive Anatomy*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.98917>
- Hourvitz, A., Shulman, A., Madjar, I., Levron, J., Levran, D., Mashlach, S., & Dor, J. (1998). In vitro fertilization treatment for severe male factor: a comparative study of intracytoplasmic sperm injection with testicular sperm extraction and with spermatozoa from ejaculate. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 15(6), 386–389. <https://doi.org/10.1023/a:1022537117578>
- Hsu, M. I., Wang, C. W., Chen, C. H., & Tzeng, C. R. (2016). Impact of the number of retrieved oocytes on pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 55(6), 821–825. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.05.009>
- Huang, C., Gan, R. X., Hu, J. L., Liu, F., Hong, Y., Zhu, W. B., & Li, Z. (2022). Clinical benefit for cryopreservation of single human spermatozoa for ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*, 10(1), 82–91. <https://doi.org/10.1111/andr.13091>
- Inci K., Gunay, L. M. (2013) The role of varicocele treatment in the management of non-obstructive azoospermia. *Clinics* 68(S1):89–98

Inhorn, M. C., & Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human reproduction update*, 21(4), 411-426.

Isaac, J. R., Skinner, S., Elliot, R., Salto-Tellez, M., Garkavenko, O., Khoo, A., Lee, K. O., Calne, R., & Wang, D. Z. (2005). Transplantation of neonatal porcine islets and sertoli cells into nonimmunosuppressed nonhuman primates. *Transplantation proceedings*, 37(1), 487-488. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.11.062>

Ivell R. (2007). Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 5, 15. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-5-15>

İşoğlu-Alkaç, Ü., Ermutlu, M. N., Yılmaz, M. (Çev.) (2013) Robin R. P. TEW. Lippincott Fizyoloji. Çeviri: 1 Baskı. Nobel Tip Kitabevi.

Jain, A. K. C., & Viswanath, S. (2014). Torsion of the testis after hydrocelectomy: an unexpected complication. *OA Case Reports*, 3(1), 10.

Jarow, J. P., & Zirkin, B. R. (2005). The androgen microenvironment of the human testis and hormonal control of spermatogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1061, 208-220. <https://doi.org/10.1196/annals.1336.023>

Jee, S. H., & Hong, Y. K. (2010). One-layer vasovasostomy: microsurgical versus loupe-assisted. *Fertility and sterility*, 94(6), 2308-2311. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.013>

Jequier A. M. (2010). Semen analysis: a new manual and its application to the understanding of semen and its pathology. *Asian journal of andrology*, 12(1), 11-13. <https://doi.org/10.1038/aja.2009.12>

Johnson, L., Chaturvedi, P. K., & Williams, J. D. (1992). Missing generations of spermatocytes and spermatids in seminiferous epithelium contribute to low efficiency of spermatogenesis in humans. *Biology of reproduction*, 47(6), 1091-1098. <https://doi.org/10.1095/biolreprod47.6.1091>

Jung, J. H., & Seo, J. T. (2014). Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: Promise or panacea?. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 41(3), 108-114. <https://doi.org/10.5653/cerm.2014.41.3.108>

Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., Diemer, T., Kopa, Z., Dohle, G., Krausz, C., & European Association of Urology Working Group on Male Infertility (2012). European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *European urology*, 62(2), 324-332. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.048>

Kang, P. M., Seo, W. I., Yoon, J. H., Kim, T. S., & Chung, J. I. (2016). Transutricular seminal vesiculoscopy in the management of symptomatic midline cyst of the prostate. *World journal of urology*, 34(7), 985-992. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1689-y>

Kantartzi, P. D., Goulis, C.hD., Goulis, G. D., & Papadimas, I. (2007). Male infertility and varicocele: myths and reality. *Hippokratia*, 11(3), 99-104.

Kanter, M., Aktas, C., & Erboga, M. (2013). Heat stress decreases testicular germ cell proliferation and increases apoptosis in short term: an immunohistochemical and

ultrastructural study. *Toxicology and industrial health*, 29(2), 99–113. <https://doi.org/10.1177/0748233711425082>

Karacan, M., Alwaeely, F. A., Ulug, M., Arvas, A., Erkan, S., & Camlibel, T. (2012). The success of repeated microdissection sperm retrieval (M-TESE) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) following a conventional testicular biopsy in men with nonobstructive azoospermia. *Fertility and Sterility*, 98(3), S144.

Kaur, R. P., Gupta, V., Christopher, A. F., & Bansal, P. (2015). Potential pathways of pesticide action on erectile function—a contributory factor in male infertility. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 4(4), 322–330.

Khorram, O., Patrizio, P., Wang, C., Swerdloff, R. (2001). Reproductive Technologies for Male Infertility. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(6), 2373–2379. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7571>

Kliesch, S. (2014). Diagnosis of male infertility: diagnostic work-up of the infertile man. *European Urology Supplements*, 13(4), 73–82.

Kotan, L. D., Hutchins, B. I., Ozkan, Y., Demirel, F., Stoner, H., Cheng, P. J., Esen, I., Gurbuz, F., Bicakci, Y. K., Mengen, E., Yuksel, B., Wray, S., & Topaloglu, A. K. (2014). Mutations in FEZF1 cause Kallmann syndrome. *American journal of human genetics*, 95(3), 326–331. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.08.0061>.

Krausz, C., & Riera-Escamilla, A. (2018). Genetics of male infertility. *Nature reviews. Urology*, 15(6), 369–384. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>

Kruger, T. F., Acosta, A. A., Simmons, K. F., Swanson, R. J., Matta, J. F., & Oehninger, S. (1988). Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 49(1), 112–117. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)59660-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)59660-5)

Kukadia, A. N., Ercole, C. J., Gleich, P., Hensleigh, H., & Pryor, J. L. (1996). Testicular trauma: potential impact on reproductive function. *The Journal of urology*, 156(5), 1643–1646. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)65472-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)65472-7)

Kumar, R. (2013) Medical management of non-obstructive azoospermia. *Clinics* 68(S1):75–79

Kumar, R., Mukherjee, S., & Gupta, N. P. (2010). Intussusception vasoepididymostomy with longitudinal suture placement for idiopathic obstructive azoospermia. *The Journal of urology*, 183(4), 1489–1492. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.027>

Kumar, S., Zaidi, S. S., Gautam, A. K., Dave, L. M., & Saiyed, H. N. (2003). Semen quality and reproductive hormones among welders -A preliminary study. *Environmental health and preventive medicine*, 8(2), 64–67. <https://doi.org/10.1007/BF02897929>

Künzle, R., Mueller, M. D., Hänggi, W., Birkhäuser, M. H., Drescher, H., & Bersinger, N. A. (2003). Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertility and sterility*, 79(2), 287–291. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04664-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04664-2)

Lafuente, R., González-Comadrán, M., Solà, I., López, G., Brassesco, M., Carreras, R., & Checa, M. A. (2013). Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis.

Journal of assisted reproduction and genetics, 30(9), 1147–1156. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0047-5>

Larney, C., Bailey, T. L., & Koopman, P. (2014). Switching on sex: transcriptional regulation of the testis-determining gene *Sry*. *Development* (Cambridge, England), 141(11), 2195–2205. <https://doi.org/10.1242/dev.107052>

Ledbetter, D. J., Johnson, P. R. V. (2017) *Endocrine surgery in children*, Springer, Berlin;1–462

Levine, H., Jørgensen, N., Martino-Andrade, A., Mendiola, J., Weksler-Derri, D., Mindlis, I., Pinotti, R., & Swan, S. H. (2017). Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human reproduction update*, 23(6), 646–659. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx022>

Lewis, S. E., Sterling, E. S., Young, I. S., & Thompson, W. (1997). Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertility and sterility*, 67(1), 142–147. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81871-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81871-7)

Liu, P. Y., & Handelsman, D. J. (2003). The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Human reproduction update*, 9(1), 9–23. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg002>

Lopushnyan, N. A., & Walsh, T. J. (2012). Surgical techniques for the management of male infertility. *Asian journal of andrology*, 14(1), 94–102. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.62>

Lotti, F., & Maggi, M. (2018). Sexual dysfunction and male infertility. *Nature reviews. Urology*, 15(5), 287–307. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.20>

Luetjens, C. M., Weinbauer, G. F., & Wistuba, J. (2005). Primate spermatogenesis: new insights into comparative testicular organisation, spermatogenic efficiency and endocrine control. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 80(3), 475–488. <https://doi.org/10.1017/s1464793105006755>

Madbouly, K., Al-Hooti, Q., Albkri, A., Ragheb, S., Alghamdi, K., & Al-Jasser, A. (2012). Clinical, endocrinological and histopathological patterns of infertile Saudi men subjected to testicular biopsy: A retrospective study from a single center. *Urology annals*, 4(3), 166–171. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.102666>

Makker, K., Agarwal, A., & Sharma, R. (2009). Oxidative stress & male infertility. *Indian Journal of Medical Research*, 129(4), 357-367.

Marieb, E. N., Wilhem, P. B., Mallat, J. B. (2010) *Human Anatomy*. İçinde: 6 Baskı. Benjamin Cummings, 880.

Martini, F. H. Timmons, M. J., Tallitsch R.B. (2014) *Human Anatomy*. İçinde: 8 Baskı. Pearson, 896.

McDougal, W. S., Wein, A. J., Kavoussi, L. R., Partin, A. W., & Peters, C. A. (2015). *Campbell-Walsh urology 11th Edition review e-book*. Elsevier Health Sciences.

Mescher, A.L. (2013) *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 13 Baskı. McGraw-Hill Education / Medical, 480.

- Minhas, S., Bettocchi, C., Boeri, L., Capogrosso, P., Carvalho, J., Cilesiz, N. C., Cocci, A., Corona, G., Dimitropoulos, K., Gül, M., Hatzichristodoulou, G., Jones, T. H., Kadioglu, A., Martínez Salamanca, J. I., Milenkovic, U., Modgil, V., Russo, G. I., Serefoglu, E. C., Tharakan, T., Verze, P., ... EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health (2021). European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *European urology*, 80(5), 603–620. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>
- Moghadam, A. R. E., Moghadam, M. T., Hemadi, M., & Saki, G. (2022). Oocyte quality and aging. *JBRA assisted reproduction*, 26(1), 105–122. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210026>
- Moller, H., & Skakkebaek, N. E. (1999). Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 318(7183), 559–562. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7183.559>
- Moslemi, M. K., & Tavanbakhsh, S. (2011). Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. *International journal of general medicine*, 4, 99–104. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S16275>
- Mulhall, J. P., Gabram, S. G., & Jacobs, L. M. (1995). Emergency management of blunt testicular trauma. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 2(7), 639–643. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1995.tb03604.x>
- Mulhall, J. P., Ghaly, S. W., Aviv, N., & Ahmed, A. (2005). The utility of optical loupe magnification for testis sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Journal of andrology*, 26(2), 178–181. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2005.tb01083.x>
- Müftüoğlu, S., Kaymaz, F., Atilla, P. (Çev.) (2009), *Netter Temel Histoloji* William, K. O., Patrick, C. N., Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri
- Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG (1997) Varicocele. In: Lipshultz LI, Howards SS (eds) *Infertility in the male*. St Louis, Mosby, pp 336–368
- Naz, M., & Kamal, M. (2017). Classification, causes, diagnosis and treatment of male infertility: a review. *Oriental pharmacy and experimental medicine*, 17, 89-109. <https://doi.org/10.1007/s13596-017-0269-7>
- Negri, L., Patrizio, P., Albani, E., Morengi, E., Benaglia, R., Desgro, M., & Levi Setti, P. E. (2014). ICSI outcome is significantly better with testicular spermatozoa in patients with necrozoospermia: a retrospective study. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 30(1), 48–52. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.848427>
- Ngan, E. S., Cheng, P. K., Leung, P. C., & Chow, B. K. (1999). Steroidogenic factor-1 interacts with a gonadotrope-specific element within the first exon of the human gonadotropin-releasing hormone receptor gene to mediate gonadotrope-specific expression. *Endocrinology*, 140(6), 2452–2462. <https://doi.org/10.1210/endo.140.6.6759>
- Ni, K., Spiess, A. N., Schuppe, H. C., & Steger, K. (2016). The impact of sperm protamine deficiency and sperm DNA damage on human male fertility: a systematic

review and meta-analysis. *Andrology*, 4(5), 789–799.
<https://doi.org/10.1111/andr.12216>

Nieschlag E, Weinbauer GF, Cooper TG, Wittkowski W, Cantz T (2008) Reproduktion. In: Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R (eds.) *Physiologie* 5. Aufl age, Urban & Fischer, München pp 652–677

Park, Y. S., Lee, S. H., Song, S. J., Jun, J. H., Koong, M. K., & Seo, J. T. (2003). Influence of motility on the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with fresh vs. frozen testicular sperm from men with obstructive azoospermia. *Fertility and sterility*, 80(3), 526–530. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00798-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00798-2)

Partin, A. W., Dmochowski, R. R., Kavoussi, L. R. (2020) *Campbell-Walsh-Wein Urology*. Twelfth Ed. Elsevier. 6334–6346

Pasqualotto, F. F., Rossi-Ferragut, L. M., Rocha, C. C., Iaconelli, A., Jr, & Borges, E., Jr (2002). Outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic injection of epididymal and testicular sperm obtained from patients with obstructive and nonobstructive azoospermia. *The Journal of urology*, 167(4), 1753–1756.

Patil, P. S., Humbarwadi, R. S., Patil, A. D., & Gune, A. R. (2013). Immature germ cells in semen - correlation with total sperm count and sperm motility. *Journal of cytology*, 30(3), 185–189. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.117682>

Ping, P., Gu, B. H., Li, P., Huang, Y. R., & Li, Z. (2014). Fertility outcome of patients with testicular tumor: before and after treatment. *Asian journal of andrology*, 16(1), 107–111. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122194>

Pizent, A., Tariba, B., & Živković, T. (2012). Reproductive toxicity of metals in men. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 63 Suppl 1, 35–46. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-63-2012-2151>

Potts, J. M., Pasqualotto, F. F., Nelson, D., Thomas, A. J., Jr, & Agarwal, A. (1999). Patient characteristics associated with vasectomy reversal. *The Journal of urology*, 161(6), 1835–1839.

Prins, G. S., Dolgina, R., Studney, P., Kaplan, B., Ross, L., & Niederberger, C. (1999). Quality of cryopreserved testicular sperm in patients with obstructive and nonobstructive azoospermia. *The Journal of urology*, 161(5), 1504–1508.

Pylyp, L. Y., Spinenko, L. O., Verhoglyad, N. V., & Zukin, V. D. (2013). Chromosomal abnormalities in patients with oligozoospermia and non-obstructive azoospermia. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 30, 729–732.

Ramasamy, R., Fisher, E. S., Ricci, J. A., Leung, R. A., & Schlegel, P. N. (2011). Duration of microdissection testicular sperm extraction procedures: relationship to sperm retrieval success. *The Journal of urology*, 185(4), 1394–1397. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.11.074>

Ramasamy, R., Yagan, N., & Schlegel, P. N. (2005). Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology*, 65(6), 1190–1194. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.12.059>

- Rastrelli, G., Lotti, F., Reisman, Y., Sforza, A., Maggi, M., & Corona, G. (2019). Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 14(5), 321-334.
- Raven, G., de Jong, F. H., Kaufman, J. M., & de Ronde, W. (2006). In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(9), 3324–3328. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0462>
- Rives N. (2014). Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis, patient approach and genetic counseling. *Annales d'endocrinologie*, 75(2), 112–114. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.04.001>
- Roberts, M., & Jarvi, K. (2009). Steps in the investigation and management of low semen volume in the infertile man. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*, 3(6), 479–485. <https://doi.org/10.5489/cuaj.1180>
- Rolland, A. D., Jégou, B. and Pineau, C. (2008). Testicular development and spermatogenesis: Harvesting the postgenomics bounty. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 636, 16–41. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09597-4_2.
- Ross, M. H. (2003) *Histology a Text and Atlas with Cell and Molecular Biology*, Fourth Edition, Lippincott Williams&Wilkins.
- Ross, M. H., Kaye, G. I. and Pawlina, W., (2011) *Histology A Text and Atlas*, Lippincott Williams &Wilkins, 4. Edition, Philadelphia
- Rowe, P. J., Comhaire, F. H., Hargreave, T. B., Mahmoud, A. M. A. & World Health Organization. (2000). *WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male*, Cambridge University Press, Cambridge, UK
- Russell, L. D., Griswold, M. D. (1993) *The Sertoli cell*. Clearwater: Cache Press
- Sabarre, K. A., Khan, Z., Whitten, A. N., Remes, O., & Phillips, K. P. (2013). A qualitative study of Ottawa university students' awareness, knowledge and perceptions of infertility, infertility risk factors and assisted reproductive technologies (ART). *Reproductive health*, 10, 41. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-41>
- Sadler, T. W. (2019). *Langman's medical embryology*, 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Salonia, A., Bettocchi, C., Carvalho, J. (2022) *EAU guidelines on sexual and reproductive health* European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands,
- Salonia, A., Bettocchi, C., Boeri, L., Capogrosso, P., Carvalho, J., Cilesiz, N. C., Cocci, A., Corona, G., Dimitropoulos, K., Gül, M., Hatzichristodoulou, G., Jones, T. H., Kadioglu, A., Martínez Salamanca, J. I., Milenkovic, U., Modgil, V., Russo, G. I., Serefoglu, E. C., Tharakan, T., Verze, P., ... EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health (2021). *European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction*. *European urology*, 80(3), 333–357. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.06.007>

- Sandella, B., Hartmann, B., Berkson, D., & Hong, E. (2012). Testicular conditions in athletes: torsion, tumors, and epididymitis. *Current sports medicine reports*, 11(2), 92–95. <https://doi.org/10.1249/JSR.0b013e31824c8886>
- Schlegel, P. N. (2006). Male infertility: evaluation and sperm retrieval. *Clinical obstetrics and gynecology*, 49(1), 55–72. <https://doi.org/10.1097/01.grf.0000197267.02541.ae>
- Schlegel, P. N., & Li, P. S. (1998). Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Human reproduction update*, 4(4), 439. <https://doi.org/10.1093/humupd/4.4.439>
- Schoenwolf, G. C., Bleyl, S. B., Brauer, P. R., Francis-West P. H. (2014) *Larsen's Human Embryology*. İçinde: 5 Baskı. Churchill Livingstone. 576.
- Schoor, R. A., Elhanbly, S., Niederberger, C. S., & Ross, L. S. (2002). The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *The Journal of urology*, 167(1), 197–200.
- Schuppe, H. C., & Meinhardt, A. (2005). Immune privilege and inflammation of the testis. *Chemical immunology and allergy*, 88, 1–14. <https://doi.org/10.1159/000087816>
- Schuppe, H. C., Meinhardt, A., Allam, J. P., Bergmann, M., Weidner, W., & Haidl, G. (2008). Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility?. *Andrologia*, 40(2), 84–91. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00837.x>
- Selevan, S. G., Borkovec, L., Slott, V. L., Zudová, Z., Rubes, J., Evenson, D. P., & Perreault, S. D. (2000). Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. *Environmental health perspectives*, 108(9), 887–894. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108887>
- Sengupta, P., Agarwal, A., Pogrebetskaya, M., Roychoudhury, S., Durairajanayagam, D., & Henkel, R. (2018). Role of *Withania somnifera* (Ashwagandha) in the management of male infertility. *Reproductive biomedicine online*, 36(3), 311–326.
- Shah, R. (2011). Surgical sperm retrieval: Techniques and their indications. *Indian journal of urology: IJU : journal of the Urological Society of India*, 27(1), 102–109. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.78439>
- Sharma, M., & Leslie, S. W. (2022). Azoospermia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Sharma, R., Agarwal, A. (2011) *Spermatogenesis: An Overview*. In: *Sperm Chromatin*. Springer New York. p. 19–44.
- Shevell, T., Malone, F. D., Vidaver, J., Porter, T. F., Luthy, D. A., Comstock, C. H., Hankins, G. D., Eddleman, K., Dolan, S., Dugoff, L., Craigo, S., Timor, I. E., Carr, S. R., Wolfe, H. M., Bianchi, D. W., & D'Alton, M. E. (2005). Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology*, 106(5 Pt 1), 1039–1045. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000183593.24583.7c>
- Shin, D., Lipshultz, L. I., Goldstein, M., Barmé, G. A., Fuchs, E. F., Nagler, H. M., McCallum, S. W., Niederberger, C. S., Schoor, R. A., Brugh, V. M., 3rd, & Honig, S. C. (2005). Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal

obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Annals of surgery*, 241(4), 553–558. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000157318.13975.2a>

Silber, S. J. (2010). Sperm retrieval for azoospermia and intracytoplasmic sperm injection success rates--a personal overview. *Human fertility (Cambridge, England)*, 13(4), 247–256. <https://doi.org/10.3109/14647273.2010.534529>

Simoni, M., & Huhtaniemi, I. T. (2017) *Endocrinology of the Testis and Male Reproduction*. Springer Cham.

Simoni, M., Gromoll, J., & Nieschlag, E. (1997). The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocrine reviews*, 18(6), 739–773. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0320>

Singh, R., Hamada, A. J., Bukavina, L., & Agarwal, A. (2012). Physical deformities relevant to male infertility. *Nature reviews. Urology*, 9(3), 156–174. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.11>

Solakoğlu, S., Aytekin, Y. (Çev.) (2009) *Temel Histoloji*. Junqueira L.C. Carneiro J. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi. 2009.

Stefan, N., Kantartzis, K., Celebi, N., Staiger, H., Machann, J., Schick, F., Cegan, A., Elcnerova, M., Schleicher, E., Fritsche, A., & Häring, H. U. (2010). Circulating palmitoleate strongly and independently predicts insulin sensitivity in humans. *Diabetes care*, 33(2), 405–407. <https://doi.org/10.2337/dc09-0544>

Suleiman, S. A., Ali, M. E., Zaki, Z. M., el-Malik, E. M., & Nasr, M. A. (1996). Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *Journal of andrology*, 17(5), 530–537.

Sun, H., Gong, T. T., Jiang, Y. T., Zhang, S., Zhao, Y. H., & Wu, Q. J. (2019). Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging (Albany NY)*, 11(23), 10952.

Svechnikov, K., Landreh, L., Weisser, J., Izzo, G., Colón, E., Svechnikova, I., & Söder, O. (2010). Origin, development and regulation of human Leydig cells. *Hormone research in paediatrics*, 73(2), 93–101. <https://doi.org/10.1159/000277141>

Talwar, P., & Hayatnagarkar, S. (2015). Sperm function test. *Journal of human reproductive sciences*, 8(2), 61–69. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.158588>

Tanyel F. C. (2000). A reevaluation of the mechanism of testicular descent: reasons for failed descent or ascent. *Journal of pediatric surgery*, 35(7), 1147–1149. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(00\)70059-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(00)70059-5)

Tash, J. A., & Schlegel, P. N. (2001). Histologic effects of testicular sperm extraction on the testicle in men with nonobstructive azoospermia. *Urology*, 57(2), 334–337. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(00\)00901-8](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(00)00901-8)

Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., & Sutton, D. J. (2012). Heavy metal toxicity and the environment. *Experientia supplementum* (2012), 101, 133–164. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6

Temidayo, S., & Stefan, S. (2018). Diabetes mellitus and male infertility. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 7 (1), 6-14. <https://doi.org/10.4103/2305-0500.220978>

Titi-Lartey, O. A., Khan, Y. S. (2022) *Embryology, Testicle*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022

Tournaye, H. (2012). Male factor infertility and ART. *Asian journal of andrology*, 14(1), 103–108. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.65>

Tournaye, H., Krausz, C., & Oates, R. D. (2017). Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 5(7), 554-564.

Tsujimura, A., Miyagawa, Y., Takao, T., Takada, S., Koga, M., Takeyama, M., Matsumiya, K., Fujioka, H., & Okuyama, A. (2006). Salvage microdissection testicular sperm extraction after failed conventional testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. *The Journal of urology*, 175(4), 1446–1449. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00678-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00678-6)

Turunc, T., Gul, U., Haydardedeoglu, B., Bal, N., Kuzgunbay, B., Peskircioglu, L., & Ozkardes, H. (2010). Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. *Fertility and sterility*, 94(6), 2157–2160. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.008>

Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*, 62, 2-10.

Vasan S. S. (2011). Semen analysis and sperm function tests: How much to test?. *Indian journal of urology: IJU : journal of the Urological Society of India*, 27(1), 41–48. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.78424>

Velasquez, M., & Tanrikut, C. (2014). Surgical management of male infertility: an update. *Translational andrology and urology*, 3(1), 64–76. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.01.05>

Verheyen, G., Vernaëve, V., Van Landuyt, L., Tournaye, H., Devroey, P., & Van Steirteghem, A. (2004). Should diagnostic testicular sperm retrieval followed by cryopreservation for later ICSI be the procedure of choice for all patients with non-obstructive azoospermia?. *Human reproduction (Oxford, England)*, 19(12), 2822–2830. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh490>

Vernet, P., Aitken, R. J., & Drevet, J. R. (2004). Antioxidant strategies in the epididymis. *Molecular and cellular endocrinology*, 216(1-2), 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.10.069>

Walczak-Jedrzejowska, R., Wolski, J. K., & Slowikowska-Hilczer, J. (2013). The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Central European journal of urology*, 66(1), 60–67. <https://doi.org/10.5173/cej.2013.01.art19>

Wald, M., Ross, L. S., Prins, G. S., Cieslak-Janzen, J., Wolf, G., & Niederberger, C. S. (2006). Analysis of outcomes of cryopreserved surgically retrieved sperm for IVF/ICSI. *Journal of andrology*, 27(1), 60–65. <https://doi.org/10.2164/jandrol.05076>

- Walsh T. J. (2011). Male reproductive health and prostate cancer risk. *Current opinion in urology*, 21(6), 506–513. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32834bdf14>
- Walsh, T. J., Croughan, M. S., Schembri, M., Chan, J. M., & Turek, P. J. (2009). Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Archives of internal medicine*, 169(4), 351–356. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.562>
- Wang, H., Ye, H., Xu, C., Liu, Z., Gao, X., Hou, J., Wang, L., Piao, S., & Sun, Y. (2012). Transurethral seminal vesiculoscopy using a 6F vesiculoscope for ejaculatory duct obstruction: initial experience. *Journal of andrology*, 33(4), 637–643. <https://doi.org/10.2164/jandrol.111.013912>
- Warr, N., & Greenfield, A. (2012). The molecular and cellular basis of gonadal sex reversal in mice and humans. *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology*, 1(4), 559–577. <https://doi.org/10.1002/wdev.42>
- Weber, R. F., Dohle, G. R., & Romijn, J. C. (2005). Clinical laboratory evaluation of male subfertility. *Advances in clinical chemistry*, 40, 317–364. [https://doi.org/10.1016/s0065-2423\(05\)40008-6](https://doi.org/10.1016/s0065-2423(05)40008-6)
- Weinbauer, G., Luetjens, C., Simoni, M., Nieschlag, E. (2010) Physiology of testicular function. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Ed.). *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. 3rd ed. Berlin/Heidelberg: Springer. p. 11–59.
- Weissman, A., Horowitz, E., Ravhon, A., Nahum, H., Golan, A., & Levran, D. (2008). Pregnancies and live births following ICSI with testicular spermatozoa after repeated implantation failure using ejaculated spermatozoa. *Reproductive biomedicine online*, 17(5), 605-609.
- Welter, H., Kampfer, C., Lauf, S., Feil, R., Schwarzer, J. U., Köhn, F. M., & Mayerhofer, A. (2013). Partial loss of contractile marker proteins in human testicular peritubular cells in infertility patients. *Andrology*, 1(2), 318–324. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2012.00030.x>
- Wen, Q., Cheng, C. Y., & Liu, Y. X. (2016). Development, function and fate of fetal Leydig cells. *Seminars in cell & developmental biology*, 59, 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2016.03.003>
- Wespes, E. (2014) Vasectomy in male contraception and its reversal. *Eur Urol Suppl* 3(4):68–72
- Wikström, A. M., & Dunkel, L. (2011). Klinefelter syndrome. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism*, 25(2), 239-250.
- Wong, W. Y., Thomas, C. M., Merkus, J. M., Zielhuis, G. A., & Steegers-Theunissen, R. P. (2000). Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertility and sterility*, 73(3), 435–442. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00551-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00551-8)
- World Health Organization (2010), WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th edition. Geneva: WHO Press.
- Wosnitzer, M., Goldstein, M., & Hardy, M. P. (2014). Review of azoospermia. *Spermatogenesis*, 4(1), e28218.

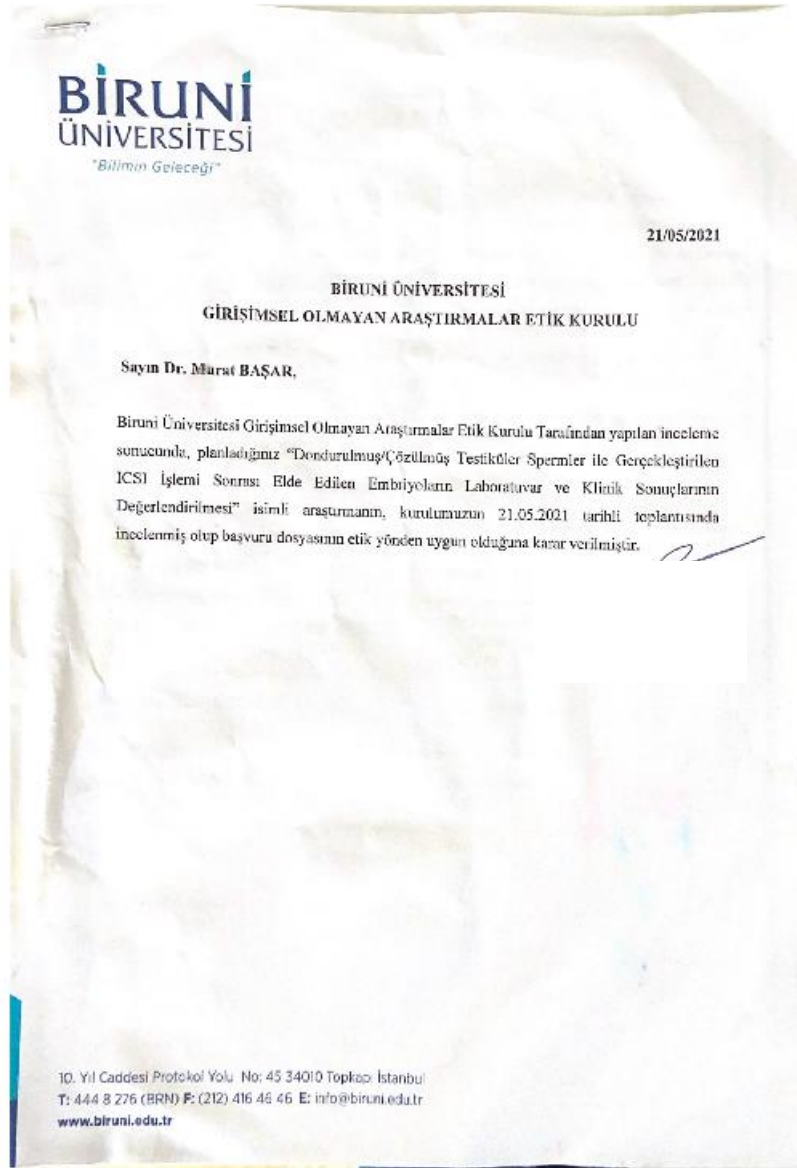
- Xiong, X., Zhong, A., & Xu, H. (2014). Effect of cyanotoxins on the hypothalamic–pituitary–gonadal axis in male adult mouse. *PloS one*, 9(11), e106585.
- Yıldırım, M. (2013) Resimli sistematik anatomi: Nobel Tıp Kitabevleri. s. 581-96.
- Yıldırım, M., Dalçık, H. (Çev.) (2009) Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. (Editörler). 2. Baskı; İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Yu, X.W., Liu, Y.H., Zhang, X.Y., Wang, Q. (2021), Reproductive Outcomes Of Testicular And Ejaculated Sperm For ICSI In Patients With Previous ICSI Failures: A Systematic Review And Meta-Analysis. *J. Mens. Health*. <https://doi.org/10.31083/jomh.2021.044>.
- Yurci, A. & Dokuzeylül Güngör, N. (2021). Use of frozen-thawed sperm for ICSI improves fertility outcome in men with azoospermia. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 4 (3), 272-276. <https://doi.org/10.32322/jhsm.895843>
- Zaman, S., Zulfiqar, S. I. B. G. H. A., & Khan, M. S. (2009). Evaluation of effects of clomiphene citrate on serum testosterone & FSH levels and seminal parameters in idiopathic oligospermia. *Biomedica*, 25, 48-51.
- Zangbar, M. S., Keshtgar, S., Zolghadri, J., & Gharesi-Fard, B. (2016). Antisperm protein targets in azoospermia men. *Journal of human reproductive sciences*, 9(1), 47–52. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.178629>
- Zhang, J., Xue, H., Qiu, F., Zhong, J., & Su, J. (2019). Testicular spermatozoon is superior to ejaculated spermatozoon for intracytoplasmic sperm injection to achieve pregnancy in infertile males with high sperm DNA damage. *Andrologia*, 51(2), e13175. <https://doi.org/10.1111/and.13175>

7. EKLER

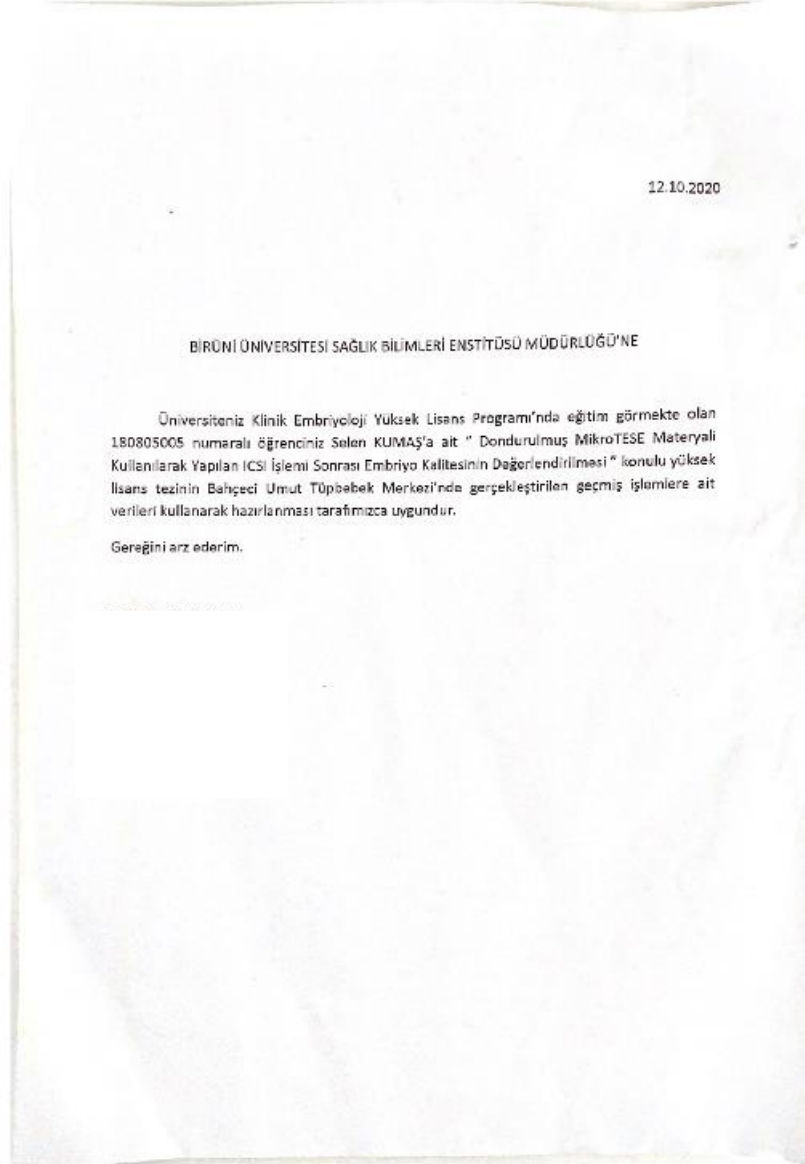
7.1.1. Etik Kurul Kararı

T. C. BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI			
Tarih: 21.05.2021 Toplantı Sayısı: 51	Karar No: 2021/51-12	Dr. Murat BAŞAR'ın yürütmeyi planladığı "Dondurulmuş/Çözülmüş Testiküler Spermler ile Gerçekleştirilen ICSI İşlemi Sonrası Elde Edilen Embriyoların Laboratuvar Ve Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi" konulu araştırma projesi incelenmiş olup, yapılan inceleme sonucunda araştırmanın etik yönden uygun olduğuna karar verildi.	
ÜYELER			
Adı soyadı /Unvan	Alanı	Bölümü	İmza
Prof. Dr. Ahmet BELCE (Etik Kurul Başkanı)	Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya A. B. D.	
Prof. Dr. Leman ŞENTURAN (Etik Kurul Başkan Yrd.)	Sağlık Bilimleri Fakültesi	Hemşirelik Bölümü	
Prof. Dr. Fatma ÇELİK (Üye)	Sağlık Bilimleri Fakültesi	Beslenme ve Diyetetik Bölümü	
Doç. Dr. Snlen HİMMETOĞLU (Raportör)	Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya A. B. D.	
Doç. Dr. Burcu KARADUMAN (Üye)	Diş Hekimliği Fakültesi	Periodontoloji A. B. D.	
Doç. Dr. Zeynep HOŞBAY (Üye)	Sağlık Bilimleri Fakültesi	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	
Dr. Öğr. Üyesi Görsev SÖNMEZ (Üye)	Eğitim Fakültesi	İngilizce Öğretmenliği Bölümü	

7.1.2. Etik Kurul Onayı



7.1.3. Veri Kullanımı İçin Kurum İzin Belgesi



8. ÖZGEÇMİŞ



9. İNTİHAL RAPORU

DONDURULMUŞ/ÇÖZÜLMÜŞ TESTİKÜLER SPERMLER İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN ICSI İŞLEMİ SONRASI ELDE EDİLEN EMBRİYOLARIN LABORATUVAR VE KLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yazar Selen Kumaş

Gönderim Tarihi: 24-Şub-2023 04:20PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2022000268

Dosya adı: Selen_KUMA.docx (9.87M)

Kelime sayısı: 13775

Karakter sayısı: 97660

DONDURULMUŞ/ÇÖZÜLMÜŞ TESTİKÜLER SPERMLER İLE
GERÇEKLEŞTİRİLEN İCSI İŞLEMİ SONRASI ELDE EDİLEN
EMBRİYOLARIN LABORATUVAR VE KLİNİK SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%3	%2	%1	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	Mamuna Naz, Mehnaz Kamal. "Classification, causes, diagnosis and treatment of male infertility: a review", Oriental Pharmacy and Experimental Medicine, 2017 Yayın	%1
3	www.ijrcog.org İnternet Kaynağı	<%1
4	9lib.net İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
6	iciea.cumhuriyet.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Istanbul Aydın University Öğrenci Ödevi	<%1

8	Andrologie, 2009. Yayın	<% 1
9	Submitted to Kafkas Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
10	www.scielo.org.mx İnternet Kaynağı	<% 1
11	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
12	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
13	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
14	dspace.akdeniz.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
15	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	<% 1
16	www.bilgiliusta.com İnternet Kaynağı	<% 1
17	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
18	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
19	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

		<%1
20	www.caretupbebek.com İnternet Kaynağı	<%1
21	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
22	libratez.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
23	medstar.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
24	turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<%1
25	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
26	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat