

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

**İNFERTİL ERKEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE SKROTAL
ULTRASONOGRAFİ VE RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ
BULGULARI**

Dr. Abdullah YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. L. Oktay ERDEM

ZONGULDAK

2016

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

**İNFERTİL ERKEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE SKROTAL
ULTRASONOGRAFİ VE RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ
BULGULARI**

Dr. Abdullah YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. L. Oktay ERDEM

ZONGULDAK

2016

TEZ ONAY TUTANAĞI

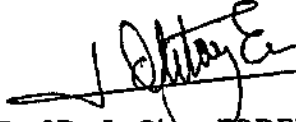
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

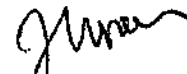
Tez Başlığı : İnfertil Erkeklerin Değerlendirilmesinde Skrotal Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Abdullah YILDIRIM

Tez Savunma Tarihi: 28/03/2016

Tez Danışmanı : Prof.Dr. L.Oktay ERDEM


Prof.Dr. L. Oktay ERDEM
Jüri Başkanı


Prof.Dr. C. Zuhale ERDEM
Üye


Prof.Dr. M. Ercüment ÜNLÜ
Üye


Prof.Dr. Taner AYRAKTAHOĞLU
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü pratik bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, mesleki ve sosyal ufkumun gelişmesinde büyük payları olan değerli hocalarım başta tez danışmanım Prof. Dr. L. Oktay Erdem' e, Prof. Dr. Zuhale Erdem' e, Yrd. Doç. Dr. İlker Öz' e, Yrd. Doç. Dr. İsmail Şerifoğlu, Yrd. Doç. Dr. Ömer Yazgan ve Yrd. Doç. Dr. Sibel Yazgan'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlama döneminde, bölümdeki inanılmaz yoğunluğa rağmen büyük bir titizlikle ve bıkmadan bana her konuda destek olan, yardıma ihtiyaç duyduğum en zor zamanlarda beni hiçbir zaman geri çevirmeyen, günün her saatinde kendisine ulaşabildiğim, fedakarlığını unutmayacağım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. İlker Öz' e ayrıca teşekkür ediyorum.

Eğitimim boyunca beraber pek çok şey paylaştığımız ve birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, bölümümüzde çalışan teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasındaki destekleri için Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Çağatay BÜYÜKUYSAL'a ve bu çalışmanın yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. İzzet Çiçekbilek' e teşekkür ediyorum.

Bu günlere gelmemde emeğini ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme ve her türlü desteğiyle yanımda olan sevgili eşime sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Abdullah Yıldırım

ZONGULDAK, 2016

ÖZET

Abdullah Y., İnfertil Erkeklerin Değerlendirilmesinde Skrotal Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Tezi, Zonguldak, 2016.

Çalışmamızda, primer infertil çiftlerde erkek hastalardaki testiküler arter kapsüler ve intratestiküler dallarından elde edilen pik sistolik hız (PSV), end diyastolik hız (EDV) ve rezistivite indeksi (RI) gibi arteriyel Doppler parametreleri ve intra-ekstra testiküler sonografik anormalliklerin sıklığı ile semen analizi bulguları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Kasım 2015 ve Nisan 2016 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniğini tarafından daha önce hiç gebe kalmamış, en az bir yıl boyunca korunmasız denemeden sonra gebe kalmada başarısız olan çiftlerden, kadın doğum polikliniğine konsulte edilerek bayan faktörleri dışlanmış olan infertil erkek hastalardan, primer infertilite ön tanısı ile skrotal renkli doppler ultrasonografi (RDUS) istemiyle gönderilen ve aynı zamanda semen analizi istenen ardaşık 118 hasta çalışmaya dahil edildi. 118 hastadan 1 hasta tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, 9 hasta varikosel operasyonu hikayesi, 4' ünde kriptorşidizm ve orşioektomi hikayesi bulunduğundan çalışmadan çıkarıldı. Toplam 104 olguya ait 208 adet testis incelendi.

Bülent Ecevit Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalında tüm hastalara intra-ekstratestiküler anormallikleri belirlemek amacı ile sonografik inceleme ve RDUS ile her iki testiküler arter kapsüler ve intratestiküler dalından PSV, EDV, RI değerleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Hastaların inceleme sonuçları semen analizi değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda semen analizi bulguları ile testis volümleri açısından farklılık saptanmış olup epididim baş ve korpus çapları ile sonografik anormalliklerin sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Kapsüler ve intratestiküler ortalama PSV, EDV, RI değerlerinde sperm sayısı açısından yapılan karşılaştırmada azospermik, oligospermik ve normospermik olgularda tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Normospermik erkek infertil olgular, hem azospermik hem de oligospermik hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamli farklilik bulunmuştur. Azoospermik ve oligospermik olgu gruplarında PSV ve EDV açısından istatistiksel olarak anlamli farklilik tespit edilmiş ancak RI değerlerinde istatistiksel olarak anlamli farklilik saptanmamıştır. Benzer şekilde sperm hareketlilikleri açısından sınıflamada gruplar arasında PSV, EDV, RI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamli farklilik gösterilmiştir.

Sonuç olarak primer infertil çiftlerden erkek hastalarda vasküler değişiklikleri değerlendirmede ve semen analizi bulgularını tahmin etmede Doppler Ultrasonografi invaziv olmayan güvenli ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak oldukça yararlı bilgiler sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Primer infertil erkek hasta, Renkli Doppler ultrasonografi, semen analizi

ABSTRACT

Abdullah Y., Scrotal Ultrasonography and Color Doppler Ultrasonography Findings in Evaluation of Infertile Men, Bulent Ecevit University School of Medicine, Radiology Thesis Zonguldak, 2016.

In our study, we aimed to investigate the relationship between sperm analysis and intra-extratesticular ultrasonographic pathology frequency, the arterial doppler parameters such as peak systolic velocity (PSV), enddiastolic velocity (EDV), resistivity index (RI) measured from testicular artery capsular and intratesticular branches in primary infertile male patients.

118 consecutive male patients admitted to the Department of Urology, Bulent Ecevit University School of Medicine between November 2015 and April 2016, who tried to have children with their childless wives for 1 year via unprotected intercourse and whose wives have no female factor for infertility determined by the Department of Obstetrics included in the study. Scrotal color doppler ultrasonography was performed in these infertile male patients with the preliminary diagnosis of primary infertility, and sperm analyses were performed. One patient with recurrent urinary tract infection, nine patients with the history of varicocele operation, four patients with the history of orchiectomy and cryptorchidism were excluded from the study. 208 testes of 108 patients were evaluated.

In the Department of Radiology, Bulent Ecevit University School of Medicine, scrotal ultrasonography and color doppler ultrasonography were performed in these patients to determine intra-extratesticular pathologies measuring PSV, EDV, RI from bilateral testicular artery capsular and intratesticular branches. The findings were compared to the sperm analyses.

There was significant relationship between sperm analysis results and testis volumes, while there was no significant relationship between ultrasonographic pathologies and the diameters of epididymis head and corpus. In comparison between sperm numbers and capsular/intratesticular average PSV, EDV, RI, there was statistically significant relationship in all groups including azoospermic, normospermic, oligospermic patients. There was significant relationship in comparison of normospermic infertile patients with both azoospermic and oligospermic patients. In azoospermic and oligospermic patient groups, there was significant relationship for PSV and EDV,

whereas there was no relationship for RI. Similarly, there was significant relationship for PSV, EDV, RI in groups classified according to the sperm motility.

In conclusion, doppler ultrasonography is a noninvasive, reliable and repeatable examination for evaluation of vascular changes and estimation of sperm analysis results in primary infertile male patients and can provide useful information.

Keywords: Primary infertile male patient, Color doppler ultrasonography, Sperm analysis



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
TABLO DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Erkek Genital Sistem Embriyolojik Gelişimi.....	3
2.2. Erkek Üreme Fizyolojisi.....	3
2.2.1. Erkek Üreme Aksı	4
2.3. Testis ve Epididim Anatomisi	11
2.3.1. Testisin Arteriel Anatomisi	12
2.3.2. Testiküler-skrotal Venöz Sistem	14
2.3.3. Pleksus Pampiniformis	14
2.4. İnfertilite	15
2.5. İnfertil Çiftlerde Erkeğin Değerlendirilmesi	16
2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	17
2.5.2. Laboratuvar ve Görüntüleme	17
2.5.3. Genetik İnceleme	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	46
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER.....	63
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

A., aa.	: Arteria, arteriae
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbi Derneği
AT	: Akselerasyon Zamanı
AUA	: Amerikan Üroloji Derneği
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
EDV	: Diyastol Sonu Hız
FSH	: Follikül Uyarıcı Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
LH	: Lüteinize Edici Hormon
MDV	: Ortalama Hız
NOA	: Non-obstrüktif Azoospermi
PI	: Pulsalite İndeksi
PRF	: Puls Repetation Frequency (Örnekleme hızı)
PSV	: Pik Sistolik Hız
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
RI	: Resistivite İndeksi
SRY	: Sex Determining Region of Y
US	: Ultrasonografi
ÜYT	: Üremeye Yardımcı Tedavi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Testis ve epididim anatomisi	12
Şekil 2: Testis ve Epididimisin damarları. Arterler anastomoz oluşturmaktadır	15
Şekil 3: Rezistif İndeksi	26
Şekil 4: Pulsatilité İndeksi	26
Şekil 5: Pik sistolik hız / end diyastolik hız	27
Şekil 6: Sol testis boyutlarının B-mod görünümü	38
Şekil 7: Sağ epididim baş boyutunun B-mod görünümü	38
Şekil 8: Sol testiküler arter kapsüler dalına ait RDUS ve spektral doppler inceleme görüntüsü	39
Şekil 9: Sağ testiküler arter intraparakimal dalına ait RDUS ve spektral doppler inceleme görüntüsü	39

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Erkek infertilitesiyle ilgili faktörlerin dağılımı	18
Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2010 Kriterlerine Göre Semen Analizi İçin En Düşük Referans Değerler	20
Tablo 3: İnfertil erkek bireylerin demografik ve semen analizi özellikler	32
Tablo 4: İnfertil erkek bireylerde sperm sayılarına göre B-Mode ultrasonografi bulguları.....	33
Tablo 5: İnfertil erkek bireylerde sperm sayılarına göre parankimal ve kapsüler testiküler arter Doppler ultrasonografi bulguları	34
Tablo 6: B-Mode ve Doppler ultrasonografi bulguları ile progresif hareketlilik karşılaştırıldığında	35
Tablo 7: İnfertil erkek bireylerde sperm hareketliliklerine göre B-Mode ultrasonografi bulguları.	36
Tablo 8: İnfertil erkek bireylerde sperm hareketliliklerine göre parankimal ve kapsüler testiküler arter Doppler ultrasonografi bulguları.	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, bir yıl korunmasız cinsel birleşmeden sonra gebe kalamama olarak tanımlanır. Çiftlerin yaklaşık %15'i korunmasız geçen düzgün bir cinsel hayata rağmen ilk bir yıl içerisinde çocuk sahibi olamamaktadırlar. Olguların % 20'sinde erkek tek başına sorumlu bulunurken, % 30-40'ında kadın faktörüne eşlik eden bir patoloji mevcuttur. Dolayısıyla, infertil çiftlerin yarısında bir erkek faktörü söz konusudur (1). İnfertilitede eğer erkeğe ait bir problem söz konusu ise, bu sıklıkla sperm parametrelerinde bir bozulma ile ortaya çıkar. Eğer semen analizindeki bozulmanın nedeni ortaya konamaz ise "idiopatik infertilite" olarak tanımlanır. Erkek infertilitesinin yaklaşık %40-60'ında altta yatan neden bilinse de birçoğunda etken ortaya konamamakta ve idiopatik infertilite olarak kabul edilmektedir (2,3).

Skrotal ultrasonografi (US) erkek subfertilite veya infertilitesinin değerlendirilmesinde önemli bir tanısal araçtır (4-6). İnfertil erkeklerde ultrasonografi ile varikozel, hidrosel, testiküler mikrolitiazis, epididimal genişleme ve epididimal kisti içeren anormal skrotal bulguların saptanmasının sıklığında anlamlı artış gösterilmiştir (7,8).

Varikozel erişkin erkek popülasyonun %15-22'sinde görülmesine rağmen, infertilite araştırması nedeniyle başvuranların ortalama %30-40' ında saptanan ve erkek infertilitesinin en sık rastlanan patolojisidir (9). Varikozel, ilerleyici testis hasarı ile seyrederek testis gelişiminde gerilemeye ve spermatogenezi bozarak infertiliteye neden olabilir. Fertilite üzerine etkileri semen anomalileri (sperm sayısı, motilite ve morfolojide bozulma), testiküler volümde azalma ve Leydig hücre fonksiyonunda azalmayla ilişkilidir (10).

Azoospermi ve normal serum FSH düzeyi vakalarının çoğunda sonografik olarak kaput epididimis çapının belirlenmesi infertil erkeğin değerlendirilmesinde yeni değerli bir adım olarak gösterilmiştir (11).

Hidrosel ağrısız skrotal şişliğin en yaygın sebebinin oluşturur. Büyük hidrosel nedeniyle testis muayenesinin yapılamadığı durumlarda hidroselin olası nedeninin saptanmasında US yardımcıdır (12).

Skrotal US için refere edilen hastaların % 1-2' sinde mikrolitiazis görülür. Kriptorşidizm, Klinefelter sendromu, Down Sendromu, pulmoner alveoler

mikrolitiazis, AIDS, nörofibromatozis, radyoterapi maruziyeti ve subfertilite ile ilişkilidir (13). US ile mikrolitiazis izlenmesi bu etkenlerin araştırılmasına yardımcı olmaktadır.

RDUS, kan akımının niteliğini değerlendirmede ve niceliğini saptamada temel yöntem konumundadır. RDUS ile yapılan çalışmalarda intratestiküler arterden alınan PSV, EDV ve RI ölçümlerinin testiküler fonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (14-16). Disperminin farklı sebeplerinin ayırımının saptanmasında ve testiküler fonksiyonun iyi bir göstergesi olarak birkaç çalışmada skrotal RDUS'ta RI değerlerinde artış gösterilmiştir. İntratestiküler RI değeri 0,6'dan büyük olduğunda, testiküler fonksiyonun bağımsız göstergesi olarak düşük total sperm motilitesi, düşük testiküler volüm ve artmış FSH ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (17). RI ve özellikle PSV değerleri ile açıkça obstrüktif azoospermi nonobstrüktif azoospermi ayrımı yapılabilir (14,16). RI ve PSV değerleri infertil/dispermik erkeklerin saptanmasında rutin klinik uygulamada kullanılabileceği bildirilse de günümüzde rutin klinik kullanım bulmamıştır. RDUS bulguları ile semen analizinden elde edilen ve infertilitede önemli parametreler olan sperm sayısı ve hareketliliği arasındaki ilişkinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada, primer infertil çiftlerde erkek hastalarda testiküler arter kapsüller ve intratestiküler dallarından elde edilen ortalama RI, PSV ve EDV gibi hemodinamik parametreler ve skrotal US anormalliklerin sıklığını, semen analizi bulguları ile karşılaştırarak infertilitedeki arteriel hemodinamik değişiklikler ve sonografik anormallikler ile semen analizi bulguları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erkek Genital Sistem Embriyolojik Gelişimi

Genital sistemi oluşturan yapılar gonadlar, genital boşaltım kanalları ve dış genital organlar şeklinde ayrılmaktadır. Fertilizasyon sırasında oosit II'deki X kromozomuna spermden gelen bir X veya Y kromozomu bağlanması sonucu fenotipik özellikler ancak altıncı haftadan sonra belirmeye başlar. Üriner sisteme ait yapılar, gonadların bazı bölümleri ve erkek genital sisteminin boşaltım kanalları ara mezoderminden gelişir. Paramezonefrik kanallar (Müller kanalları) ise gestasyonun 44. ile 48. günleri arasında, karın boşluğunun iç yüzeyini döşeyen sölom epitelinin içeriye doğru kıvrılması ile oluşur (18-19).

Erkek genital sisteminin gelişiminde ilk basamak, SRY (Sex Determining Region of Y) proteininin ifade edilmesidir. SRY geni ifadesi gerçekleşmeyen embriyolar, Y kromozomu bulunsa bile dişi yönde gelişirler. Sertoli hücreleri, Mülleryan İnhibe Edici Madde ve Androjen Bağlayıcı Proteini (ABP) salgılayarak Leydig hücrelerine dönüşecek olan mezenkim hücrelerinin testise göçünü sağlar ve erkek germ hücrelerinin mayoz döngüsüne girmesini engeller. Leydig hücreleri ise testosteron üretimini sağlar. Testosteron, testis ve genital dokularda bol miktarda bulunan 5 α -redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülerek, erkek üretrası, prostat, penis, skrotum gelişmesini ve testislerin skrotuma inişini sağlar (20).

2.2. Erkek Üreme Fizyolojisi

İnsan testisi iki önemli fonksiyonu olan bir organdır. Birinci fonksiyonu; seminifer tübüllerde spermatogenez ile sperm oluşumunu sağlamak, ikinci fonksiyonu ise interstisyel dokudaki leydig hücrelerinden steroid hormonlarının (androjenleri) salgılanmasını sağlamaktır. Bu salgılanan steroid hormonlarından biri testosterondur. Testosteron yalnızca sperm üretimi için değil, aynı zamanda sekonder cinsiyet karakterlerin gelişmesi ve normal cinsel aktivitenin sürdürülmesi için de gerekli olan bir hormondur. Testosteronun bu fonksiyonları ön hipofizden; gonadotropinler, LH (Lüteinize Edici Hormon) ve FSH (Folikül Uyarıcı Hormon) salgılanması yoluyla

kontrol edilir. Normal üreme fonksiyonu, hipotalamo- hipofizo- gonadal eksen kapalı geri dönüşlü (feedback) kontrol mekanizmasına bağlı olarak sürdürülmektedir (21).

2.2.1. Erkek Üreme Aksı

Erkek üreme fonksiyonu, hipotalamus, hipofiz ve testisler olmak üzere 3 komponentli reproduktif aks tarafından kontrol edilir (22). Hipotalamus ve hipofiz endokrin fonksiyonlar üzerine etkilidir. Hipotalamustan GnRH (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon) salgılanır. Bu görevi medyan eminense yönelen aksonlarla preoptik alanda lokalize hipotalamik nöronlar üstlenmiştir. GnRH, hipotalamus ile hipofiz arasındaki kan damarlarının oluşturduğu hipotalamohipofizer portal sistem ile ön hipofize (adenohipofiz) ulaştırılır (22). Ön hipofize GnRH uyarısı buradan FSH ve LH salınmasına yol açar. Kan yoluyla testise ulaşan FSH, sertoli hücreleri stimülasyonu ile seminifer tübül epitelinde spermatogenezi uyarırken LH ise testise ulaştıktan sonra intertisyumdan Leydig hücrelerinden testosteron salgılanmasını sağlar (22). Testosteron ve onun metaboliti olan östradiol ise hem hipotalamus hem de hipofiz üzerine baskılayıcı etki gösterir. Bu etki, aynı zamanda erkek üreme aksı üzerinde negatif-feedback bir düzenlenmenin göstergesidir. Ayrıca sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin hipofizden FSH salınımını baskılar (22). İnsan Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin formuna inhibin B adı verilir (23). İnhibinin alt grupları olan alfa ve beta ile beta alt grubun B değişkenine sahip olduğu için bu ad verilmiştir. İnhibin B, seçici olarak FSH' ın beta subünitesini kodlayan genlerin transkripsiyonunu inhibe eder (24).

2.2.1.1. Hipotalamus ve Hipofiz

Hipotalamustan GnRH salınımı 3 şekilde olmaktadır; aylara göre farklılık gösteren ve ilkbahar aylarında en yüksek düzeylere ulaşan 'mevsimsel', sabah erken saatlerde yüksek testosteron seviyesine ulaşan 'sirkadien', ortalama her 90-120 dk arasında gerçekleşen 'pulsatil' salınımıdır (22).

FSH ve LH salınımı adenohipofiz tarafından gerçekleştirilir. LH, 2 saatlik atımlar şeklinde pulsatil salgılanır (25). Bunun dışında adenohipofizde

adrenokortikotropik hormon, prolaktin, büyüme hormonu, tiroit uyarıcı hormonu salgılamak için özelleşmiş hücreler bulunur. Adenohipofizden salgılanan bu diğer hormonlar da erkek reproduktif sistemi üzerine önemli etkilere sahiptirler.

Erkek üreme sisteminin hormonal kontrolünde negatif-feedback baskılama önemli yer tutar. Testosteron aromataz enzimi ile östradiole (E2), 5-alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona metabolize olur. Negatif-feedback etki öncelikli olarak E2 bağlayan ER (östrojen reseptörü) ve testosteron bağlayan AR (androjen reseptörü)' den kaynaklanıyor gibi gözükmemektedir (22). Östrojenler, her iki GnRH dalgalanmasına yanıt veren gonadotropin sekresyonunu ayarlamak için hipofize feed-back' i sağlarken, testosteron öncelikli olarak hipotalamus düzeyinde feed-back' de rol oynar(26). Testosteronun LH sekresyonunu baskılayıcı etkisi öncelikli olarak androjenlerin kendisi ile kontrol edilirken, FSH sekresyonuna baskılayıcı etkisi aromatize formu E2 tarafından kontrol edilmektedir (27). Böylece E2 erkeklerde FSH sekresyonunun esas düzenleyicisidir.

2.2.1.2. Testis

Erkek üreme aksının son bileşeni ise testistir. Testis iki fonksiyonel anatomik yapıdan oluşmuştur. Birincisi testosteron salgılayan Leydig hücrelerinin yer aldığı intertisyel doku, ikincisi ise spermatogenezin gerçekleştiği seminifer tübüllerdir (28). Erişkin testis ağırlığının yaklaşık %90' ı seminifer tübüllerden oluşurken intertisyel doku tubuler kıvrımlar içinde ince bir alandır (22).

İntertisyum kan damarları, lenfatik damarlar, fibroblastik destek hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri ve Leydig hücrelerini içerir (29,30). Leydig hücreleri testiküler steroid üretiminin çoğundan sorumludur. Kolesterolde sentezlenen testosteron, insan testisinde sentezlenen ana steroittir. LH' ın Leydig hücrelerine ıveğen (akut) ve süreğen (kronik) etkisi mevcuttur (28). LH' ın ıveğen etkisinde önce Leydig hücresi üzerindeki reseptörüne bağlanır. LH' ın reseptörüne bağlanması cAMP üretimi ve diğer bazı hücre içi olaylar aracılığı ile mitokondri içine kolesterol transportunu başlatır. Bunların sonucu testosteron sentezi artar. LH' ın süreğen etkisi ile ise, hücrenin steroidal enzim miktarının devamlılığı ve hücre içi düz endoplazmik retikulum içeriğinin düzenlenmesi sağlanır (28). Ratlarda LH uyarımının kesilmesi,

Leydig hücre volümünün azalması ve testosteron miktarının azalmasına sebep olurken Leydig hücre sayısı değişmez (31). Leydig hücre volümü, testisin testosteron üretim kapasitesi ile orantılıdır. Bu durum Leydig hücre volümü ve steroidogenezin LH' ın trofik uyarısına bağlı olduğunu gösterir. Erkeklerde periferik kanda bulunan testosteron düzeyleri yaşam boyu farklılık gösterir (28). Gestasyonun 12-18. haftaları arasında insan fetüsünde testosteronun ilk pikini yaptığı ortaya konulmuştur. Bunun amacı erkek üreme organlarının erkek yönünde gelişimini sağlamaktır. Bir diğer testosteron artışı neonatal 2. ayda olur. Bu pik sırasında androjen bağımlı hedef organların pubertede uygun gelişimini sağlamak için organizasyon yapılır. Testosteron, yaşamın 2-3. dekadında maksimum düzeyine ulaşır. Bu sırada maskülenizasyon sağlanır (23). Serum testosteron düzeyi yaşamın 5. dekadına kadar belli bir düzeyde seyreder ve bu zamandan başlayarak serum düzeyinde düşme meydana gelir (32). Erişkinde testosteron androjen bağımlı organlardaki büyüme ve fonksiyonun devamlılığının sağlanmasından sorumludur (32-36). Ayrıca testosteron seviyesinde aylık ve yıllık ritimler de meydana gelir. Bu ritme olan aşırı yüklenmeler periferik kanda testosteron konsantrasyonunda düzensiz dalgalanmalara neden olur (22).

Spermatozoa üretimi androjene bağımlıdır. Eğer androjenler nötralize edilirse spermatogenez mayozun erken dönemlerinde durur ve erkek fetüs azospermik olur. Androjen verilmesi ile spermatogenez yeniden başlar (37).

Seminifer tübüller germinal elemanlar ve destek hücrelerinden oluşur. Sertoli hücreleri ve bazal membranın destek hücreleri, seminifer tübüllerin destek hücreleridir. Germinal elemanlar ise yavaş büyüyen primitif kök hücre grupları, hızla proliferen olan spermatogonya, mayoza giden spermatositler ve metamorfoz spermatidleri içeren epitelyumal hücre gruplarından oluşur (22).

Seminifer tübül bazal membranı üzerinde sertoli hücreleri yer alır. Sertoli hücreleri tübül lümenine ipliksi sitoplazmik dallanmalar gösterirler. Germinal hücreler, Sertoli hücrelerinin bu sitoplazmik uzantıları arasında yer alır (33). Birbirini izleyen daha ileri evre spermatosit ve spermatidler bu epitelyumun daha üst seviyelerinde yerleşmişken, diferensiyel olamamış spermatogonya, bazal membranın yakınında yer alır (33). Bu yüzden seminifer epitelyum, çoğalmayan sertoli hücre popülasyonu ile bazalde çoğalan yüzeyde farklılaşan germ hücre popülasyonundan oluşur. İki hücre popülasyonu arasında dinamik ilişki seminifer tübülü ayrıcalıklı kılar

bir özelliktir (34). Sertoli hücreleri, spermatogonyumların çoğalmasının kontrolünde, yaşamlarının devam ettirilmesinde ve spermiyumların gelişmesinde hayati öneme sahip bir destek görevi görür. Sertoli hücreleri fonksiyonları sperm hücreleri ile belirgin fiziksel temas, fagositoz, sıvı sekresyonu ve üretimi ile çeşitli moleküllerin sekresyonunu olarak sıralanabilir (17). Sertoli hücrelerinin fonksiyonundaki bir bozukluk, normal spermatogenezi kesintiye uğratır. Bununla birlikte asıl patoloji germinal hücre dizisinde ise sertoli hücresi üzerinde bir etki görülmez (35). Sertoli hücreleri sadece fetal, neonatal ve prepubertal dönemde çoğalırlar. Puberteden sonra artık çoğalmazlar. Sertoli hücrelerinin prepubertal çoğalması FSH ve Leydig parakrin faktörlerin uyarısıyla gerçekleşir. Ayrıca sertoli hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde FSH ve testosteron önemli rol oynar (17). FSH sekresyonunun feed-back baskılanması sertoli hücreleri tarafından salgılanan inhibin B ile de olmaktadır (17).

Sertoli hücrelerinin tabanı plazma ortamında, apeksi ise seminifer tübül lümenindedir. Komşu sertoli hücreleri birbirlerine sitoplazmik özelleşmiş birleşme komplekslerinden oluşan sıkı bağlantılarla bağlıdırlar (17). Seminifer tübül bazal membranı, bunun dışında kalan kan damarının endotel hücresi ve sıkı bağlantı kompleksleriyle sertoli hücreleri kan-testis bariyerini oluşturur (28,36,37). Kan-testis bariyeri, spermatogenezin başlamasıyla fonksiyonel olarak gelişir (38). Bununla birlikte, germ hücrelerinin varlığı bariyerin gelişimi için gerekli değildir (39). Kan-testis bariyerinin klinik önemi puberteden sonra anlaşılır. Çünkü germ hücrelerinde mayoz sırasında gelişen antijenler sadece pubertenin başlangıcından sonra bulunurlar. Böylece biyopsi, torsiyon ya da travma gibi testiküler bir hasar, eğer puberteden önce olursa antisperm antikor üretmeyecektir (35). Ancak puberte sonrasında meydana gelirse germ hücrelerle birlikte antijenlerin immun reaksiyon oluşturmaya neden olabilir (35).

Seminifer tübül germinal epitelyumu insanda günlük yaklaşık 123 milyon spermatozoa üretir (40). Bu sperm üretim olayı ‘ spermatogenez’ olarak adlandırılır (17). Spermatogenez, başlıca proliferatif faz, mayotik faz ve spermiyojenik faz olmak üzere üç kısımdan oluşur. Proliferatif fazda spermatogonyalar bölünerek sayılarını arttırırken, mayotik fazda haploit spermatid ile sonuçlanan redüksiyon bölünmesi gerçekleşir ve spermiyojenik fazda ise spermatidler dramatik bir metamorfoz ile şekil

ve boyut olarak matür spermatozoa haline dönüşür (17). İnsanda spermatogenezin altı aşamada gerçekleştiği ve yaklaşık 74 gün sürdüğü görülür. Spermiyumun epididimden geçmesi ise 12-16 gün sürer. Aşamaların süresi ve spermatogenez için gerekli zaman sabittir ve her tür için spesifiktir (17). FSH ve LH, spermatogenezin esas düzenleyicileridir. FSH ve testosteron normal spermatogenez için yaşamsal önem taşır. Germ hücrelerinde reseptörleri olmadığından bunlar asıl etkilerini sertoli hücreleri aracılığıyla gerçekleştirir. FSH' ın spermatogonyal proliferasyonu uyarıcı etkisi sayesinde sertoli hücreleri spermatogenezde esas düzenleyici olarak görev alırlar. Testosteron, sertoli hücrelerinin spermatidlere yapışmasını, dolayısıyla spermiyogenezi indükler, ayrıca peritübüler hücreleri de etkiler. Hem FSH hem de testosteron, germ hücre apoptozisini sertoli hücresi aracılığıyla baskılar (17).

Spermatogonyumlar, küçük diploit ($2n$ DNA' lı) germ hücreleridir, seminifer tübül bazal membranı üzerinde yer alırlar ve puberteye kadar bölünmezler (41, 42). Spermatogonyumlar ışık mikroskopisinde nükleuslarının belirgin koyu görünümleriyle ayırt edilirler (36). Spermatogonyumlar gelişim basmağına göre sırasıyla ' koyu tip A spermatogonyum', ' açık tip A spermatogonyum' ve ' tip B spermatogonyum' olarak adlandırılırlar (48). Bunlar puberte sonrası mitoz bölünme ile hem kendi sayılarını arttıırırlar hem de bir sonraki basamaktaki hücelere dönüşürler. En ilkelleri olan koyu tip A spermatogonyum mitoz ile bölünerek bir sonraki basmağı oluştururken nükleus bölünmesini tam bir sitoplazma bölünmesi takip etmez ve oluşan yeni hüceler ince sitoplazmik köprülerle birbirine bağılı kalır (41, 46, 47, 49, 50). Bu sitoplazmik bağlantılar, spermatid olgunlaşmasının son bölümüne kadar devam eder. Böylece aynı koyu tip A spermatogonyumdan ortaya çıkan yeni hüceler inci dizileri gibi birbirine bağılı kalır (41, 49-51).

Tip B spermatogonyumlar mitoz ile bölünerek primer spermatositleri oluştururlar (47). Primer spermatositler DNA'' larını replike eder ve $4n$ durumuna geçerler (46, 47, 52). Bunlar birinci mayoz bölünme ile sekonder spermatositlere ($2n$) dönüşür. İkinci mayoz bölünmeyle de sekonder spermatositlerden spermatidler (n) meydana gelir (41, 46, 47, 53, 54).

Spermatidler haploit kromozom yapısında hücelerdir. Tek bir açık tip A spermatogonyumdan meydana gelen bütün spermatidler, hüceler arası sitoplazmik köprülerle birbirine bağılıdır (47). Spermatid oluştuktan sonra bölünme olmaz ve

spermatidler spermiyojenik faz ile olgun spermiyuma farklılaşır (41, 47). Böylece spermatidler spermilerin olgun şekline dönüşürler. Farklılaşma işlemi sona eren spermiyumların tübül lümenine salınması işlemine ‘ spermiyasyon’ denir (48). Yeni oluşan bu spermiyum hareketsizdir ve henüz fertilize etme yeteneğine sahip değildir (47).

Epididimin asıl görevi spermiyumun fertilizasyon yeteneğine kavuşturulmasıdır. Epididim, spermiyumları vas deferense doğru nakleder. Bu işlem 2 günden 11-12 güne kadar herhangi bir zamanda olabilir (55-57). Epididimden sperm transit zamanı günlük sperm üretim miktarıyla doğru orantılıdır (57). Epididim boyunca spermatozoa hareketsiz kabul edildiğinden buradaki spermatozoa hareketinden esas olarak epididimal kanalı çevreleyen kontraktıl hücrelerin spontan ritmik kontraksiyonları sorumludur (58-61).

Epididim spermeleri bir süreliğine depolar. İnsanlarda, total epididimal spermatozoa sayısının yaklaşık yarısı kaudal bölgede depolanır (57). Kauda epididimde depolanan spermatozoa, progresif hareket geliştirme ve yumurtayı fertilize etme kapasitesindedir. Buna karşın normal zamandan daha fazla epididimde kalan spermelerin ise fertilizasyon yetenekleri azalmaktadır (sperm yaşlanması) (57).

Epididimde spermeler hareket kabiliyeti kazanır. Eferent kanalcık, kaput, proksimal korpus ve epididim kaudasından alınan spermatozoaların hareket oranları sırasıyla %0, %3, %12, %30 ve %60’ dır (62-64). Tersine epididimal obstrüksiyonu olan hastalarda distal epididimden elde edilen spermeler zayıf hareket gösterirken proksimal epididimden elde edilen spermelerde optimal sperm hareket kalitesi olduğu rapor edilmiştir (65-67).

Epididim spermin fertilizasyon için matürasyonunu sağlar. Eldeki bilgiler testiküler spermatozoaların yumurtayı fertilize etme yeteneği olmadığını göstermektedir (68, 69). Sperm fertilizasyon kapasitesi epididim boyunca daha ileri migrasyon ile artmaktadır. Fertilizasyon kapasitesine sahip spermeler kaputta çok az iken, korpus distalinde veya kauda proksimalinde artmaktadır (22).

Epididimde 5 α -redüktazın yüksek düzeyi ve dihidrotestosteronun rölatif olarak fazlalığı, bu androjenlerin epididimal fonksiyonda önemli olduğunu desteklemektedir (70). Epididimal fonksiyonlar androjen bağımlıdır (69, 71, 72). Yapılan çalışmalarda diğer aksesuar seks bezleriyle karşılaştırıldığında epididimin yapısı ve fonksiyonunun devamı için yüksek androjen düzeylerine ihtiyaç duyduğunu

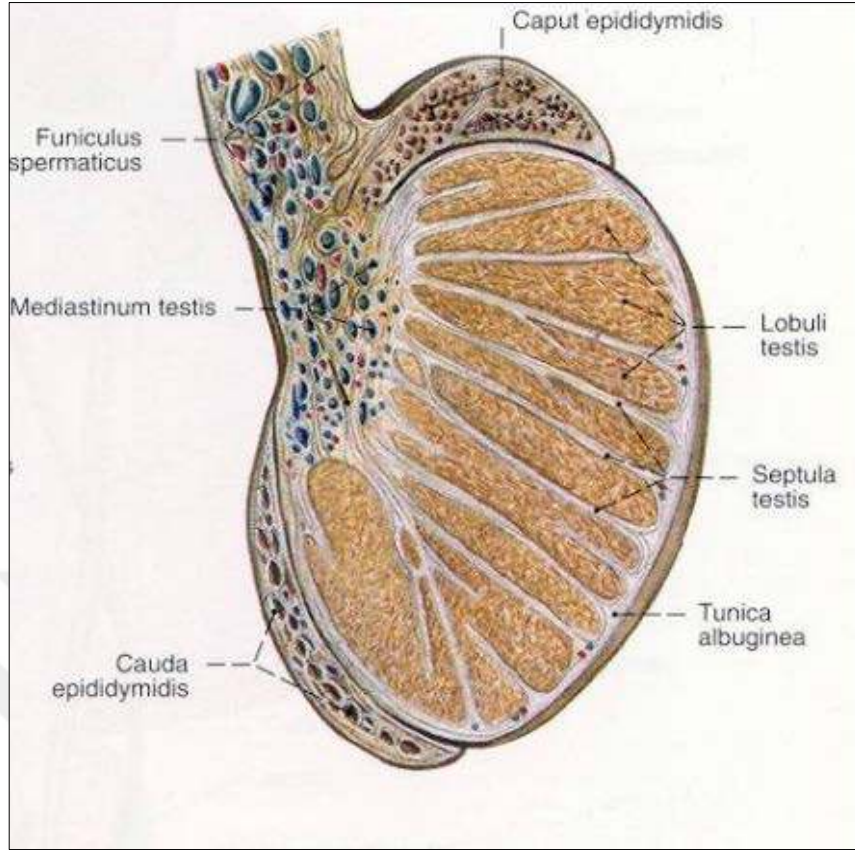
göstermektedir (73). Yine çalışmalarda epididim fonksiyonunun artan ısıdan negatif yönde etkilendiğini göstermiştir (74, 75). Bu durum varikozel ve kriptorşidizmde yaşanan infertilitede epididimin rolünü ortaya koymaktadır. Bunun dışında epididimde spermatozoa depolama yeteneği sempatik sinir sisteminden etkilenir. Epididimin parsiyel denervasyonu, kauda epididimde anormal spermatozoa birikimi ve mevcut spermatozoaların eğimli ve düz hatlı yüzme hareketlerinde azalma ile sonuçlanır (76).

Kauda epididim ve duktus deferenste depolanan spermatozoaların özellikleri ise kısaca şöyledir. Olgun sperm hücresi yaklaşık 60 mikron boyunda (77) olup baş, boyun, orta parça ve kuyruk bölümlerinden oluşur. Yaklaşık 4,5µm boyunda ve 3 µm genişliğinde olan oval sperm başı esas olarak son derece sıkı kromatin materyal bulunduran bir nükleus ve membran bağlı organel olan akrozomu içerir (78, 79). Başın büyük kısmını nükleus kaplar. Başın 2/3 ön kısmı akrozom denen bir kılıfla kaplanmıştır. Akrozomda fertilizasyondan önce yumurtanın dış kılıfının penetrasyonu sağlayan enzimler bulunur (22). Spermatozoanın orta parçası mitokondri ile çevrelenmiştir. Bu bölge, dış çevresinde bir seri yoğun lifler bulunan heliksiyal dizilmiş mitokondriler ve sperm aksonunun tipik 9+2 mikrotübüler yapısını içeren oldukça organize olmuş bir segmenttir (80). Kuyruğu oluşturan esas parça kısmı(aksonem) ve dış yoğun fibrillerden meydana gelmiştir. Dışarıdaki disülfid bağlarından zengin yoğun liflerin, progresif hareket için gerekli sperm kuyruğu rijiditesini sağladığı düşünülmektedir (22). Sperm aksonomu, hareket ile sonuçlanan mekanik harekete ATP "nin kimyasal enerjisinin iletimi için gerekli proteinleri ve enzimleri içerir. Dış yoğun lifler ve aksonemal yapılar, çevresi fibröz bir kılıf ile sarılmış spermatozoanın esas parçası boyunca ve hafif değişiklikler ile orta parçada bulunur. Esas parçanın distal ucunda dış yoğun lifler sonlanır ve son parçada öncelikli yapı olan aksonomu terk eder (22). Son parça hariç spermatozoa iyon ve diğer moleküllerin transmembran hareketini kontrol eden oldukça özelleşmiş bir plazma membranıyla sarılıdır (81). Sperm baş bölgesini örten plazma membranı, fertilizasyonun erken evrelerinde sperm-yumurta etkileşiminde rol alan özelleşmiş proteinleri içerir (82, 83).

2.3. Testis ve Epididim Anatomisi

Yetişkin testisleri, 3-5 cm uzunluğunda, 2-4 cm genişliğinde ve 3 cm ön-arka çapında ölçülen ovoid şekilli bezlerdir. Her bir testis 12,5 ile 19,0 gr arasında değişen ağırlığa sahiptir. Testis boyutu ve ağırlığı yaşla birlikte azalır (84, 85). Tunica albuginea adı verilen fibröz bir kılıf ile sarıdır. Tunica albugineanın iç kısmından çıkan ince septasyonlar (septula), posteriora birleşerek mediastinum testisi oluşturur. Mediastinum testikuler damar ve kanalların testise giriş ve çıkışında destek görevi yapar. Septulalar 900 kadar seminifer tübüleri içeren nodülleri oluşturur. Seminifer tübüller mediastinumda birleşerek 20-30 kadar daha büyük kanalları oluşturur. Bunlara tubuli recti denir. Tubuli rectiler mediastinumda rete testis denen bir kanal ağı sistemini oluştururlar.

Epididim testisin posterolateralinde yer alan, testisten hafifçe daha hipoeoijen tübüler yapıdır. Baş, gövde ve kuyruktan oluşur. Baş kısmı testisin süperiorunda yer alır ve en geniş kısmıdır. Rete testisten çıkan 10-15 efferent kanal tarafından oluşturulur. Bu kanallar birleşerek duktus epididim denilen tek bir geniş kanal oluşturur. Bu duktus gövde ve kuyruğun ana kesimini oluşturur. Gövde testisin posterolateralinde yer alır, kuyruk ise testis alt polü komşuluğundadır (86).



Şekil 1: Testis ve epididim anatomisi (87).

2.3.1. Testisin Arteriel Anatomisi

Testisler esas olarak testiküler arter tarafından beslenir. Vazal ve kremasterik arterlerde testisin arteriel kanlanmasına katkı sağlar. Böylece testis üç ayrı arteriel sistem tarafından beslenmiş olur.

2.3.1.1. İnternal spermatic (testiküler) arter

Esas testiküler arterdir. Testis kan akımının 2/3 ünü sağlar. Abdominal aortadan renal arterin altından anterolateral yüzden çıkar, posterior olarak periton dış yüzünde ilerler, üreter ve eksternal iliak arterin alt kısmını çaprazlayarak inguinal kanal iç halkasında spermatic korda katılır, kordda internal spermatic faysa içinde seyrederek, testise girmeden önce skrotal seviyede yüksek oranda kıvrılma ve dallanma gösterir ve epididimal dallar verir. Testis orta polde, posteriorda, epididimisin altında tunikayı oblik olarak geçerek

testise girer. Tunika albuginea kontraktıl yapısının testis kan akışı üzerine rolü olup olmadığı açık değildir. İnsan testiküler parankimi için 100 mg dokuya yaklaşık 9 ml/dk kan sağlar (88). Kan akışı metabolik ihtiyaca göre değişkenlik göstermektedir.

İnternal spermatik arter testise girdikten sonra subtunikal olarak testikuler parenkimin posterior yüzeyi boyunca anteriora uzanan transvers dallar vererek inferiora doğru iner, alt pol üzerinde anterior olarak ilerler, daha sonra parankimal dalları vererek ön yüzey boyunca superior olarak seyrederek ve üst polde end arter özelliği göstererek sonlanır. Bu traseyi gösteren major superfisial bir arterin %98 oranında bulunduğu gösterilmiştir (89). İnternal spermatik arter alt polde deferensiyel ve kremasterik arterlerle, üst polde deferensiyel arterle anastomoz yapar (89,90).

2.3.1.2. Eksternal spermatik (Kremasterik) arter

Testis kan akımının 1/6'ini sağlar, esas olarak tunika vajinalisi besler. A. iliaka eksterna'nın dalı olan a. epigastrika inferior'dan internal inguinal ring içinde ayrılır, testikuler mediastinumda internal spermatik ve deferensiyel arterlerle anastomoz yapar, tunika vaginalis üzerinde ağ yaparak sonlanır.

2.3.1.3. Deferensiyel (Vazal) arter

Testis kan akımının 1/6'ini sağlar, a. iliaka interna'nın uc dalı olan a. vezikalis süperior veya inferior'dan çıkar, vaz deferens ve epididimisin globus minor'unu besler, testise yakın yerde internal spermatik arterle anastomoz yapar. İnternal spermatik arter bağlanırsa kremasterik arterinde katkısıyla testis kan akımını artırarak regülasyon sağlar. Bu regülasyon testis atrofisini önlemede yeterli olsa bile spermatogenezi desteklemek için yeterli olmayabilir. Varikoselektomide testis arterini koruma konusunda tam bir görüş birliği olmamasına karşın insan ve hayvan modellerinde arter ligasyonuna bağlı testis iskemisinin spermatogenez ve germinal epitel üzerindeki bozucu etkilerini gösteren çalışmalar vardır (91-93).

2.3.2. Testiküler-skrotal Venöz Sistem

Testikuler venöz drenaj internal spermatic (Testikuler) ven, eksternal spermatic (Kremasterik) ven, deferensiyel (Vazal) ven ve gubernekuler ven olarak dört ayrı sistemle sağlanmaktadır.

İnternal spermatic (Testiküler) ven; İnternal spermatic artere eşlik eder, solda renal vene dik olarak, sağda v. Cava inferiora oblik olarak açılır. İnce duvarlı ve zayıf muskulerize olduğu için durgunlaşma eğilimi gösterir, sol internal spermatic ven daha yüksek konumu ve sol testisin daha aşağı pozisyonu nedeniyle sağdakinden 8-10 cm daha uzundur, inferior vena cava'nın daha fazla akmasıyla olan bir cekiş etkisiyle sağdaki drenajı arttırdığı düşünülmektedir (94).

Deferensiyel (vazal) ven, vaz deferense eşlik eder, süperior-inferior vezikal ven'ler yoluyla internal iliak ven'e dökülür.

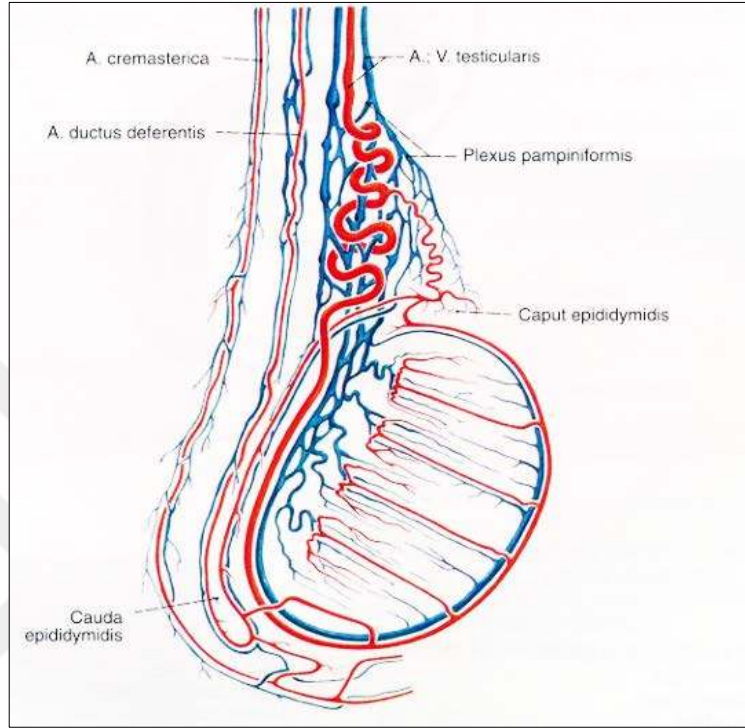
Eksternal spermatic (kremasterik) ven, spermatic kordun posteriorunda yer alır, eksternal inguinal ring bölgesinde yüzeysel ve derin inferior epigastrik venlere ve yüzeysel eksternal ile derin pudental venler yoluyla eksternal iliak vene açılır.

Gubernakular ven, eksternal pudental vene oda safen ven yoluyla eksternal iliak ven'e drene olur. Varikoselektomi ameliyatları sonrası nüks açısından önemlidir.

2.3.3. Pleksus Pampiniformis

İntratestiküler küçük venler, testis yüzeysel venlerine ve rete testis'de hiler venlere açılırlar, daha sonra testis ve epididimden kaynaklanan venler, mediastinumdan çıkar ve ductus deferens önünde ve testikuler arter çevresinde 8-12 venden oluşan bir şebeke halinde serbest anastomoz yapan 3 ayrı ven grubu pampiniform pleksusu oluşturur. Pampiniform pleksustaki vaskuler yapı, bazı alanlarda sadece damar duvarlarının kalınlığıyla ayrılan karşılıklı akan arter ve venlerle, küçük moleküllerin ve ısının değişimini kolaylaştırır (95). Testosteron konsantrasyon gradientine göre pasif difüzyonla venden artere taşınır (96). Spermatic kordda, ısının karşılıklı akımla değişimi, normal bireylerde rektal ısıdan 2-4°C daha düşük olan testise kan sağlayarak ısı regülasyonuna katkı sağlar (97). Pampiniform pleksus, epididim ve skrotal duvarın drenajını sağlayan kremasterik pleksus ve deferensiyel ven sistemi arasında, scrotum ve inguinal kanal seviyesinde birbirleriyle

anastomozlar vardır, pleksuslar tekrar kendi aralarında birleşerek venleri oluştururlar, böylece deferensiyel ve kremasterik gruplar, internal spermatik ven grubunun ligasyonundan sonra testisten venöz dönüş için kollateral yol sağlamış olur.



Şekil 2: Testis ve Epididimisin damarları. Arterler anastomoz oluşturmaktadır (87).

2.4. İnfertilite

İnfertilite, bir yıl korunmasız cinsel birleşmeden sonra gebe kalamama olarak tanımlanır. Çiftlerin yaklaşık %15'i korunmasız geçen düzgün bir cinsel hayata rağmen ilk bir yıl içerisinde çocuk sahibi olamamaktadırlar. Olguların % 20'sinde erkek tek başına sorumlu bulunurken, % 30-40'ında kadın faktörüne eşlik eden bir patoloji mevcuttur. Dolayısıyla, infertil çiftlerin yarısında bir erkek faktörü söz konusudur (1). İnfertilitede eğer erkeğe ait bir problem söz konusu ise, bu sıklıkla sperm parametrelerinde bir bozulma ile ortaya çıkar. Oysa sperm değerleri normal olsa da cinsel fonksiyon bozuklukları ya da penil deformiteler gibi sorunlarda infertilite nedeni olabilir. Ayrıca, spermin kalitatif bozuklukları da her zaman standart testlerle ortaya çıkarılamayabilir. Özellikle kromatin hasarları, fertilizasyon ve embriyo gelişim bozukluğu durumları da son yıllarda üzerinde sık durulan konular arasındadır.

Ortadan kaldırılması ile sağlıklı gebeliklerin elde edilebileceği birçok çevresel faktör, değişik mekanizmalarla spermatozoanın kapasitasyonunu ve neticede oosit ile etkileşimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Tedaviden yeterli sonuç alınabilmesi için, tanının iyi konması gerekir. Örneğin obstrüksiyon ve hipogonadotropik hipogonadizm tedavi edilebilir patolojiler arasında sayılırken, viral orşite bağlı sekonder bilateral testis atrofisi geri döndürülemez hasardır. Ayrıca, bazı azospermik erkeklerin testislerinde aktif spermatogenez odakları mevcut olup, tedavi ile sperm yapımı uyarılabilir (2, 3). Tam değerlendirilmesi neticesinde, düzeltilemeyecek bir patolojiye sahip olduğunun anlaşılması, erkeğin gereksiz ve stres yaratacak uzun tedavi protokolleri içerisine girmesini önler. İnfertilite olgularında erkeğin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir. Diğer yandan, sağlıklı bir gebeliğin başarılabilmesi için optimal değerlendirme protokolü içerisinde erkek faktörünün normal bulunmasının yanı sıra kadında ovulasyon, tubaların açıklığı ve fonksiyonel durumu, uterus kavitesinin durumu ile servikal faktörlerin de ortaya konmuş olması gerekir (98).

2.5. İnfertil Çiftlerde Erkeğin Değerlendirilmesi

İnfertilite nedeniyle başvuran erkeğin öyküsü, özgeçmişi ve soygeçmişi iyi sorgulanıp fizik muayenesi sistematik bir şekilde yapılmalıdır (99). Tüm bunlardan elde edilecek bulgulara göre laboratuvar tetkikleri yapılmalı ve gerekirse görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır. EAU (Avrupa Üroloji Derneği)'nin Erkek İnfertilitesi Kılavuzunda infertilite nedenleri tablo 1'de gösterilmiştir (99).

İnfertil erkeğin değerlendirilmesindeki temel amaçlar:

1. Düzeltilebilir durumları aydınlatmak
2. Erkek eşin spermi kullanılarak ÜYT (Üremeye yardımcı tedavi) ile tedavi edilebilen düzeltilemeyen durumları saptamak
3. Hiçbir teknik ile düzeltilemeyen sadece donör inseminasyon veya evlat edinme ile tedavi edilebilen durumları saptamak
4. Erkekte kısırlıkla birlikte olan önemli hastalıkları saptamak
5. Hastayı ve doğacak bebeği etkileyen kromozomal ve genetik anomalileri saptamak

2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene

Hastanın kısırlık öyküsü, seksüel öykü, çocukluk çağı, tıbbi öykü, cerrahi öykü ve aile öyküsü detaylıca sorgulandıktan sonra fizik muayenede genel vücut görünümü, sekonder seks karakterleri, skrotum, testis volümleri, vaz deferens ve epididimler değerlendirilmelidir.

2.5.2. Laboratuvar ve Görüntüleme

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde öykü ve fizik bakıdan sonra ilk istenecek laboratuvar testi semen analizidir. İlk semen analizi normal ise yeni bir semen analizine gerek yoktur, anormal ise bir ay sonra ikinci bir semen analizi yapılır (100). HHG aksın değerlendirilmesi açısından sabah (saat 07-11 arasında) kanında FSH ve Total Testosteron (TT), gerektiğinde LH, Prolaktin (PRL) ve Estradiol (E2) düzeyleri ölçülmelidir. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularından sonra gerektiğinde skrotal ultrasonografi (USG) ve transrektal ultrasonografi (TRUSG) gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulur.

Tablo 1: Erkek infertilitesiyle ilgili faktörlerin dağılımı (99).

Tanı	Olgular(tümü, n: 12.945)	Azoospermik olgular(n:1.446)
	%100	%11,2
Olası infertilite sebebi	42,6	42,6
İnmemiş testis	8,4	17,2
Varikosel	14,8	10,9
Sperm otoantikörleri	3,9	-
Testiküler tümör	1,2	2,8
Diğer	5,0	1,2
İdiopatik infertilite	30,0	13,3
Hipogonadizm	10,1	16,4
Klinefelter sendromu	2,6	13,7
XX male	0,1	0,6
Primer (testiküler)	2,3	0,8
Sekonder (hipogonadotropik)	1,6	1,9
Kallmann sendromu	0,3	0,5
İdiopatik hipogonadotropik	0,4	0,4
Hipofiz cerrahisi sonrası	<0,1	0,3
Diğer	0,8	0,8
Geç başlangıçlı hipogonadizm	2,2	-
Gecikmiş puberte (yapısal)	1,4	-
Sistemik hastalıklar	2,2	0,5
Malign hastalıklara bağlı krioprezervasyon	7,8	12,5
Testis tümörü	5,0	4,3
Lösemi	1,5	4,6
Lenfoma	0,7	2,2
Sarkom	0,6	0,9
Ereksiyon/ejekülasyon bozuklukları	2,4	-
Tıkanıklıklar	2,2	10,3
Vazektomi	0,9	5,3
Kistik fibroz (CBAVD)	0,5	3,1
Diğer	0,8	1,9

2.5.2.1. Semen Analizi (Spermiyogram)

2.5.2.1.1. Örneğin Toplanması

Analizle örnek alımı arasındaki zamanın kontrolü ve semenin sıcaklık farklılığına maruz kalmaması için örnek laboratuvar yakınında özel bir odada alınmalıdır. Örnek en az iki günlük cinsel perhiz sonrasında alınmalıdır ancak cinsel perhiz süresi yedi günü geçmemelidir. Semen likefiye olurken 37°C’de inkübatörde bekletilmelidir. Örneğin bir kısmı verilemediyse raporda belirtilmelidir. Bu durumda cinsel perhiz sonrasında ikinci bir örneğin alınması gerekecektir.

2.5.2.1.2. İlk Makroskobik İnceleme

Likefaksiyondan hemen sonra ya da ejakülasyondan sonraki 30 dakika ile bir saat içinde semenin gözlenmesi ile analize başlanmalıdır. Likefaksiyon genellikle ilk 15 dakika içinde görülmesine karşın normal semenin likefaksiyonu oda sıcaklığında 60 dakikada tamamlanır.

Ejakülatın hacminin oluşumuna ağırlıklı olarak seminal vezikül, prostat salgıları, az bir oranda bulboüretral bezler ve epididim katkıda bulunur. Total sperm hücresi ve sperm olmayan hücrelerin sayısının hesaplanmasında kullanılacağı için hacmin hassas bir şekilde ölçülmesi gerekir. Hacim en iyi şekilde örneğin içine verildiği kabın ağırlığı tartılarak ölçülebilir. Dansite 1gr/ml olarak varsayılır. Hacmin 0.3-0.9 ml daha düşük hesaplanmasına neden olabileceğinden, örneğin pipete veya enjektöre çekilmesi veya ölçme silindrine boşaltılması tavsiye edilmemektedir (101-104). Semen hacmi için en düşük referans değeri 1.5 ml’dir.

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2010 Kriterlerine Göre Semen Analizi İçin En Düşük Referans Değerler (5. persentil ve %95 güvenlik aralıkları).

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

2.5.2.1.3. pH

Semen pH'sı esas olarak alkali özellikteki seminal vezikül sekresyonu ile asidik prostatik sekresyon olmak üzere aksesuar bezlerin sekresyonları arasındaki dengeyi yansıtır. pH likefaksiyondan sonra o laboratuvar için belirlenmiş standart bir zamanda, tercihen 30 dk içinde ölçülmelidir. Normal örnekler için aralığı 6.0 ile 10.0 arasında olan pH kağıdı kullanılmalıdır. Semen örneği iyice karıştırıldıktan sonra bir damla semen pH kağıdı üzerine eşit olarak yayılır, 30 saniyeden uzun olmamak koşulu renk değişimi beklenir ve kalibrasyon çubuğu ile karşılaştırılarak pH okunur.

Semen pH'sı için alt referans değeri 7,2 olarak kabul edilmiştir. Düşük hacimli ve sperm sayısı az olan bir örnekte eğer pH 7,0'dan küçükse ejakülatuar kanal obstrüksiyonu veya seminal vezikül gelişiminin yetersiz olduğu konjenital bilateral vas deferens agenezisi akla gelmelidir (105,106,107,108). Semen pH'sı doğal tamponlama azaldıkça zamanla artabilir. Bu nedenle yüksek pH değerleri klinik olarak az miktarda yararlı bilgi verir.

2.5.2.1.4. Sperm Motilitesi

Ejakülasyondan sonraki ilk bir saat içinde, tercihen likefaksiyondan sonraki 30 dakikada motilite değerlendirilmelidir. Taze hazırlanmış preparatların stabil hale gelmesi için yaklaşık bir dakika bekletilir. Motilite değerlendirmesi faz kontrast mikroskopta 200-400 büyütmede yapılır. Motilite değerlendirmesi faz kontrast mikroskopta 200-400 büyütmede yapılır. Sperm motilitesi 37°C'de ısıtılmış tabla üzerinde veya oda sıcaklığında bakılabilir. Farklı motilite kategorilerindeki spermelerin oranlarını hesaplayabilmek için en az beş mikroskopik alanda en az 200 sperm hücresinin değerlendirilmesi gerekir.

Yeni sınıflandırmada motilitenin değerlendirmesi için spermleri progresif hareketli, nonprogresif hareketli ve hareketsiz şeklinde sınıflandıran basit bir yöntem tavsiye edilir.

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

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

Hareketsiz: Hiç hareketin olmaması.

Bir önceki WHO baskısında progressif hareketli spermeler hızlı ileri hareketli ve yavaş ileri hareketli olarak sınıflandırılıyordu ancak bunun teknisyenler tarafından yanlışlık olmadan doğru bir şekilde hesaplanması zordur. Ayrıca sperm motilitesi tartışılırken total hareketliliğin mi yoksa progresif hareketliliğin mi olduğu belirtilmelidir. Önce progresif hareketli olanlar sonra nonprogresif hareketliler ve

hareketsizler değerlendirilir. Total hareketlilik için en düşük referans değer %40 iken bu değer progresif hareketlilik için %32'dir.

2.5.2.1.5. Sperm Canlılığı

Sperm canlılığı hücre membranı bütünlüğünün değerlendirilmesi esasına dayanır. Bu testle hareketlilik değerlendirmesinin doğru yapıp yapılmadığı da kontrol edilebilir. Canlı olmayan hücrelerin sayısı hareketsiz olan spermilerin sayısını aşmamalıdır. Normalde canlı hücrelerin sayısı motil hücrelerden fazladır.

Hareketsiz spermilerin canlı olup olmadıkları klinik açıdan önemlidir. Canlılık değerlendirmesinin sonuçları aynı semen örneğinin hareketlilik sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir. Canlı ama hareketsiz hücrelerin büyük oranda bulunması kuyruktaki yapısal defektlerin göstergesi olabilir (109). Hem hareketsiz hem de ölü hücrelerin (nekrozoospermi) yüksek oranda bulunması ise epididimal bir patolojinin göstergesi olabilir (110,111). Sperm canlılığı için en düşük referans değer %58'dir.

2.5.2.1.6. Sperm Sayısı

Sperm konsantrasyonu her bir ünite semen volümü başına düşen sperm sayısını ifade ederken total sperm sayısı tüm ejakülattaki sperm sayısını ifade eder. Total sperm sayısı semen analizi sırasında hesaplanan sperm konsantrasyonundan elde edilir. Ejakülattaki total sperm sayısı ve sperm konsantrasyonu dölleme yeteneği, gebelik oluşumuna kadar geçen süre ve gebelik oranları ile ilişkilidir (112-116). Normal bir erkekte obstrüksiyon yoksa ve cinsel perhiz süresi çok uzun değilse total sperm sayısı testis volümü ile koreledir ve bu da testislerin sperm üretme yeteneğini ve yolun sağlamlığını gösterir (117,118).

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

Fertil popülasyonda bildirilen ortalama sperm sayısı mililitrede 70–100 milyondur. WHO'nun referanslarına göre olması gereken en az sperm sayısı 15 milyon/ml'dir. Bu değerin altı oligospermi olarak adlandırılmaktadır. İzole

oligospermi nadirdir, çoğu zaman sebebi bilinmez ve bazen androjen eksikliğine bağlı olabilir. Sayı 10 milyon/ml'den az olursa testosteron ve FSH düzeylerinin bakılması önerilmektedir. Sadece FSH yüksekliği spermatogenezdeki sıkıntıyı gösterir ve tam bir endokrinolojik değerlendirmeye gerek yoktur. Ejakülatta spermatozoa hücrelerinin hiç görülmemesi azospermi olarak adlandırılır. Azoospermi; yetersiz hormonal stimülasyon (hipogonadotropik hipogonadizm), spermatogenez anormallikleri ya da obstrüksiyon nedeniyle meydana gelebilir. Azoospermik hastanın değerlendirilmesi, azosperminin spermatogenez eksikliğinden mi yoksa duktal obstrüksiyondan mı kaynaklandığını saptamaya yönelik olmalıdır. Santrifüj edilmiş semen örneğinde sperm saptanması bilateral duktal obstrüksiyonu ekarte ettirir (119).

2.5.2.1.7. Sperm Morfolojisi

İnsan sperminin morfolojik değişkenliği, spermin morfolojik açıdan değerlendirmesini güçleştirmekle beraber özellikle postkoital mukustan olmak üzere kadın genital sisteminden ya da zona pellucida yüzeyinden elde edilen sperm gözlemleri normal bir sperm görünümünün tanımlanmasında yardımcı olmuştur (120-122). Normal formda görünen sperm hücrelerinin oranı ile fertilité sonuçları (gebelik oranları veya gebeliğe kadar geçen süre) arasında bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (123-126). Normal formlu sperm hücreleri için en düşük referans değeri %4'tür.

2.5.2.2. Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi

2.5.2.2.1. Ultrasonografik Skrotal Anormallikler

İnfertil erkeklerde çeşitli intra-ekstratestiküler anormallikler gösterilmiştir. Ultrasonografi ile varikosel, hidrosel, testiküler mikrolitiazis, epididimal genişleme ve epididimal kisti içeren anormal skrotal bulguların saptanmasının sıklığında anlamlı artış gösterilmiştir (7,8).

Varikosel spermatik korddaki testiküler venlerin anormal tortuöz ve dilate hal alması olarak tanımlanır (127). Varikosel erişkin erkek popülasyonunun %15-22'sinde görülmesine rağmen, infertilite araştırması nedeniyle başvuranların ortalama %30-40'

ında saptanan ve erkek infertilitesinin en sık rastlanan patolojisidir (128). Varikosel, ilerleyici testis hasarı ile seyrederek testis gelişiminde gerilemeye ve spermatogenezi bozarak infertiliteye neden olabilir. Varikoselin fertilité üzerine etkileri semen anomalileri (sperm sayısı, motilite ve morfolojide bozulma), testiküler volümde azalma ve Leydig hücre fonksiyonunda azalmayla ilişkilidir (129).

Pampiniform venlerin boyutlarına ilişkin normal değerler değişmekle birlikte, genellikle sırtüstü yatarken 2 mm, ayakta veya Valsalva manevrasıyla 2.5 mm ölçülen venlerin anormal olduğu kabul edilmektedir. Yalnızca bu kriter kullanıldığında ise, küçük varikoseller atlanacaktır. Normal venlerde ayakta ya da Valsalva ile büyüme minimal ya da 1 mm' den az olmalıdır. 1 mm' den daha fazla distansiyon, varikoseli gösterir (130).

Hidrosel tunika vajinalis yaprakları arasında anormal seröz sıvı birikimidir. Nadiren testis ve epididimin de üzerinde spermatik kord çevresinde sınırlı olabilir (131). Hidrosel ağrısız skrotal şişliğin en yaygın sebebinin oluşturur (132).

Spermatoseller, epididimal kistlerden daha yaygındır. Her iki kitlenin içeriği farklı olsa da, hem spermatoselin, hem de epididimal kistin epididimal tübüllerin genişlemesi sonucunda oluştukları düşünülmektedir (133). Kistler berrak seröz sıvı içerirken, spermatoseller içinde spermatozoon, lenfosit, yağ ve hücrel debrislerden oluşan bir sediment mevcuttur. İçeriği nedeniyle kistin içindeki sıvı yoğun sütümsü kıvamdadır (134). Her iki lezyon da önceden geçirilmiş epididimit veya travmaya bağlı oluşur. Hem spermatoseli hem de epididimal kistler ultrasonografide benzer görünümündedir. Klinik olarak kistle spermatoselin ayrımı çok önemli değildir. Spermatoseller hemen her zaman epididimin başında oluşurken, epididimal kistler epididim boyunca her yerde ortaya çıkabilir (135).

Testiküler mikrolitiazis unilateral veya bilateral olmak üzere seminifer tübüllerin içinde kalsifikasyonların bulunması durumuna verilen isimdir. Dejenere tübüler hücrelerdeki hasarlı Sertoli hücre fagositozuna bağlı olarak (sonucunda seminifer tübüllerde kalsifikasyon oluşur) geliştiği düşünülmektedir (136-137). Mikrolitiazis yaygın ve sınırlı olmak üzere iki formda değerlendirilmektedir (138). Yaygın formda, testis parankimi içerisinde dağılmış sayılamayacak kadar çok, hiperekojen küçük noktacık mevcuttur. Bu küçük noktacıklar (1-3 mm) nadiren gölge veya kuyruklu yıldız artefaktı oluşturur. Önceden önemsiz olduğu düşünülen sınırlı

formda ise her bir sonografik testis kesitinde beşten daha az sayıda hiperekojen noktacıktır.

2.5.2.2.2. Akımın değerlendirilmesi

Doppler US ile akım karakteristikleri incelenirken önemli olan nokta damardaki normal akım örneğinin iyi bilinmesidir. Akan kanda şekilli elemanların hızları farklı olduğu gibi akım yönleri de her zaman damar duvarına paralel değildir. Bunun nedenleri; sürtünme nedeniyle duvara yakın akımın daha yavaş olması, lümen düzensizliklerinin akım hızını bölgesel olarak değiştirmesi, türbülans akımın doppler açılarının devamlı değişmesi ve akımın devamlı değil pulsatil karakterde olmasıdır.

Doppler US ile elde edilen akım bilgileri niteliksel ya da nicelikselidir. Akımdaki değişiklikleri göreceli olarak değerlendirmek amacıyla yapılan ölçümler ise yarı niceliksel akım bilgileri verir.

Doppler US ile elde edilen niteliksel akım bilgileri akım varlığı, yönü ve şeklidir. Akımın hızı ve hacmi ise niceliksel akım bilgileridir. Pik sistolik / diyastol sonu hız indeksi, Rezistans indeksi (RI) ve Pulsatilité indeksi (PI)' de yarı niceliksel akım bilgileridir.

Akım varlığı ile yönünün ve akım hızının saptanması doppler US'nin temel işlevidir. Akım hacmi ise, damarın bir kesitinden değişik hızlarda akan kanın tümünü temsil eder. Bu nedenle eğer biz lümandaki tüm farklı hızları ölçebilirsek akım hacmini formülüne göre hesaplayabiliriz.

$$\text{Akım (cm}^3/\text{sn)} = \text{Ortalama hız (cm/sn)} \times \text{kesit yüzeyi (cm}^2\text{)}.$$

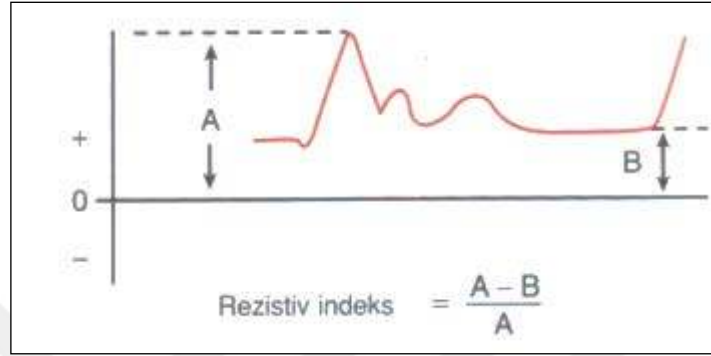
Kesit yüzeyi sistol ve diastolde değişir. Bu yüzden her zaman dairesel şekilde değildir.

Ortalama hız hesaplama yöntemlerindeki hata payları da yüksektir. Bu nedenle akımın hacim ölçümündeki duyarlılığı düşüktür. Dolayısıyla doppler US'deki akım hacim değerleri sadece sınırlı bir yaklaşımı ifade eder.

Yarı niceliksel doppler US verileri akıma direncin değerlendirilmesi amacıyla yapılan hesaplamalardır. Ölçülen direnç, akıma karşı tüm etkenlerden kaynaklanan dirençlerin toplamıdır ve damarın doppler spektrumundan hesaplanabilir. Direnç,

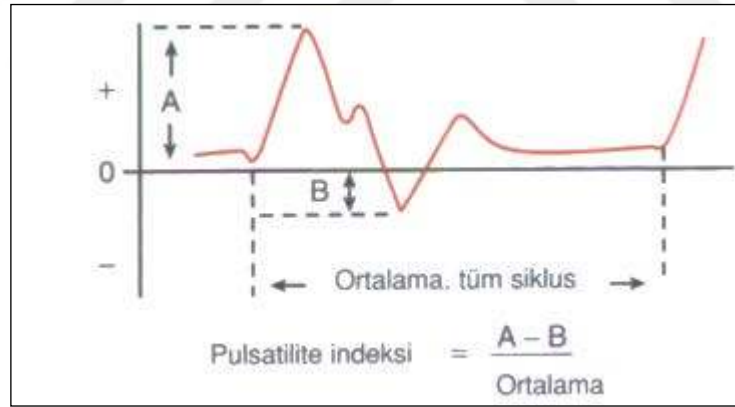
akımı kendi içerisinde değerlendiren bazı indekslerle gösterilir. Pratikte bu amaçla, şu indeksler kullanılır. Akımın yarı niceliksel değerlendirilmesinde indeksler Şekil 4, 5 ve 6’da gösterilmiştir.

Rezistif İndeksi (RI)= Pik sistolik hız – End diyastolik hız /Pik sistolik hız



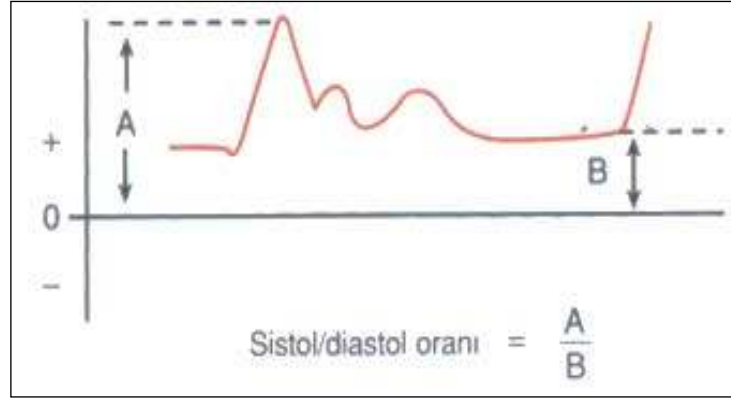
Şekil 3: Rezistif İndeksi (139)

Pulsatilite İndeksi (PI) = Pik sistolik hız – end diyastolik hız / ortalama hız



Şekil 4: Pulsatilite İndeksi (139)

Pik sistolik hız / end diyastolik



Şekil 5: Pik sistolik hız / end diyastolik hız (139)

Bu indeksler oldukça kaba olmakla birlikte anormal akımın değerlendirilmesinde yararlıdır.

Pik sistolik/diyastol sonu hız oranı obstetrik ultrasonografide umbilikal kord ve uteroplental akımın değerlendirilmesinde kullanılır.

Rezistif indeksi, payda hiçbir zaman sıfır olmayacağından daha duyarlı kabul edilir ve özellikle renal transplantların incelenmesinde kullanılır.

Pulsatilité indeksi ise ortalama hız dikkate alındığından daha duyarlı gibi görülür. Ancak ortalama hızın elde ediliş yöntemi konusunda tartışmalar ve zorluklar olduğundan kullanımı yaygın değildir (140).

2.5.3. Genetik İnceleme

EAU, AUA (Amerikan Üroloji Derneği), ASRM (Amerikan Üreme Tıbbi Derneği) ve WHO (Dünya Sağlık Örgütü) kılavuzlarına göre sperm konsantrasyonu <5 milyon/ml olan olgular ile NOA (non-obstrüktif azoospermi) 'lı olgulara sitogenetik (karyotip) ve Y kromozom mikrolelesyon analizi istenmelidir (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi: Kasım 2015 ve Nisan 2016 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniğini tarafından daha önce hiç gebe kalmamış, en az bir yıl boyunca korunmasız denemeden sonra gebe kalmada başarısız olan çiftlerden, kadın doğum polikliniğine konsulte edilerek bayan faktörleri dışlanmış olan infertil erkek olgulardan, primer infertilite ön tanısı ile skrotal RDUS istemiyle gönderilen ve aynı zamanda semen analizi istenen 108 kişi çalışmaya dahil edildi.

Hastaların kabulünde testiküler atrofi ve inmemiş testis, inguinal herni, geçirilmiş genitoüriner travma yada cerrahi öyküsü olmama şartı arandı. 118 hastadan 1 hasta tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, 9 hasta varikozel operasyonu hikayesi ve 4'ünde kriptorşidizm ve orşioektomi hikayesi bulunduğundan çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak toplam 104 olguya ait 208 adet testis incelendi.

Çalışma prospektif olarak planlanmış olup öncesinde Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek onay alındı (Ek.1). Tüm hastalara işlem hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formları ile çalışmaya katılımları konusunda izin alındı.

US Uygulaması: Çalışmaya katılan tüm hastalara Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Radyodiagnostik Anabilim Dalında skrotal renkli doppler ultrasonografi tetkiki yapıldı. İncelemeler iki radyolog tarafından birlikte ortak karar ile değerlendirildi. Renkli doppler ultrasonografi tetkikleri Siemens Acuson S3000 marka cihazla yapıldı. Tüm incelemeler 9 MHz lineer prob kullanılarak yapıldı.

Hasta sırt üstü pozisyonda değerlendirildi. Kasıkların üstü bir havlu ile örtülerek skrotal kese bunun üstünde yukarı yerleştirildi. Penis hastanın karnı üzerine yatırıldı ve bir havlu ile kapatıldı. Ardından jel kullanılarak ultrasonografi cihazının doğrudan skrotuma teması ile inceleme yapıldı.

Skrotal Ultrasonografi ile öncelikle B-Modda testis boyutları, hacmi ve ekojenitesi değerlendirildi. Testisler, US ile transvers ve longitudinal incelendi, testiküler hacim hesaplanmasında Uzunluk x Genişlik x Yükseklik x 0,71 ultrasonografi formülü kullanıldı ve mililitre olarak ifade edildi (141). Epididim başı

boyutları (mm) ölçümünde longitudinal incelemede, epididim başı testis üst polü üzerinde pyramidal yapı görünümünde olup piramidin tabanından tepesine maksimum uzunluk ölçüldü. Epididim korpusu maksimal antero-posterior uzunluğu (mm), longitudinal incelemede orta kesimde ölçüldü. İntra veya ekstratestiküler anormallikler rapor edildi.

Renkli Doppler Ultrasonografide testiküler venler değerlendirildi. Venler Valsalva manevrası öncesinde, sırasında ve sonrasında boyut ve reflü varlığı açısından değerlendirildi. Venöz reflü varlığı Valsalva esnasında sepktral inceleme ile saptandı. Varikozel tanısı, US'de 1 veya daha fazla vende, maksimum çapın $> 2,5$ mm ve reflü süresi > 1 saniye olarak kabul edildi (130). Daha sonra Dupleks doppler modunda renkli inceleme ile skrotal arterin kapsüler ve intraparakimal dalları renk kodunda kodlanarak arter trasesi belirlendikten sonra tripleks Doppler modunda spektral incelemeye geçildi. Doppler spektral dalga formları "aliasing" artefaktına neden olmayacak en düşük PRF (pulse repetition frequency), gürültüye neden olmayacak en fazla kazanç ayarında, en düşük duvar filtresinde ve uygun pencere genişliği sağlandıktan sonra doppler açısı 30-60 derece olacak şekilde elde edildi. Ölçümler en az ardışık 3 benzer dalga formu alındığında kaydedildi. Her testis için skrotal arterin kapsüler ve intraparakimal dallarından PSV, EDV ölçüldü. Hız değerleri ile birlikte açıdan bağımsız olarak RI değerleri cihazdaki otomatik programlar ile hesaplandı. Tüm damarlardaki hız sonuçları santimetre / saniye (cm/sn) olarak kaydedildi.

Semen Analizi: Hastaların semen analizi standart teknikle 3 günlük cinsel perhizden sonra uygun şartlarda sperm örneği alınarak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı (142). Her hasta için farklı zamanlarda iki semen analizi yapıp değerlerin ortalaması alındı. Mililitredeki sperm sayısı 10 milyonun altında olan hastalarda hormonal değerlendirme (FSH, LH, Serbest Testesteron, Prolaktin) yapıldı. Mililitredeki sperm sayısı 5 milyonun altında olan hastalarda ek olarak genetik değerlendirme yapıldı. Çalışmamızda semen hacmi (ml), bir mililitredeki sperm sayısı (milyon/ml), total motilite (%) ve progresif motilite (%) kriterleri kullanıldı. Total motilite ve progresif motilite WHO kriterlerine göre semen analizinden hesaplandı. Total motilitede % 40' ın, progresif motilitede % 32' nin üzerindeki değerler normal olarak kabul edildi (142).

İstatistiksel analiz: Çalışmanın analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değer alan değişkenler frekans ve yüzde ile gösterildi. Ölçüm değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren ölçüm değişkenlerinin 2 grup karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare, Yates düzeltilmeli ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. Çalışmada p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

İnfertilite şikayeti ile başvuran çiftlerden, kadın doğum polikliniğine konsulte edilerek bayan faktörleri dışlanmış olan infertil erkek hastalardan skrotal RDUS istemiyle gönderilen ve aynı zamanda semen analizi istenen 118 hasta çalışmaya dahil edildi. 118 hastadan 1 hasta tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, 9 hasta varikozel operasyonu hikayesi ve 4'ünde kriptorşidizm ve orşioektomi hikayesi bulunduğundan çalışmadan çıkarıldı. Toplam 104 infertil erkek olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların skrotal US incelemesinde %9,6 testis parankim heterojenitesi, %13,5 varikozel, %30,8 epididim kisti, %1,9 mikrolitiazis ve %1,9 oranında hidrozel saptanmıştır. Olgular spermiyogram bulgularındaki sperm sayıları ve hareketliliklerine göre gruplandırıldı. Total sperm sayısına göre azospermik (Grup 1), oligospermik (grup 2) ve normospermik (Grup 3) olarak 3 grup şeklinde, sperm hareketliliklerine göre de sperm hareket bozukluğu olan (patolojik) ve sperm hareketi normal (normal) olarak 2 gruba ayrıldı. Total sperm sayılarına göre olan sınıflamada 14 (% 13,46) olgu azospermik (Grup 1), 60 (% 57,69) olgu oligospermik (grup 2), 30 (%28,85) olgu normospermik (Grup 3)'ti. Olguların yaşları 21 ile 42 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları $32,3 \pm 4,75$ idi. Azoospermik hastalarda yaş ortalaması $32,57 \pm 4,32$, oligospermik hastalarda yaş ortalaması $32,43 \pm 5,10$, normospermik hastalarda yaş ortalaması $31,93 \pm 4,30$ idi.

Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı parametreleri, semen hacmi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arasında sperm sayısı, total ve progresif hareketlilik açısından anlamlı fark saptandı ($<0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3: İnfertil erkek bireylerin demografik ve semen analizi özellikler

Parametre	GRUP			p değeri
	azoospermi (Grup 1) (n= 14)	oligospermi (Grup 2) (n= 60)	normospermi (Grup 3) (n= 30)	
Yaş (Mean±SD)	32.57 ± 4,32 (26-37)	32,43 ±5,10 (21-42)	31,93 ±4,30 (21-38)	0,98
Vucut Kitle İndeksi (kg/m2) (Mean±SD)	25,68 ± 1,75 (22,04-27,46)	25,99 ± 3,23 (21,13-33,08)	26,25 ± 1,95 (22,60-29,32)	0,84
Sigara, n (%)	12 (85,7)	40 (66,7)	20 (66,7)	0,312
Semen Hacmi	2,42 ± 1,34	3,80 ± 2,63	2,81 ± 1,17	0,10
Sperm Sayısı	0	16,27 ± 10,91	104,06 ± 69,8	<0,001
Total hareketlilik	0	52,23 ± 23,23	69,06 ± 8,53	<0,001
Progresif Hareketlilik	0	41,56 ± 21,49	58,80 ± 8,89	<0,001

Gruplar arasında varikosel, mikrolitiazis, epididim kisti, hidrosel ve tümör açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). 104 hastada azoospermik hastalarda varikosel izlenmezken, oligospermik hastalarda 10 (%16,7), normospermik olgularda 4 (%13,3) kişide varikosel saptandı. Mikrolitiazis açısından yalnızca 2 olguda (%6,7) normospermik grupta her iki testiste yaygın mikrolitiazis şeklinde gözlenmiş olup azoospermik ve oligospermik hastalarda mikrolitiazis saptanmadı. Azoospermik grupta 2 (% 14,3), oligospermik grupta 18 (% 30), normospermik grupta 12 (% 40) kişide epididim kisti/spermatosel saptandı. Hidrosel yalnızca 2 normospermik olguda izlenmiş olup azoospermik ve oligospermik hastalarda saptanmadı. Tümör açısından gruplar içerisinde pozitif olgu saptanmadı.

Gruplar arasında ortalama testis volümleri açısından karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Subgruplar arasında, normospermik erkek infertil olgularda testis volümü değerleri azoospermik ve oligospermik hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$, $p=0,002$, sırası ile). Benzer şekilde, azoospermik ve oligospermik hastalarda testis volümü değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,044$). Testis parankimal heterojenitesi azoospermik

hastalarda 2 (%14,3), oligospermik hastalarda 4 (%6,7), normospermik olgularda 4 (%13,3) izlenmiş olup gruplar arasında parankimal heterojenite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,495$). Gruplar arasında ortalama epididim baş ve korpus boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4: İnfertil erkek bireylerde sperm sayılarına göre B-Mode ultrasonografi bulguları.

Parametre	GRUP			p değeri
	azoospermi (Grup 1) (n= 14)	oligospermi (Grup 2) (n= 60)	normospermi (Grup 3) (n= 30)	
Ortalama testis volümü (ml) (Mean+SD)	13,34 ± 6,56 (4,03-22,55)	17,57 ± 4,76 (9,85-27,36)	20,65 ± 4,22 (12,00-28,05)	<0,001
Ortalama epididim baş (mm) (Mean+SD)	7,16 ± 0,77 (6,25-8,30)	7,48 ± 0,80 (6,15-8,85)	7,44 ± 0,94 (5,40-8,75)	0,370
Ortalama epididim korpus (mm) (Mean+SD)	2,61 ± 0,72 (2,00-3,85)	2,76 ± 0,46 (2,05-3,95)	2,89 ± 0,57 (1,95-4,05)	0,095
Varikozel,(mm) n (%)	0 (0)	10 (16,7)	4 (13,3)	0,103
Parankimal heterojenite, n (%)	2 (14,3)	4 (6,7)	4 (13,3)	0,582
Epididim kisti/spermatosel, n (%)	2 (14,3)	18 (30)	12 (40)	0,544

Gruplar arasında ortalama parankimal ve kapsüler testiküler arter PSV, EDV ve RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5: İnfertil erkek bireylerde sperm sayılarına göre parankimal ve kapsüler testiküler arter Doppler ultrasonografi bulguları

Parametre	GRUP			p değeri
	azoospermi (Grup 1) (n= 14)	oligospermi (Grup 2) (n= 60)	normospermi (Grup 3) (n= 30)	
Parankimal PSV(cm/sn) (Mean+SD)	4,82±0,81 (3,55-5,90)	5,96±1,54 (3,40-9,35)	7,30±1,61 (5,55-11,10)	<0,001
Parankimal EDV(cm/sn) (Mean+SD)	1,76±0,46 (1,05-2,50)	2,23±0,57 (1,25-3,90)	3,05±0,72 (2,10-4,60)	<0,001
Parankimal RI(cm/sn) (Mean+SD)	0,63±0,43 (0,58-0,71)	0,62±0,02 (0,59-0,67)	0,58±0,02 (0,56-0,63)	<0,001
Kapsüler PSV(cm/sn) (Mean+SD)	9,94±2,27 (7,90-14,60)	12,71±2,71 (8,20-18,70)	15,53±2,96 (8,80-20,20)	<0,001
Kapsüler EDV(cm/sn) (Mean+SD)	3,49±1,30 (2,15-6,20)	4,60±1,02 (2,90-7,15)	6,46±1,31 (3,25-8,50)	<0,001
Kapsüler RI (Mean+SD)	0,65±0,04 (0,58-0,76)	0,63±0,02 (0,60-0,69)	0,58±0,02 (0,54-0,63)	<0,001

Subgruplar arasında ortalama parankimal testiküler arter PSV, EDV ve RI değerleri açısından; Normospermik erkek infertil olgularda ile hem azoospermik ve hem de oligospermik hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Azoospermik ve oligospermik hastalarda arasında ortalama PSV ve EDV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken ($p=0,003$, $p=0,006$, sırası ile), ortalama RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,256$).

Subgruplar arasında ortalama kapsüler testiküler arter PSV, EDV ve RI değerleri açısından; Normospermik erkek infertil olgularda arasında hem azoospermik ve hem de oligospermik hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Azoospermik ve oligospermik hastalarda ortalama PSV

ve EDV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken ($p=0,001$, $p=0,001$, sırası ile) azoospermik ve oligospermik hastalarda ortalama RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,488$).

Çalışmaya dahil edilen infertil erkek olguların semen analizinde 34'ünde (%32,7) sperm hareket bozukluğu izlendi. Normospermik olgularda sperm hareket bozukluğu olan kişi bulunmazken oligospermik hastalarda 20 (%33,3), azoospermik hastalarda 14 (%100) kişi saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: B-Mode ve Doppler ultrasonografi bulguları ile progresif hareketlilik karşılaştırıldığında

Progresif hareketlilik	azoospermi	oligospermi	normospermi	Total
<32 (%)	14 (100)	20 (33,3)	0 0	34 (32,7)
≥32 (%)	0 0	40 (66,7)	30 (100)	70 (67,3)
Total (%)	14 (100)	60 (100)	30 (100)	104 (100)

Sperm hareket bozukluğu olan hastalarda yaş ortalaması $32,88 \pm 4,04$, normal olan hastalarda yaş ortalaması $32,02 \pm 5,06$ idi.

Progresif hareket açısından gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı parametreleri, semen hacmi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arasında sperm sayısı açısından anlamlı fark saptandı ($<0,001$) (Tablo 7).

Progresif hareket açısından gruplar arasında varikosel, mikrolitiazis, epididim kisti, hidrosel ve tümör açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Progresif sperm hareket bozukluğu olan 3 olguda (%8,8), sperm hareketi normal olan 11 olguda (%15,7) varikosel saptandı. Mikrolitiazis yalnızca 2 olguda (%2,9) her iki testiste yaygın mikrolitiazis şeklinde gözlenmiş olup sperm hareketi normal gruptaydı. Progresif sperm hareket bozukluğu olan grupta mikrolitiazis saptanmadı. Progresif sperm hareket bozukluğu olan grupta 10 (% 29,4), sperm hareketi normal olan grupta 22 olguda (% 31,4) epididim kisti/spermatosel saptandı.

Hidrosel yalnızca 2 (%2,9) olguda gözlenmiş olup sperm hareketi normal gruptaydı. Tümör açısından iki grupta da pozitif olgu saptanmadı.

Progresif hareket açısından gruplar arasında ortalama testis volümleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,059$). Progresif sperm hareket bozukluğu olan 4 olguda (%11,8), sperm hareketi normal olan 6 olguda (%8,6) parankimal heterojenite izlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,725$). Progresif hareket açısından gruplar arasında epididim baş boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken korpus boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0,471$, $p=0,041$, sırası ile).

Tablo 7: İnfertil erkek bireylerde sperm hareketliliklerine göre B-Mode ultrasonografi bulguları.

Parametre	Progresif hareketlilik		p değeri
	Patolojik ($< \%32$) n=34	Normal ($\geq \%32$) n=70	
Yaş (Mean+SD)	32,88 $\pm$ 4,04 (26-41)	32,02 $\pm$ 5,06 (21-42)	0,461
Vucut Kitle İndeksi (kg/m ²) (Mean+SD)	26,15 $\pm$ 1,90 (22,04-29,40)	25,96 $\pm$ 3,06 (21,13-33,08)	0,339
Ortalama testis volümü (ml) (Mean+SD)	16,12 $\pm$ 6,63 (4,03-27,36)	18,75 $\pm$ 4,39 (9,85-28,05)	0,059
Ortalama epididim baş (mm) (Mean+SD)	7,51 $\pm$ 0,75 (6,25-8,80)	7,38 $\pm$ 0,87 (5,40-8,85)	0,471
Ortalama epididim korpus (mm) (Mean+SD)	2,68 $\pm$ 0,64 (2,00-3,95)	2,83 $\pm$ 0,47 (1,95-4,05)	0,041
Semen Volümü (ml) (Mean+SD)	3,90 $\pm$ 3,11 (1,50-15,00)	3,16 $\pm$ 1,57 (1,50-10,00)	0,328
Total sperm sayısı (milyon/ml) (Mean+SD)	6,53 $\pm$ 7,29 (0,00-22,00)	55,37 $\pm$ 62,72 (0,20-240,00)	<0,001

Progresif hareket açısından gruplar ve subgruplar arasında ortalama parankimal ve kapsüler testiküler arter PSV, EDV ve RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: İnfertil erkek bireylerde sperm hareketliliklerine göre parankimal ve kapsüler testiküler arter Doppler ultrasonografi bulguları.

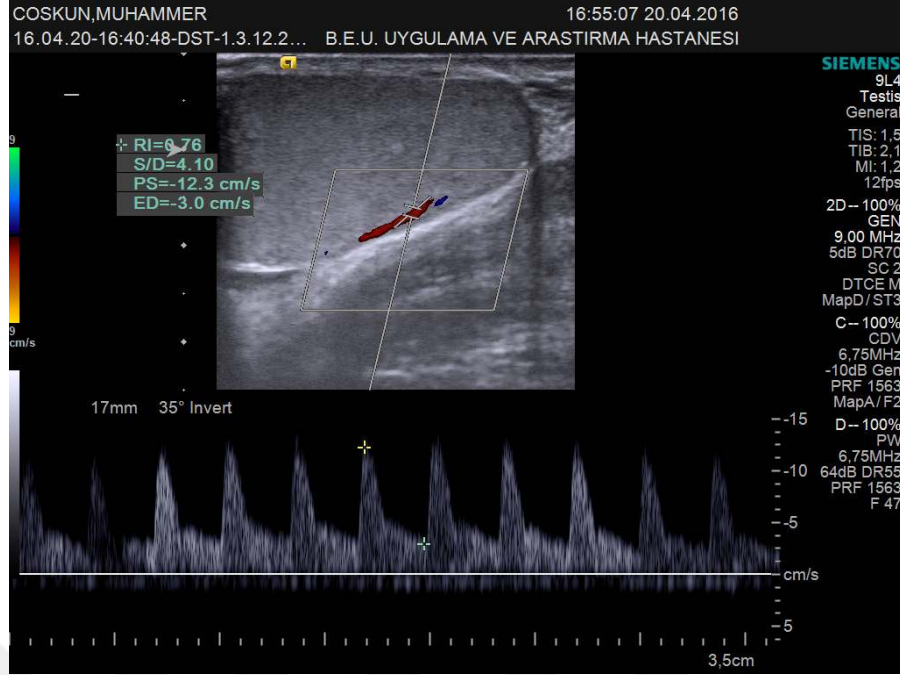
Parametre	Progresif hareketlilik		p değeri
	<32 (%) Patolojik n=34	≥32 (%) Normal n=70	
Parankimal PSV(cm/sn) (Mean+SD)	5,74 ± 1,31 (3,55-8,20)	6,41 ± 1,80 (3,40-11,10)	0,039
Parankimal EDV(cm/sn) (Mean+SD)	2,10 ± 0,51 (1,05-2,95)	2,55 ± 0,80 (1,25-4,60)	0,012
Parankimal RI(cm/sn) (Mean+SD)	0,63 ± 0,03 (0,58-0,71)	0,60 ± 0,02 (0,56-0,66)	<0,001
Kapsüler PSV(cm/sn) (Mean+SD)	11,69 ± 2,71 (7,90-16,45)	13,85 ± 3,25 (8,20-20,20)	0,002
Kapsüler EDV(cm/sn) (Mean+SD)	4,09 ± 1,14 (2,15-6,20)	5,42 ± 1,50 (2,90-8,50)	<0,001
Kapsüler RI (Mean+SD)	0,65 ± 0,04 (0,58-0,76)	0,61 ± 0,03 (0,54-0,68)	<0,001



Şekil 6: Sol testis boyutlarının B-mod görünümü



Şekil 7: Sağ epididim baş boyutunun B-mod görünümü



Şekil 8: Sol testiküler arter kapsüler dalına ait RDUS ve spektral doppler inceleme görüntüsü



Şekil 9: Sağ testiküler arter intraparenkimal dalına ait RDUS ve spektral doppler inceleme görüntüsü

5. TARTIŞMA

İnfertil çiftlerin yaklaşık %15'i korunmasız geçen düzgün bir cinsel hayata rağmen ilk bir yıl içerisinde çocuk sahibi olamamaktadırlar. Olguların % 20'sinde erkek tek başına sorumlu bulunurken, % 30-40'ında kadın faktörüne eşlik eden bir patoloji mevcuttur. Dolayısıyla, infertil çiftlerin yarısında bir erkek faktörü söz konusudur (1). İnfertilitedeki erkek faktörleri için birçok sebep ileri sürülmüştür. Son birkaç yılda, sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi olarak da tanımlanan semen kalitesindeki düşüşün kanıtı hakkında çok fazla tartışma olmuştur. Ek olarak semen kalitesindeki düşüş olgularında, sonografide saptanan mikrolitiazis, testiküler kanser, kriptorşidizm, varikosel, hidrosel ve epididimal anormallikler gibi erkek genitoüriner sistem anormalliklerindeki bağlantılı artışın kanıtı vardır (143-146).

Semen analizinde normal referans değerler olarak nitelendirdiğimiz sınırlar fertil ve infertil çiftlerdeki semen parametrelerinin kıyaslanmasına dayanılarak elde edilen değerlerdir (147-149). Diğer yandan normal referans değerlerin gebeliğin oluşabilmesi açısından gerekli mutlak minimum değerleri de her zaman yansıtmadığı bilinmelidir. Normal sınırlar dışında olup da fertil olan ve yine normal sınırlar içinde olup da infertil olan birçok erkek mevcuttur. Ancak infertil bir çifte yaklaşımda anormal semen analizi sonuçları erkek faktörünü düşündürmekte, ek klinik ve laboratuvar değerlendirmelerini gerektirmektedir (150). Her bir parametrenin bir bütün halinde değerlendirilmesinin önemi unutulmamalıdır. Örneğin semen hacmi, sperm motilitesi ve anormal sperm oranları normal sınırlarda ise hafif düşük bir sperm yoğunluğu çok önemli bir durum oluşturmayacaktır. Semen parametrelerinde fertilité üzerine etkili en büyük üç değer; konsantrasyon, motilite ve morfolojidir. Bu üç değerden birinde problem varsa infertilite açısından risk 2-3 kat, ikisinde problem varsa 5-7 kat, üçünde problem varsa 16 kat artmaktadır (151). Semen analizinde 2010 WHO kriterlerine göre; normozoospermi WHO kriterlerine uygun (fertil) sperm örneği, oligozoospermi spermatozoa konsantrasyonunun 15 milyon/ml' nin altında olması, azoospermi ejakulatta sperm yokluğu, astenozoospermi ileri doğru spermatozoa oranının % 32' nin altında olması şeklinde tanımlanmıştır (152). Semen parametrelerinin zaman içinde çok ciddi değişiklikler gösterebileceği örneğin fertil erkeklerde dahi zamansal ve mevsimsel farklılıklar oluşturabileceği bilinmelidir.

Emosyonel stres ve gerilimin semen parametrelerinden özellikle hacim, sayı ve motilite üzerinde olumsuz etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Bundan dolayı semen analizi değerlendirmesinde birden çok incelemenin yapılması doğruluk derecesinin artması açısından önem arz etmektedir (153-154).

Skrotal US başlıca testiküler volüm ölçümü ve testis ekojenitesinde doku yapısındaki değişikliklere dayalı tahminler için kullanılır. US atrofik testiste ekojenite ve boyutsal değişikliklerin yanısıra parsiyel enfarkt ya da iskemide ekojenite değişikliklerini gösterir. Hafif derecede bozulmuş ekojenite değişikliği testiküler fonksiyondaki azalmayı işaret eder. İnfertil erkeklerdeki testiküler volüm semen profili ile ilişkilidir. Erişkinlerde ortalama testis hacmi 15-25 ml olup %70-80' e varan kesimi seminifer tübüllerden oluşur ve spermatogenezisi yansıtır (155-159). Spermatogenez azaldığında seminifer tübüllerdeki kayıplara bağlı olarak testis boyutlarında azalma izlenir. Küçük ya da atrofik testisler azospermik hastalarda spermatogenezin bozuk olduğu hakkında fikir verebileceği gibi obstrüktif patolojilere bağlı azospermik hastalarda normal testis boyutu ve kıvamı izlenebilir (160). Sakamoto ve ark. tarafından US ve diğer tekniklerle testiküler volüm ölçümü ve testiküler fonksiyon arasında güçlü korelasyon olduğu kanıtlanmıştır (161). Başka çalışmalar da testiküler volüm ve dokudaki ekojenite değişiklikleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Abdulwahed, Saad R., ve arkadaşları 2013 yılında 104 obstrüktif, 164 nonobstrüktif toplam 268 azospermik hastada skrotal US bulgularını karşılaştırmıştır (162). Skrotal US ile nonobstrüktif grupta subnormal testiküler volüm (total testiküler volüm < 20 ml) ve varikosel tanısı sıklığında artış izlenirken, obstrüktif grupta epididimit, duktal ektazi ve spermatosel bulguları pozitif hastalarda anlamlı olarak artış olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde azospermik ve oligospermik olgularda testis hacimlerinin normospermik olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur.

Epididimisin spermatozoa maturasyonunda fizyolojik katkısına rağmen (68, 69) infertilite epididimis ilişkisi ve erkek infertilitesinde epididimis US nin katkısı hala net değildir (163). Obstrüktif azospermide kaput ve korpus epididimiste tanımlayıcı değişiklikler raporlanmıştır (164). Normal kaput epididimis çapı 10 mm, normal korpus çapı 3 mm altında belirlendikten sonra %14 tanımlanamayan androlojik hastada kaput ve korpus epididimis boyutlarında genişleme gösterilmiştir (165).

Puttemans ve ark. yaptığı 112 tanımlanmamış infertil erkek ve tanımlanmayan kontrol fertil grupla yapılan karşılaştırmalı analizde kaput ve korpus epididimis çapı ortalama değerlerinde anlamlı farklılık gösterilmemiştir (166). Azoospermi ve normal serum FSH düzeyi vakalarının çoğunda sonografik olarak kaput epididimis çapının belirlenmesi infertil erkeğin değerlendirilmesinde yeni değerli bir adım olarak gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda Puttemans ve ark. yaptığı çalışma ile benzer şekilde ortalama epididim korpus ve kaput boyutlarında sperm sayısı ile ilişki bulunamamıştır. Ancak bu çalışmada ortalama epididim kaput çapı tüm gruplar içerisinde 10 mm altındaydı. Türk toplumunda epididim boyutları ayrıntılı olarak çalışılmadığından 10 mm sınırı obstrüktif patolojileri ayır etmek için uygun sınır olmayabilir. H. Qublan ve ark. 2006 yılında 176 oligospermik ve 58 azoospermik toplam 234 infertil erkeği, 150 normospermik erkeklerle karşılaştırılmıştır. Varikosel, hidrosel, testiküler mikrolitiazis, epididimal genişleme ve epididimal kisti içeren anormal skrotal bulgular infertil erkeklerde %72 oranında, kontrol grubunda % 29 oranında saptanmıştır. Aynı çalışmada varikosel semen analizi bozukluğu olan grupta %35,5, normospermik grupta %16 olguda, epididimal kist ve genişleme sırasıyla semen analizi bozukluğu olan grupta %9, %7,7, normospermik grupta %2,6, %2, hidrosel semen analizi bozukluğu olan grupta %16,7, normospermik grupta %13, testiküler mikrolitiazis semen analizi bozukluğu olan grupta %9,8, normospermik grupta %2 oranında olguda gösterilmiştir. Ayrıca yukarıda sayılan skrotal anormalliklerin sıklığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterilmiştir (7). Bizim çalışmamızda epididimal kist (%30,8) infertil olgularda en sık izlenen anormallikti. Çalışmamızda bu oranın daha düşük olmasının nedeninin epididim kistleri ve epididim boyutları ayrı ayrı değerlendirmiş olmamıza bağlıyoruz. Ayrıca çalışmamızda infertil erkeklerin sık izlenen varikosel (%13,5) benzer şekilde ikinci sıklıkta izlenmiştir. Çalışmamızda varikosel, epididimal kist, hidrosel ve mikrolitiazisi içeren skrotal anormallikler açısından sperm sayısına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Akcar ve ark. (167) ise subklinik varikoselin testis hacmi üzerine etkisi olmadığını söylemişlerdir. Alukal ve ark. (168) çalışmalarında varikosel ile testis hacmi arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Kervancıoğlu ve ark. da (169) varikosel ile testis hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

bulamamıştır. Bu çalışmada tüm gruplar arasında varikozel açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu nedenle varikozele ait olabilecek testis hacim değişiklikleri gruplar arasındaki karşılaştırmalarda yok sayılmıştır.

Testiküler kistler infertil erkeklerde nadir değildir; önceki çalışmalarda insidansı % 0,7-% 1,1 olarak raporlanmıştır (170-172). Testiküler kistler teratoma da içerebileceğinden dikkatli inceleme gerektirirler (170). Bizim çalışmamızda hiçbir olguda testiküler kist ya da kitle saptanmamıştır. Testiküler mikrolitiazisin spermatogenezisi etkilemeyebilme mekanizması immünolojik mekanizmalar ileri sürülmesine rağmen halan netlik kazanmış değildir (173). Mikrolitlerin seminifer tübüllere direk toksik etkisi diğer olası mekanizmadır (174). Büyük hidrosel nedeniyle testis muayenesinin yapılamadığı durumlarda hidroselin olası nedeninin saptanmasında ultrasonografi yardımcıdır (132). Çok nadiren büyük bir hidrosel testisin venöz dolaşımını engelleyebilir ve antegrad arterial diastolik kan akımı kaybolabilir (175). Bizim çalışmamızda mikrolitiazis ve hidrosel görülme oranı literatürle benzer şekilde izlenmiştir.

Testiküler kan akımı ölçümünde RDUS'ta RI değerlendirilmesi yaygın şekilde kullanılan modern bir yöntemdir. Standart testiküler RI değerleri birkaç hayvan çalışmasıyla kategori edilmiştir. Carrilo ve ark. (176) 6 aylık periotta 5 köpekle yaptığı çalışmada PSV, EDV ve RI ölçümlerinin stabil kaldığını saptamıştır. Tarhan ve ark. (177) 24 kaninde yaptığı çalışmada unilateral testiküler torsiyonda, kontralateral testiküler kan akımında değişiminin olmadığını ileri sürerek unilateral testiküler torsiyonda kontralateral testiste RI değerlerinin değişmediğini göstermiştir. Pozor ve McDonnell' in (178) 52 atla yaptığı çalışmada nonpatojenik testislerde referans PSV, EDV ve RI değerlerini saptanmış ve uygun RI değerleri edinerek, sağ ve sol testiste benzer RI değerleri bulunmuştur.

Testiküler arterial RI 'nın testiküler hastalıklarda ön görülebilen değerleri çalışılmıştır. Ancak infertilitede semen analiz sonuçları ile testiküler arterial RI değerlerinin karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma vardır (14, 15). Skrotal inflamatuvar hastalıklarda Jee ve ark. (179) yaptığı çalışmada; intratestiküler ve epididimal arterlerde sırası ile 0,5 ve 0,7 den az RI değerlerinin skrotal inflamatuvar hastalıklarda tanısal kriter olabileceğini saptamışlardır. Lefort ve ark. (180) epididimoorşit öyküsü nedeniyle testiküler infarktı olan 5 hastada yaptığı çalışmada RI değerlerindeki

yükselmenin iskemiyi düşündürdüğünü göstermiştir. 22 inmemiş testisli erkek olguda yapılan bir başka çalışmada, testiküler histoloji göstergesi olarak RDUS' ta testiküler arter RI ölçümlerinin klinik önemini araştırmış ve inmemiş testisin arteriyal direncinin öngörülebilir değeri olabileceği ve histolojisi hakkında tek başına volümden daha fazla bilgi sağlayabileceği sonucuna varmışlardır (181).

Testiküler arterial RI 'nın dispermide yeri ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Biagiotti ve ark. (14) dispermimin çeşitli nedenlerini ayırmada spektral analiz parametrelerinin bir rolü olup olmadığını anlamak için 161 hastada yaptığı çalışmada (9 obstrüktif azospermi, 17 oligoastenospermi, 38 nedeni bilinmeyen oligoastenospermi, 19 erkek aksesuar gland inflamasyonu, 11 klinik varikosel ve 15 normal sperm analizi olan hasta grupları) azospermik/oligo-astenospermik hastaları testiküler arter RDUS ile değerlendirmiştir. Varikoselli hastalar (fertil ya da infertil) en yüksek pik sistolik hız ve RI değerlerine sahip olarak bulunmuş olup yazarlar, spektral Doppler analizi ile sperm sayıları arasındaki kesin ilişki açıklanamasa da, PSV ve RI değerinin infertil/disspermik erkeklerin rutin değerlendirmesi için güvenilir göstergeler oldukları sonucuna varmışlardır. EDV, FSH ve testiküler volüm spermiyogram bulguları ile ilişkisiz olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Pinggera ve ark. (15) 2007 yılında 80 oligoastenoazoospermili ve 80 normal toplam 160 erkekte yaptığı çalışmada kontrol grubunda RI ortalama değeri $0,54 \pm 0,05$, oligoastenoazoospermi grubunda RI ortalama değeri $0,68 \pm 0,06$ olarak bulunmuştur. Normal semen analize sahip kişilerde RI üst limiti 0,6 olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışmada RI değerinin 0,6' nın üzerinde olduğunda patolojik sperm sayılı androlojik hastaların göstergesi olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bir başka çalışmada intratestiküler RI değeri 0,6'dan büyük olduğunda, testiküler fonksiyonun bağımsız göstergesi olarak düşük total sperm motilitesi, düşük testiküler volüm ve artmış FSH ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda sperm sayısı açısından yapılan karşılaştırmada, kapsüller ve intratestiküler PSV ve RI' ya ek olarak EDV değerlerinde azospermik, oligospermik ve normospermik tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Normospermik erkek infertil olgular, hem azospermik hem de oligospermik hastalar ile karşılaştırıldığında PSV, EDV ve RI açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Azospermik ve oligospermik olgu gruplarında PSV açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık

tespit edilmiş ancak önceki çalışmaların aksine EDV değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiş ve RI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde çalışmamızda sperm hareketlilikleri açısından sınıflamada gruplar arasında PSV, EDV, RI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmiştir.

Limitasyonlar: PSV ve EDV ölçümleri açıya bağımlıdır ve kullanıcı hatalarına açıktır. Bu sınırlılığı gidermek ve ölçümleri açıdan bağımsız hale getirmek için bazı ölçüm parametreleri geliştirilmiştir ve bunların başında RI gelmektedir. Bu ölçümler oran oldukları için açıyla değişmezler ve birimleri yoktur (182). Çalışmamızda Doppler spektral dalga formları “aliasing” artefaktına neden olmayacak en düşük PRF (pulse repetition frequency), gürültüye neden olmayacak en fazla kazanç ayarında, en düşük duvar filtresinde ve uygun pencere genişliği sağlandıktan sonra doppler açısı 30-60 derece olacak şekilde elde edildi. Testisin arteriel kanlanması testiküler, vazal ve kremasterik arterleri içeren anastomotik kompleksin oluşturduğu bir ağ sayesinde gerçekleşmektedir. Suprtestiküler arterlerin anatomik karmaşıklığı çeşitli ve hatalı ölçümlere sebep olarak testiküler mikrodolaşımın gerçek hemodinamik durumunu yansıtmayabilir. Bu kısıtlılığı önlemek amacıyla çalışmamızda spektral Doppler analiz ölçümleri için testiküler arterlerin kapsüler ve intratestiküler dalları seçildi.

Sonuç olarak primer infertil çiftlerden erkek hastalarda vasküler değişiklikleri değerlendirmede ve semen analizi bulgularını tahmin etmede Doppler Ultrasonografi invaziv olmayan güvenli ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak oldukça yararlı bilgiler sağlayabilir ancak daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışma Kasım 2015 ve Nisan 2016 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışma grubu olarak daha önce hiç gebe kalmamış, en az bir yıl boyunca korunmasız denemeden sonra gebe kalmada başarısız olan çiftlerden, kadın doğum polikliniğine konsulte edilerek bayan faktörleri dışlanmış olan infertil 104 erkek olgudan, primer infertilite ön tanısı alan sperm sayı bozukluğu olan 74 ve sperm hareket bozukluğu olan 34 olgu, kontrol grubu olarak semen analiz bulguları normal olan 30 olgu ve sperm hareket bozukluğu olmayan 70 olgu alındı. Skrotal US ile testis volümü, ekojenitesi, epididim kaput ve korpus çapları ile skrotal anormalliklerin sıklığı değerlendirildikten sonra RDUS' ta testiküler arter kapsüler ve intratestiküler dallarından elde edilen RI, PSV ve EDV değerleri saptanarak ortalamaları alınarak gruplar arasında karşılaştırılma yapıldı. Elde edilen veriler aşağıdaki gibidir.

1. Gruplar arasında sperm sayısı ve ortalama testis volümleri açısından karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Subgruplar arasında, normospermik erkek infertil olgularda testis volümü değerleri azospermik ve oligospermik hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$, $p=0,002$, sırası ile). Benzer şekilde, azospermik ve oligospermik hastalarda testis volümü değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,044$). Aksine progresif hareket açısından gruplar arasında testis volümleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,059$).

2. Gruplar arasında sperm sayısı ve progresif hareketliliği ile testis parankimal heterojenitesi açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

3. Gruplar arasında sperm sayısı ile ortalama epididim baş ve korpus boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Progresif hareket açısından gruplar arasında ortalama epididim baş boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ortalama korpus boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0,471$, $p=0,041$, sırası ile).

4. Gruplar arasında sperm sayısı ve progresif hareketliliği ile varikosel, mikrolitiazis, epididim kisti, hidrosel ve tümör açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

5. Gruplar arasında sperm sayısı ile ortalama parankimal ve kapsüler testiküler arter PSV, EDV ve RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Subgruplar arasında ortalama parankimal ve kapsüler testiküler arter PSV, EDV ve RI değerleri açısından; Normospermik erkek infertil olgularda ile hem azospermik ve hem de oligospermik hastalar ile karşılaştırıldığında bilateral parankimal ve kapsüler testiküler arter PSV, EDV ve RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Azoospermik ve oligospermik hastalarda arasında ortalama parankimal ve kapsüler PSV ve EDV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken ($p_1=0,003$, $p_1=0,001$, $p_2=0,006$, $p_2=0,001$, sırası ile), ortalama RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,256$, $p=0,488$, sırası ile). Progresif hareket açısından gruplar ve subgruplar arasında bilateral parankimal ve kapsüler testiküler arter PSV, EDV ve RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

7. KAYNAKLAR

1. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Ferti Steril*. 1991;56:192-3.2.
2. Revelli A, Tur Kasoa I, Holte JG, Massobrio M. *Biotechnology of Human Reproduction*. Parthenon Publishing, 2003.
3. Delilbaşı L. İn vitro fertilizasyon (IVF) laboratuvar yöntemleri. Öncü Basımevi, Ankara, 2007.
4. Donkol RH. Imaging in male-factor obstructive infertility. *World J Radiol* 2010; 2:172-179
5. Schurick M, Aigner F, Frauscher F, Pallwein L. The role of ultrasound in assesment of male fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144(suppl I):S192-198
6. Zahalsky M, Nagler HM. Ultrasound and infertility: diagnostic and therapeutic uses. *Curr Urol Rep* 2001;2:437-442
7. Wiley Periodicals, Inc. *J Clin Ultrasound* 35:437-441, 2007
8. Color Doppler Ultrasonography as a routine clinical examination in male infertility, *İnternational Journal of Urology* (2006) 13,1073-1078
9. Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG: Varicocele. In: *Infertility in the male* (Lipshultz LI, Howards SS). St. Louis: Mosby Year Book, p. 336- 359, 1997.
10. World Health Organization: The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992; 57: 1289- 1293.
11. Pezzella, A., Barbonetti, A., Micillo, A., D'Andrea, S., Necozone, S., Gandini, L., Lenzi, A., Francavilla, F. and Francavilla, S. (2013), Ultrasonographic determination of caput epididymis diameter is strongly predictive of obstruction in the genital tract in azoospermic men with normal serum FSH. *Andrology*, 1: 133–138
12. Nye PJ, Prati Jr RC. İdiopathic hydrocele an absent testicular diastolic flow. *J Clin Ultrasound* 1997;25: 43-46
13. Vegni-Talluri M, Bigliardi E, Vanni MG, Tota G. Testicular microliths: their origin and structure. *J Urol* 1980; 124:105-107

14. Biagiotti G, Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Gianaroli L. Spermatogenesis and spectral echo-colour Doppler traces from main testicular artery. *BJU Int* 2002;90:903-908.
15. Pinggera GM, Mitterberger M, Bartsch G, et al. Assessment of the intratesticular resistive index by colour Doppler ultrasonography measurements as a predictor of spermatogenesis. *BJU Int* 2008;101:722-726.
16. Atilla MK, Sargin H, Yilmaz Y, Odabas O, Kekin A, Aydin S. Undescended testes in adults: clinical significance of resistive index values of the testicular artery measured by Doppler ultrasound as a predictor testicular histology. *J Urol* 1997;158:841-843
17. Hillelsohn, Joel H., et al. "Spectral Doppler Sonography A Noninvasive Method for Predicting Dyspermia." *Journal of Ultrasound in Medicine* 32.8 (2013): 1427-1432.
18. Moore, K., Persaud, T.V.N., *The Developing Human. Oriented Embryology*. 6th ed. 1998: W.B. Saunders Company.
19. Schoenwolf, G.C., *Human Embryology*. 4th ed. 2008: Churchill Livingstone. 479-536.
20. Carlson, B.M., *Human Embryology and Developmental Biology*. 4th ed. 2009: Mosby-Elsevier. 421-8.
21. Turek P, Erkek infertilitesi. *Smith Genel Üroloji. Nobel Tıp Kitabevleri*: 2004.s.678-712
22. Schlegel PN HM, editor. *Male reproductive physiology*. 8 ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
23. De Kretser DM, Robertson DM. The isolation and physiology of inhibin and related proteins. *Biol Reprod*. 1989 Jan;40(1):33-47.
24. Clarke IJ, Rao A, Fallest PC, Shupnik MA. Transcription rate of the follicle stimulating hormone (FSH) beta subunit gene is reduced by inhibin in sheep but this does not fully explain the decrease in mRNA. *Mol Cell Endocrinol*. 1993 Feb;91(1-2):211-6.
25. Hayes FJ, Crowley WFJ. Gonadotropin pulsations across development. *Horm Metab Res*. 1988;49:163-8.
26. Santen RJ. Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in men? *J Clin Invest*. 1975 Dec;56(6):1555-63.

27. Davidoff M. S, Schulze W, Middendorff R, Holstein AF. The Leydig cell of the human testis – a new member of the diffuse neuroendocrine system, *Cell Tissue Res*, 1993 271: 429-439
28. Kandıralı E. Leydig hücresi ve fonksiyonları. In: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Usta MF, Kendirci M, editor. *Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi*, İstanbul: Acar Matbaacılık; 2004. p. 75-82.
29. Hutson JC. Testicular macrophages. *Int Rev Cytol*. 1994;149:99-143.
30. Trainer T. Testes and Excretory Duct System. In: Sternberg S, editor. *Histology for Patologists*. 2 ed. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven; 1995. p. 1019-39.
31. Keeney DS, Sprando RL, Robaire B, Zirkin BR, Ewing LL. Reversal of long-term LH deprivation on testosterone secretion and Leydig cell volume, number and proliferation in adult rats. *J Endocrinol*. 1990 Oct;127(1):47-58.
32. Belanger A, Candas B, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, et al. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Oct;79(4):1086-90.
33. Schlegel PN HM. Male Reproductive Physiology. In: Lipshultz LI HS, editor. *Sertoli Cell: Morphology, Function and Regulation*. 3 ed. St Louis: Mosby; 1997. p. 1448-52.
34. Braunstein G. Testes. In: Greenspan FS BJ, editor. *Basic and Clinical endocrinology: appleton and lange*; 1994. p. 403-33.
35. Hales DB. Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis. *J Reprod Immunol*. 2002 Oct-Nov;57(1-2):3-18.
36. Chen H, Hardy MP, Huhtaniemi I, Zirkin BR. Age-related decreased Leydig cell testosterone production in the brown Norway rat. *J Androl*. 1994 Nov-Dec;15(6):551-7.
37. Seli E MN, Arici A. The reproductive system from an immunologic perspective. *Immunology and Allergy Clin North Am* 2002 (22):15.
38. Fawcett D. *The Cell Biology of Gametogenesis in The Male* 1979.
39. Fawcett D. *A Textbook of Histology*. 12 ed. New York: Chapman&Hall; 1994.
40. Aydos K. Erkek İnfertilitesi. In: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, editor. *Temel Uroloji*. 3 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007. p. 967-1011.

41. Ross M, Kaye GI, Pawlina W. *Histology: A text and Atlas*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2003.
42. Tripp BM LD. Sertoli Cell: Morphology, Function and Regulation. In: Lipshultz LI HS, editor. *Infertility in the Male*. 3 ed. St Louis: Mosby; 1997. p. 71-105.
43. Karmano M. Dye permeability and alkaline phosphatase activity of testicular capillaries in the postnatal rat. *Histochemie*. 1967(9):327-38.
44. Vitale R. The Development of the blood-testis barrier in Sertoli Cell Only rats. *Anat Rec*. 1975(501):181-2.
45. Amann RP, Howards SS. Daily spermatozoal production and epididymal spermatozoal reserves of the human male. *J Urol*. 1980 Aug;124(2):211-5.
46. Barratt C. Spermatogenesis. In: Grudzinski JG YJ, editor. *Gametes-The Spermatozoon*. Cambridge Cambridge University Press; 1995. p. 250-67.
47. Gartner L, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1997.
48. Coşkun B, Çayan S. Spermatogenez. In: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Usta MF, Kendirci M, editor. *Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi*. İstanbul: Acar Matbaacılık; 2004. p. 91-101.
49. Syed V, Hecht NB. Disruption of germ cell-Sertoli cell interactions leads to spermatogenic defects. *Mol Cell Endocrinol*. 2002 Jan 25;186(2):155-7.
50. Niederberger C, Lamb DJ. Spermatogenesis in the Adult. In: Lipshultz L, Howards SS editor. *Infertility in the male*. 3 ed. St Louis: Mosby; 1997. p. 106-22.
51. Martins MR, Silva JR. Ultrastructure of spermatogonia and primary spermatocytes of C57BL6J mice. *Anat Histol Embryol*. 2001 Jun;30(3):129-32.
52. Trainer T. Testis and excretory duct system. In: Sternberg S, editor. *Histology for Pathologists*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997. p. 1022-4.
53. Parks JE, Lee DR, Huang S, Kaproth MT. Prospects for spermatogenesis in vitro. *Theriogenology*. 2003 Jan 1;59(1):73-86.
54. Moore K, Persaud TVN. *The Developing Human*. 6 ed. Pennsylvania: W.B Saunders Company; 1998.

55. Amann R. A critical review of methods for evaluation of spermatogenesis from seminal characteristics. *J Androl* 1981(2):21.
56. Rowley MJ, Teshima F, Heller CG. Duration of transit of spermatozoa through the human male ductular system. *Fertil Steril*. 1970 May;21(5):390-6.
57. Johnson L, Varner DD. Effect of daily spermatozoan production but not age on transit time of spermatozoa through the human epididymis. *Biol Reprod*. 1988 Nov;39(4):812-7.
58. Bedford JM. Maturation, Transport and Fate of Spermatozoa in The Epididymis. In: Greep R, Astman EB, editor. *Handbook of Physiology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1975. p. 303-17.
59. Hamilton D. The Epididymis. In: Greep R, Koblinsky MA, editor. *Frontiers in Reproduction and Fertility Control*. Cambridge: MIT Press; 1977. p. 411.
60. Courot M. Transport and Maturation of Spermatozoa in The Epididymis of Mammals. In: Bollack C, Clavert A, editor. *Progress in Reproductive Biology*. Basel: Karger; 1981. p. 67.
61. Jaakkola UM, Talo A. Relation of electrical activity to luminal transport in the cauda epididymidis of the rat in vitro. *J Reprod Fertil*. 1982 Jan;64(1):121-6.
62. Bedford JM. The bearing of epididymal function in strategies for in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;541:284-91.
63. Hinrichsen MJ, Blaquier JA. Evidence supporting the existence of sperm maturation in the human epididymis. *J Reprod Fertil*. 1980 Nov;60(2):291-4.
64. Moore HD, Hartman TD, Pryor JP. Development of the oocyte-penetrating capacity of spermatozoa in the human epididymis. *Int J Androl*. 1983 Aug;6(4):310-8.
65. Schoysman RJ, Bedford JM. The role of the human epididymis in sperm maturation and sperm storage as reflected in the consequences of epididymovasostomy. *Fertil Steril*. 1986 Aug;46(2):293-9.
66. Silber SJ. Apparent fertility of human spermatozoa from the caput epididymidis. *J Androl*. 1989 Jul-Aug;10(4):263-9.

67. Jardin A, Izard V, Benoit G, Testart J, Belaisch-Allart J, Volante M, et al. [In vivo and in vitro fertilizing ability of immature human epididymal spermatozoa]. *Reprod Nutr Dev*. 1988;28(5):1375-85.
68. Bedford JM. Report of a workshop: Maturation of the fertilizing ability of mammalian spermatozoa in the male and female reproductive tract. *Biol Reprod*. 1974 Oct;11(3):346-62.
69. Orgebin-Crist MC. Studies on the function of the epididymis. *Biol Reprod*. 1969 Jun;1:Suppl 1:155-75. 65
70. Leinonen P, Hammond GL, Vihko R. Testosterone and some of its precursors and metabolites in the human epididymis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980 Sep;51(3):423-8.
71. Turner TT, D'Addario DA, Howards SS. Effects of vasectomy on the blood-testis barrier of the hamster. *J Reprod Fertil*. 1979 Mar;55(2):323-8.
72. Brooks DE. Epididymal functions and their hormonal regulation. *Aust J Biol Sci*. 1983;36(3):205-21.
73. Rajalakshmi M, Arora R, Bose TK, Dinakar N, Gupta G, Thampan TN, et al. Physiology of the epididymis and induction of functional sterility in the male. *J Reprod Fertil Suppl*. 1976 Sep(24 suppl):71-94.
74. Foldes RG, Bedford JM. Biology of the scrotum. I. Temperature and androgen as determinants of the sperm storage capacity of the rat cauda epididymidis. *Biol Reprod*. 1982 May;26(4):673-82.
75. Wong PY, Au CL, Bedford JM. Biology of the scrotum. II. Suppression by abdominal temperature of transepithelial ion and water transport in the cauda epididymidis. *Biol Reprod*. 1982 May;26(4):683-9.
76. Billups KL, Tillman S, Chang TS. Ablation of the inferior mesenteric plexus in the rat: alteration of sperm storage in the epididymis and vas deferens. *J Urol*. 1990 Mar;143(3):625-9.
77. Flechon J, Hafez ESE. Scanning Electron Microscopy of Human Spermatozoa. In: Hafez E, editor. *Human Semen and Fertility Regulation in Men*. St Louis: CV Mosby; 1976. p. 76.

78. Chang M, Hunter RHF. Capacitation of Mammalian Sperm: Biological and Experimental Aspects. In: Greep R, Astman EB, editor. *Handbook of Physiology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1975. p. 339-51.
79. Yanagimachi R. Sperm-Egg Association in Mammals. In: Moscona A, Monroy A, editor. *Current Topics in Developmental Biology*. New York: Academic Press; 1978. p. 83-105.
80. Bedford JM, Calvin H, Cooper GW. The maturation of spermatozoa in the human epididymis. *J Reprod Fertil Suppl*. 1973 Jul;18:199-213.
81. Friend DS. Sperm maturation: membrane domain boundaries. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;567:208-21. 66
82. Dietl JA, Rauth G. Molecular aspects of mammalian fertilization. *Hum Reprod*. 1989 Nov;4(8):869-75.
83. Saling PM. Mammalian sperm interaction with extracellular matrices of the egg. *Oxf Rev Reprod Biol*. 1989;11:339-88.
84. Krone KD, Carroll BA. Scrotal ultrasound. *Radiol Clin North Am* 1985;23:121-139.
85. Trainer TD. Histology of the normal testis. *Am J Surg Pathol* 1987;11:797-809.
86. Çimen A. Anatomi. 6. Baskı, s.448, Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Yayınları, Bursa, 1996
87. Putz R, Pabst R. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası (Çev. Ed. Arıncı K) s.190, Beta Basım Yayın Dağıtım A.Ş. Münih 2011
88. Pettersson S, Soderholm B, Persson JE, et al: Testicular blood flow in man measured with versus occlusion plethysmography and xenon-133. *Scand J Urol Nephrol* 1973;7:115-119.
89. Jarow JP. Intratesticular arterial anatomy. *J Androl*. 1990;11(3):255-9.
90. Fowler R, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. *Aust New Zeal J Surg*. 1959;29:92-106.
91. Chehval MJ, Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: Evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril*. 1992; 57(1):174-7.

92. Silber SJ. Microsurgical aspects of varicocele. *Fertil Steril*. 1979;31(2):230-2.
93. Steinberger E, Tjioe DY. Spermatogenesis in rat testes after experimental ischemia. *Fertil Steril*. 1969;20(4):639-49.
94. Shafik A, Moftah A, Olfat S, Mohi-el-Din M, el-Sayed A. Testicular veins: anatomy and role in varicocelogenesis and other pathologic conditions. *Urology*. 1990;35(2):175-82.
95. Harrison RG: The comparative anatomy of the blood supply of the mammalian testis. *Proc Zool Soc London* 1949a;119:325-344.
96. Bayard F, Boulard PY, Huc A, Pontonnier F; Arterio-venous transfer of testosterone in the spermatic cord of man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:345
97. Agger P: Scrotal and testicular temperature: Its relation to sperm count before and after operation for varicocele. *Fertil Steril* 1971;22:286-297
98. Aydos K. Subfertil erkeğin değerlendirilmesi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. *Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği*; 2004.s.74–172.
99. Jungwirth, A., et al., *European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update*. *Eur Urol*, 2012. 62(2): p. 324-32.
100. Dohle, G.R., et al., *EAU guidelines on male infertility*. *Eur Urol*, 2005. 48(5): p. 703-11.
- 101 Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995;332:281-5.
102. Brazil C, Swan SH, Drobnis EZ, Liu F, Wang C, Redmon JB et al. Standardized methods for semen evaluation in a multicenter research study. *J Androl* 2004;25:635-44
103. Cooper TG, Brazil C, Swan SH, Overstreet JW. Ejaculate volume is seriously underestimated when semen is pipetted or decanted into cylinders from the collection vessel. *J Androl* 2007;28:1-4.
104. Iwamoto T, Nozawa S, Yoshiike M, Hoshino T, Baba K, Matsushita T et al. Semen quality of 324 fertile Japanese men. *Hum Reprod* 2006;21:760-5.

105. De la Taille A, Rigot JM, Mahe P, Gervais R, Dumur V, Lemaitre L et al. [Correlation of genitourinary abnormalities, spermogram and CFTR genotype in patients with bilateral agenesis of the vas deferens]. *Prog Urol* 1998;8:370-6.
106. Weiske WH, Salzler N, Schroeder-Printzen I, Weidner W. Clinical findings in congenital absence of the vasa deferentia. *Andrologia* 2000;32:13-8.
107. Daudin M, Bieth E, Bujan L, Massat G, Pontonnier F, Mieuisset R. Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. *Fertil Steril* 2000;74:1164-74.
108. Von Eckardstein S, Cooper TG, Rutscha K, Meschede D, Horst J, Nieschlag E. Seminal plasma characteristics as indicators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2000;73:1226-31.
109. Chemes EH, Rawe YV. Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. *Hum Reprod Update* 2003;9: 405-28.
110. Wilton LJ, Temple-Smith PD, Baker HW, de Kretser DM. Human male infertility caused by degeneration and death of sperm in the epididymis. *Fertil Steril* 1988;49:1052-8.
111. Correa-Perez JR, Fernandez-Pelegrina R, Aslanis P, Zavos PM. Clinical management of men producing ejaculates characterized by high levels of dead sperm and altered seminal plasma factors consistent with epididymal necropermia. *Fertil Steril* 2004;81:1148-50
112. Slama R, Eustache F, Ducot B, Jensen TK, Jorgensen N, Horte A et al. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 2002;17:503-15.
113. World Health Organization. Task Force for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996;65:821-9.
114. Zinaman MJ, Brown CC, Selevan SG, Clegg ED. Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples. *J Androl* 2000;21:145-53.

115. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjøllund NH, Kolstad H, Henriksen TB et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998;352:1172-7.
116. Larsen L, Scheike T, Jensen TK, Bonde JP, Ernst E, Hjøllund NH et al. Computer-assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Hum Reprod* 2000;15:1562-7.
117. MacLeod J, Wang Y. Male fertility potential in terms of semen quality: a review of the past, a study of the present. *Fertil Steril* 1979;31:103-16.
118. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR. Testicular function in potential sperm donors: normal ranges and the effects of smoking and varicocele. *Int J Androl* 1984;7:369-82.
119. Kandıralı E. Semen analizi ve sperm morfolojisi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. *Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği*; 2004.s.317-323.
120. Fredricsson B, Björk G. Morphology of postcoital spermatozoa in the cervical secretion and its clinical significance. *Fertil Steril* 1977;28:841-5.
121. Menkveld R, Franken DR, Kruger TF, Oehninger S, Hodgen GD. Sperm selection capacity of the human zona pellucida. *Mol Reprod Dev* 1991;30:346-52.
122. Liu DY, Baker HW. Morphology of spermatozoa bound to the zona pellucida of human oocytes that failed to fertilize in vitro. *J Reprod Fertil* 1992;94:71-84.
123. Eggert-Kruse W, Kohler A, Rohr G, Runnebaum B. The pH as an important determinant of sperm-mucus interaction. *Fertil Steril* 1993;59:617-28.
124. Jouannet P, Ducot B, Feneux D, Spira A. Male factors and the likelihood of pregnancy in infertile couples. I. Study of sperm characteristics. *Int J Androl* 1988;11:379-94.
125. Coetzee K, Kruger TF, Lombard CJ. Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reprod Update* 1998;4:73-82.

126. Toner JP, Mossad H, Grow DR, Morshedi M, Swanson RJ, Oehninger S. Value of sperm morphology assessed by strict criteria for prediction of the outcome of artificial (intrauterine) insemination. *Andrologia* 1995;27:143-8.
127. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. *Campbell's Urology*, 6. Ed, Vol 1, Philadelphia: WB. Saunders Company, 1992: 682-683.
128. Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG: Varicocele. In: *Infertility in the male* (Lipshultz LI, Howards SS). St. Louis: Mosby Year Book, p. 336- 359, 1997.
129. World Health Organization: The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992; 57: 1289- 1293.
130. McClure D, Khoo D, Jarvi K, Hricak H. Subclinical varicocele: the effectiveness of varicocelectomy. *J Urol* 1991; 145: 789-91.
131. Rathaus V, Konen O, Shapiro M, et a., Ultrasound features of spermatic cord hydrocele in children. *Br J. Radiol* 2001; 74: 818-820
132. Nye PJ, Prati Jr RC. İdiopathic hydrocele an absent testicular diastolic flow. *J Clin Ultrasound* 1997;25: 43-46
133. Middleton WD, Thorne DA, Melson GL. Color Doppler Ultrasound of the normal testis. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:293-297
134. Krone KD, Carroll BA. Scrotal ultrasound. *Radiol Clin North Am* 1985;23:121-139
135. Carol M. Rumack et a. Tanısal Ultrasonografi 4. Baskı 2013:864-865
136. Vegni-Talluri M, Bigliardi E, Vanni MG, Tota G. Testicular microliths: their origin and structure. *J Urol* 1980;124:105-107
137. Breger RC, Passarge E, Mc Adams AJ. Testicular intratubuler bodies *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:1340-1346
138. Middleton WD, Teefey SA, Santillan CS. Testicular microlithiasis: prospective analysis of prevalence and associated tumor. *Radiology* 2002;224:425-428
139. Zwiebel Vasküler Ultrasona Giriş, İstanbul medikal yayıncılık bilimsel eserler dizisi Pellerito, Çeviri Editörü; Doç.Dr.İsmail Mihmanlı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı 1.baskı 2006.

140. Tuncel E, Klinik Radyoloji, Bursa: Nobel&Günes Tıp Kitabevi, 173-183, 2008.
141. Paltiel HJ, Diamond DA, Di Canzio J, et al. Testicular volume: comparison of orchidometer and US measurements in dogs. Radiology. 2002; 222:114-119
142. World Health organization: Laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. Geneva: WHO Press, 2010
143. Qublan HS, Al-Ghoweri AS, Al-Jader KM, et al. The diagnostic value of ultrasound in differentiating obstructive from nonobstructive azoospermia based on the presence of testicular microlithiasis. J Diagn Med Sonography 2002;18:300.
144. Gordon SJ, Otite U, Maheshkumar P, et al. The use of scrotal ultrasonography in male infertility. BJU International 2001;87:417.
145. Patel PJ, Pareek SS. Scrotal ultrasound in male infertility. Eur Urol 1989;16:423.
146. Krone KD, Carrol BA. Scrotal ultrasound. Radiol Clin North Am 1985;23:121.
147. MacLeod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. II. Spermatozoan counts in 1000 cases of known fertility and 1000 cases of infertile marriage, J Urol 1951; 66- 436- 49.
148. MacLeod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. III. An analysis of motile activity in the spermatooa of 1000 fertile men and 1000 men in infertile marriage. Fertil Steril 1951; 2: 187- 204.
149. MacLeod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. IV. Sperm morphology in fertile and infertile marriage. Fertil Steril 1951; 2: 394- 414.
150. Speroff L, Fritz MA. "Male infertility, Chapter 30", Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Eighth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2010, syf: 1266.
151. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. New Engl J Med 2001; 345: 1388- 93.

152. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2010. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/index.html>
153. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9 Sayı: 1 Sayfa: 25- 31*
154. M. Ali Kayıkçı, H. Kamil Çam, Yavuz Akman, Ali Erol. Erkek infertilitesini değerlendirmede semen analizinin özellikleri ve rolü. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 4: 35-8.
155. Lenz S, Thomsen JK, Giwercman A, Hertel NT, Hertz J, Skakkebaek NE. Ultrasonic texture and volume of testicles in infertile men. *Hum Reprod* 1994;9: 878–81. [5] Bujan L, Mieusset R, Mansat A, Moatti JP, Mondinat C, Pontonnier F. Testicular size in infertile men: relationship to semen characteristics and hormonal blood levels. *Br J Urol* 1989;64:632–7.
156. Arai T, Kitahara S, Horiuchi S, Sumi S, Yoshida K. Relationship of testicular volume to semen profiles and serum hormone concentrations in infertile Japanese males. *Int J Fertil Women's Med* 1998;43:40–7.
157. Takihara H, CosentinoMJ, Sakatoku J, Cockett AT. Significance of testicular size measurement in andrology. II. Correlation of testicular size with testicular function. *J Urol* 1987 Mar;137(3):416–9.
158. Setchell BP, Brooks DE. Anatomy, vasculature, innervation and fluids of the male reproductive tract. In: Knobil E, Neill JD, editors. *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press; 1988. p. 753–836.
159. Chipkevitch E, Nishimura RT, Tu DG, Galea-Rojas M. Clinical measurement of testicular volume in adolescents: comparison of the reliability of 5 methods. *J Urol* 1996; 156: 2050–3
160. Semerci, Bülent. "Derleme Erkek Üreme Sağlığı." *Androloji*: 248.

161. Sakamoto, Hideo, Yoshio Ogawa, and Hideki Yoshida. "Relationship between testicular volume and testicular function: comparison of the Prader orchidometric and ultrasonographic measurements in patients with infertility." *Asian journal of andrology* 10.2 (2008): 319-324.
162. Abdulwahed, Saad R., et al. "Sensitivity and specificity of ultrasonography in predicting etiology of azoospermia." *Urology* 81.5 (2013): 967-971.
163. Yeung CH, Cooper TG, Aberpenning F, Schulze H & Nieschlag E. (1993) Changes in movement characteristics of human spermatozoa along the length of the epididymis. *Biol Reprod* 49, 274–280.
164. Pelliccione F, D'Angeli A, Cinque B, Falone S, Micillo A, Francavilla F, Amicarelli F, Gandini L & Francavilla S. (2011) Activation of the immune system and sperm DNA fragmentation are associated with idiopathic oligoasthenoteratospermia in men with couple subfertility. *Fertil Steril* 95, 676–679.
165. Pelliccione F, D'Angeli A, Cinque B, Falone S, Micillo A, Francavilla F, Amicarelli F, Gandini L & Francavilla S. (2011) Activation of the immune system and sperm DNA fragmentation are associated with idiopathic oligoasthenoteratospermia in men with couple subfertility. *Fertil Steril* 95, 676–679.
166. Puttemans T, Delvigne A & Murillo D. (2006) Normal and variant appearances of the adult epididymis and vas deferens on high-resolution sonography. *J Clin Ultrasound* 34, 385–392.
167. Akçar N, Turgut M, Adapinar B, Ozkan IR. Intratesticular arterial resistance and testicular volume in infertile men with subclinical varicoele. *J Clin Ultrasound*. 2004;32:389-393.
168. Alukal JP, Zurakowski D, Atala A, et al. Testicular hypotroph does not correlate with grade of adolescent varicocele. *J Urol*. 2005;174:2367-2370.
169. Kervancioğlu S, Sarica A, Mete A, et al. Effect of varicocele on testicular volume. *Gaziantep Tıp Dergisi*, 2008;11-14.
170. Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, Vreebrug JT, Weber RF. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J. Urol*. 1999; 162: 1618–20.

171. Nashan D, Behre HM, Grunert JH, Nieschlag E. Diagnostic value of scrotal sonography in infertile men: report on 658 cases. *Andrologia* 1990; 22: 387–95.
172. Behre HM, Kliesch S, Schädel F, Nieschlag E. Clinical relevance of scrotal and transrectal ultrasonography in andrological patients. *Int. J. Androl.* 1995; 18 (Suppl.): 27-31.
173. Moran JM, Moreno F, Climent V, et al. Idiopathic testicular microlithiasis: ultrastructural study. *Br J Urol* 1993;72:252.
174. Qublan HS, Al-Ghoweri AS, Al-Jader KM, et al. The diagnostic value of ultrasound in differentiating obstructive from nonobstructive azoospermia based on the presence of testicular microlithiasis. *J Diagn Med Sonography* 2002;18:300.
175. Worthy L, Miller EI, Chinn DH. Evaluation of extratesticular findings in scrotal neoplasms. *J Ultrasound Med* 1986;5:261-263
176. Carrillo J, Soler M, Lucas X, Agut A. Colour and pulsed Doppler ultrasonographic study of the canine testis. *Reprod Domest Anim* 2012; 47:655–659.
177. Tarhan F, Erbay ME, Erdogan E, Ozgul A, Kuyumcuoglu U. Effects of unilateral testicular torsion on the blood flow of contralateral testis: an experimental study on dogs. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34:229–232.
178. Pozor MA, McDonnell SM. Color Doppler ultrasound evaluation of testicular blood flow in stallions. *Theriogenology* 2004; 61:799–810.
179. Jee WH, Choe BY, Byun JY, Shinn KS, Hwang TK. Resistive index of the intrascrotal artery in scrotal inflammatory disease. *Acta Radiol* 1997; 38:1026–1030.
180. Lefort C, Thoumas D, Badachi Y, et al. Ischemic orchiditis: review of 5 cases diagnosed by color Doppler ultrasonography [in French]. *J Radiol* 2001; 82:839–
181. Atila, M. K., et al. "Undescended testes in adults: clinical significance of resistive index values of the testicular artery measured by Doppler ultrasound as a predictor of testicular histology." *The Journal of urology* 158.3 (1997): 841-843.
182. Seçil M, Temel ultrasonografi ve doppler, genişletilmiş 2. Baskı, 25-26, 2013

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 21/10/2015
TOPLANTI NO : 2015/09

KARARLAR :

- 9- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2015-92-21/10 Protokol no'lu "İnfertil Erkeklerin Değerlendirilmesinde Skrotal Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Gündar ÖZBAKİŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı