



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

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

CEREN BENZER GÜNER

DANIŞMAN

PROF. DR. MERİÇ KARACAN

Nisan, 2023



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

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

CEREN BENZER GÜNER

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Meriç KARACAN

İKİNCİ DANIŞMAN: Dr. Necati FINDIKLI

Nisan, 2023

ONAY SAYFASI



I. BEYAN

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Ceren BENZER GÜNER



II. TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi ve yürütülmesi konusunda beni yönlendiren tez danışmanlarım Sayın Prof. Dr. Meriç KARACAN ve Dr. Necati FINDIKLI'ya;

Araştırmalarım boyunca bilgi birikimini esirgmeden tezimi tamamlamam konusunda bana destek olan ve beni olumlu tavrıyla cesaretlendiren Sayın Dr. Murat BAŞAR'a;

Bu güne kadar eğitim ve öğretim sürecimde emeği geçen bütün hocalarıma;

Son olarak, bu süreçte destek ve yardımını bir an olsun eksiltmeden her daim yanımda olan sevgili aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ceren BENZER GÜNER

III. İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
TEZ ONAY SAYFASI.....	
I. BEYAN.....	iv
II. TEŞEKKÜR.....	v
III. İÇİNDEKİLER.....	vi
IV. SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
V. TABLO LİSTESİ.....	xi
VI. ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. ERKEK ÜREME SİSTEMİ.....	6
4.1.1. Testis.....	7
4.1.2. Dış Kanallar.....	8
4.1.3. Aksesuar Bezler.....	9
4.1.4. Penis.....	10
4.2. SPERMATOGENEZ.....	11
4.2.1. Spermatogonyal Faz (Spermatositogenez).....	12
4.2.2. Spermatosit Fazı (Mayoz)	13
4.2.3. Spermatit Fazı (Spermiyogenez)	14

4.3. İNFERTİLİTE.....	16
4.3.1. Erkek İnfertilitesi.....	16
4.3.2. Erkeklerin İnfertilitesinin Tanısı.....	17
4.3.2.1. Anamnez.....	18
4.3.2.2. Fizik Muayene.....	18
4.3.2.3. Laboratuvar Testleri.....	19
4.3.2.4. Radyolojik Tetkikler.....	23
4.4. AZOSPERMİ TANISI.....	24
4.5. SPERM ELDE ETME YÖNTEMLERİ.....	25
4.5.1. Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA).....	25
4.5.2. Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA).....	26
4.5.3. Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA).....	26
4.5.4. Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE).....	26
4.5.4.1. Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (cTESE)...	27
4.5.4.2. Mikrocerrahi İle Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (MikroTESE)	27
4.6. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ.....	28
4.6.1. İntrauterin İnseminasyon (IUI – Aşılama).....	28
4.6.2. İn Vitro Fertilizasyon (IVF)	28
4.6.3. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI-Mikroenjeksiyon).....	29
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
5.1. Çalışma ve Kontrol Grubu.....	31
5.2. İstatistiksel Analiz.....	31
6. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	32
7. TARTIŞMA.....	38

8. SONUÇ.....	44
9. KAYNAKLAR.....	45
10. EKLER.....	58
10.1. Etik Kurul Kararı.....	58
10.2. Etik Kurul Onayı.....	59
10.3. Veri Kullanımı İçin Kurum İzin Belgesi.....	60
11. ÖZGEÇMİŞ.....	61
12. İNTİHAL RAPORU.....	62



IV. SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

AZO-TESE	Ejakülatında Sperm Varlığı Söz Konusu Olmayıp Tüp Bebek Tedavisi İçin Testiküler Sperm Kullanılan Azospermik Hastalar
cTESE	Conventional Testicular Sperm Extraction (Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu)
EJ	Ejakülat Spermeleri Kullanılarak Tüp Bebek Tedavisi Görmüş Hastalar
EJ-TESE	Testiküler Spermeler Kullanılarak Tüp Bebek Tedavisi Görmüş Ejakülatında Sperm Varlığı Olan Hastalar
ET	Embriyo Transferi
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection (İntrasitoplazmi Sperm enjeksiyonu – Mikroenjeksiyon)
IUI	Intrauterine Insemination (İntrauterin İnseminasyon – Aşılama)
IVF	In Vitro Fertilization (İn Vitro Fertilizasyon)
KS	Klinefelter Sendromu
MESA	Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu
Mikro-TESE	Mikrocerrahi İle Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
NOA	Non – Obstrüktif Azospermi
OA	Obstrüktif Azospermi
OPU	Oosit Pick Up (Oosit Toplama İşlemi)
PESA	Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu
PN	Pronükleus

SDFİ	Sperm DNA Fragman İndeksi
TESA	Testiküler Sperm Aspirasyonu
TESE	Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YÜT	Yardımcı Üreme Teknikleri
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



V. TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Spermatogenez Basamakları.....	12
Tablo 2.	Semen analizi sonuçlarına göre terminoloji (WHO, 2010).....	21
Tablo 3.	Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri (**İstatistiksel analiz için Student's t – testi kullanıldı).....	33
Tablo 4.	Fertilizasyon Oranı (%).....	34
Tablo 5.	Blastosist Kullanım Oranı (%).....	35



VI. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Erkek Genital Sistemi Organ ve Kanallarının Anatomisi.....	6
Şekil 2. Testis Yapısı.....	7
Şekil 3. Spermatogenez.....	11
Şekil 4. Testis Dokusu Histolojik Kesit.....	13
Şekil 5. Spermiyogenez (Spermin Gelişimi).....	15
Şekil 6. Normozoospermi ve Azospermi Ejakülat Örneklerinin Makler Görüntüsü.....	24
Şekil 7. Fertilizasyon.....	35
Şekil 8. Blastosist.....	37

1. ÖZET

BENZER GÜNER, C. (2023). Taze Testiküler Spermiler İle Gerçekleştirilen ICSI İşlemi Sonrası Elde Edilen Embriyoların Laboratuvar Ve Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Yüksek lisans Tezi, Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Bu çalışmada intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanmış 1036 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Değerlendirme sonrası üç grupta oluşturuldu;

- i) Grup 1: ICSI işlemi için taze ejakülat spermi kullanıldı.
- ii) Grup 2: ICSI işlemi için ejakülatında sperm olmasına rağmen taze testiküler sperm kullanıldı.
- iii) Grup 3: ICSI işlemi için ejakülatında sperm olmayıp (azospermi) taze testiküler sperm kullanıldı.

Bu üç grubun demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Grup 1 (%80)'de ICSI sonrası fertilizasyon oranı Grup 2 (%66) ve Grup 3 (%60)'e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = <0.001$). Bununla birlikte Grup 1 (%42.9) 'deki kullanılabilir blastosist oranı Grup 2 (%25) ve Grup 3 (%33.3)'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p = <0.001$). Sonuç olarak çalışmamız, ejakülatta sperm varsa testiküler sperm kullanımının fertilizasyon ve kullanılabilir blastosist oranı açısından faydası olmadığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Blastosist, Fertilizasyon, İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu, Testiküler Sperm.

2. ABSTRACT

BENZER GÜNER, C. (2023). Fresh Testicular Sperm-Induced Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Procedure Results In Laboratory And Clinical Outcomes Of The Embryos Obtained. Master Thesis, Biruni Universty, Graduate Education Institute, İstanbul.

In this study, 1036 patients treated with intracytoplasmic sperm injection (ICSI) were evaluated retrospectively. We have three groups;

- i) Group 1: Sperm present in the ejaculate and fresh ejaculate sample were used for ICSI treatment,
- ii) Group 2: Sperm present in their ejaculate and used fresh testicular sperm for ICSI treatment, and
- iii) Group 3: No sperm present in their ejaculate (Azoospermia) and fresh testicular sperm for ICSI treatment.

There were no statistically significant differences between patients' demographics between the three groups. The fertilization rate after ICSI in Group 1 (%80) was statistically significant compared to Group 2 (%66) and Group 3 (%60) ($p = <0.001$). On the other hand, the blastocyst utilization rate in Group 1 (%42.9) was significantly high compared to Group 2 (%25) and Group 3 (%33.3) ($p = <0.001$). In conclusion, our study reveals that if there is sperm present in the ejaculate, using testicular sperm has no benefits in terms of fertilization and blast utilization rate.

Keywords: Blastocyst, Fertilization, Intracytoplasmic Sperm Injection, Testicular Sperm.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuk sahibi olma, yetişkinlikte evrensel olarak en çok istenen hedeflerden biridir ve birçok insanın çocukları da içeren yaşam planları vardır. Bununla beraber, çocuk sahibi olmak isteyen tüm çiftler bu isteklerini doğal yolla gerçekleştirememektedir. Çiftler altta yatan tıbbi ve psikolojik nedenlerinin tespit edilebilmesi ve çözüm sağlanabilmesi amacıyla tıbbi yardıma ihtiyaç duymaktadır. Bu sebeple de yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) başvuran çift sayısı artmıştır. İnfertilite, diğer adı ile kısırlık, çiftlerin bir yıl boyunca korunmasız ilişkide bulunmasına rağmen kendiliğinden gebelik elde edemediği durumu tanımlamak için kullanılır. Dünya genelinde toplumdan topluma değişiklik gösteriyor olsa da üreme çağına gelmiş bireylerin %9-15'inde infertilite gözlenmektedir. İnfertilite aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından üreme sistemi hastalığı olarak kabul edilmekte ve bir sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir (Rowe, 2000).

Kısırlık kadına bağlı, erkeğe bağlı veya her ikisine de bağlı nedenler sonucu oluşabilir. Çalışmalar kadın ve erkek faktörüne bağlı nedenlerin oransal olarak benzer olduğunu göstermektedir. Erkek kısırlığının başlıca nedenlerinden biri semende çok az sayıda sperm gözlenmesi veya hiç gözlenmemesidir (Boivin, Bunting, Collins, Nygren, 2007). Ardışık semen analizlerinde hiç sperm gözlenmemesi durumu “azospermi” olarak tanımlanır. Azospermi görülme oranı tüm popülasyonda %1, infertil erkekler arasında %10-15'tir (Stephen and Chandra 2006; Jarow, Espeland, Lipshultz, 1989).

Patojenez bakımından azospermi değerlendirildiğinde obstrüktif (OA) ve non-obstrüktif (NOA) olarak iki gruba ayrılarak incelenir. NOA hastaları azospermi tanısı konan hastaların çoğunluğunu (yaklaşık %60'ını) oluşturmaktadır (Bernie, Ramasamy, Schlegel, 2013). Obstrüktif azospermide tamamlanmış bir spermatogenez varlığının yanında spermilerin kanallardaki veya ejakülasyon sistemindeki problemlerden dolayı vücut dışına atılamaması söz konusudur. OA ve NOA'nin birçok nedeni vardır. OA, penis ve testisi etkileyebilecek cerrahi müdahaleler sonrası ya da idiyopatik nedenlerle oluşabilir. NOA ise Y kromozom

mikrodelesyonları, klinefelter ve kallman sendromu, inmemiş testis, testis travmaları, ağır geçirilen enfeksiyonlar, kemoterapi veya radyoterapi tedavisi sonrası ya da idiyopatik nedenlerle oluşabilir (Esteves, 2015; Ibtisham, Wu, Xiao, An, Banker et al., 2017).

NOA tanısı konan hastaların testislerinde küçük odaklarda spermatogenez devam etmektedir. Bu küçük odaklar tespit edilerek testislerin cerrahi olarak ekstraksiyonu yapılarak matür (olgun) sperm hücreleri elde edilebilmekte olup bu yöntem testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) olarak adlandırılmaktadır. İşlem sonrasında elde edilen sperm hücreleri intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tekniği kullanılarak sağlıklı gebelik ve canlı doğum eldesi amaçlı olarak dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Turunc , 2006; Palermo, Joris, Devroey, Van Steirteghem, 1992). Günümüzde pek çok klinikte TESE yöntemi, sperm bulma ihtimalinin daha fazla olduğu mikrocerrahi yardımıyla uygulanan TESE (MikroTESE) yöntemi ile gerçekleştirilmektedir (Dabaja and Schlegel, 2013).

Erkek faktörü olmayan hastalarda uzun süre boyunca klasik in vitro fertilizasyon (IVF) tekniği uygulanmaya devam etmiştir. Ancak erkek faktörlü infertil çiftlerde görülen şiddetli oligoastenoteratozoospermi (OAT), kriptozoospermi, virtual azospermi ve azospermi olgularında ICSI tekniği kullanılması ile başarı oranı artmıştır. ICSI tekniği sayesinde, spermdeki olası işlev bozukluğu veya oositin zonasına bağlı potansiyel sorunlar nedeniyle olası muhtemel engeller aşılmış olmaktadır. Ayrıca ICSI tekniği uygulanan durumlarda total fertilizasyon yokluğu ile daha az karşılaşılmaktadır (Andersen, Goossens, Ferraretti, Bhattacharya, Felberbaum et al., 2008).

Doğal fertilizasyon sürecinde sperm ile oosit etkileşiminin ardından, döllenmeye ve bir zigot oluşumuna yol açan bir dizi dinamik ve karmaşık olay tetiklenir. Bu olaylar arasında sperm penetrasyonu, sperm ile oosit füzyonu ve oosit aktivasyonu, erkek ve dişi pronükleus (PN) gelişimi ve PN'lerin oositte merkezi bir konuma kademeli olarak taşınması yer alır. ICSI işleminde doğal döllenme aşamaları olarak tanımlanmış bu fizyolojik olay veya süreçlerin bir kısmı atlanabilmekte, doğal olmayan aşamalar/durumlar da sürece dahil edilebilmektedir. Döllenmeyle ilişkili herhangi bir olayın zamanlamasında yaşanabilecek bir senkronizasyon bozukluğu embriyo gelişimini tehlikeye atabilir (Papale, Fiorentino, Montag, Tomasi, 2012). Bu amaçla geçmiş yıllarda testiküler sperm kullanımının

temel laboratuvar ve klinik sonuçlarına etkisini değerlendirmeyi amaçlayan farklı çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalarda elde edilen sonuçlar testiküler sperm kullanımının ejakülat spermi ile benzer ve başarılı sonuçlar verdiğini gösteriyor olsa da, çalışmalardaki örneklem sayıları genellikle kısıtlıdır ve klinik başarı tedaviye başlanan siklus yerine embriyo transferi yapılan sikluslar üzerinden değerlendirildiğinden gerçek başarı oranlarının sağlıklı bir şekilde kıyaslanması oldukça zordur. Ayrıca testiküler cerrahi ile elde edilmiş spermler kullanılarak gerçekleştirilen ICSI sonrası elde edilen embriyoların gelişim ve kaliteleri hakkında literatürde yeterli ve tamamlayıcı bilimsel çalışma sayısı kısıtlıdır.

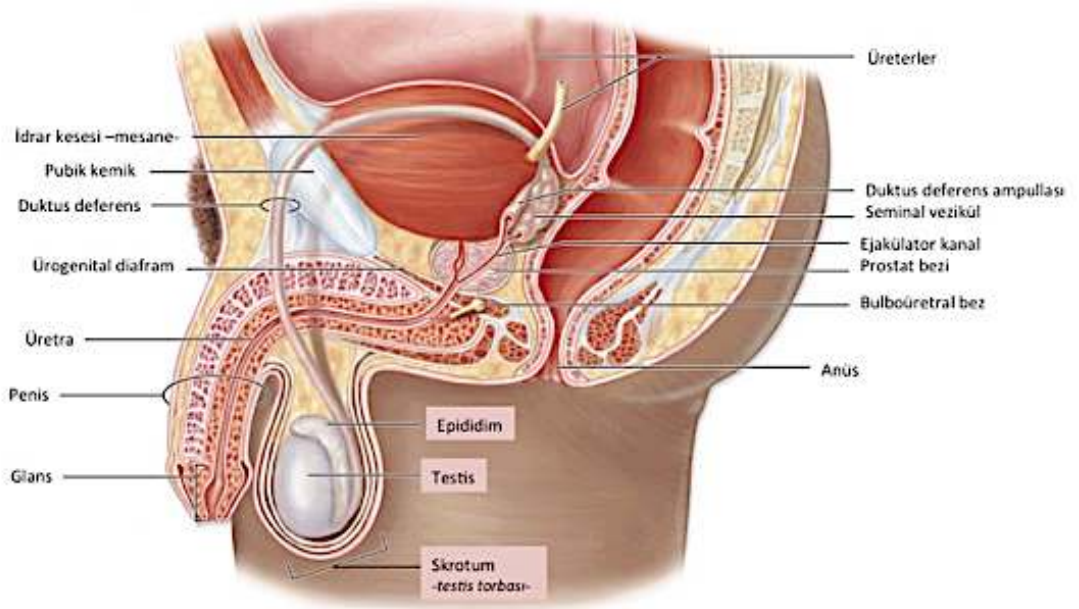
Bu çalışmadaki amacımız erkek faktörlü infertil çiftlerde taze testiküler sperm örneği kullanılarak ICSI işlemi yapılan olgularda elde edilen embriyoların gelişim potansiyellerini ve taze ejakülat spermi kullanılarak gerçekleştirilen ICSI işlemi sonrası oluşan embriyolar ile karşılaştırmak ve değerlendirmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. ERKEK ÜREME SİSTEMİ

Erkek üreme sisteminin temel işlevleri arasında ilk olarak sperm üretmek ve onları dışı üreme sistemine aktarmak yer alır. Ayrıca hormonların üretimi ve salgılanmasını sağlamakla görevlidir (Betts, Young, Wise, Johnson, Poe, et al., 2013).

Bu sistem sperm üretimi ve androjenlerin salgılanmasından sorumlu bir çift testis ve dışarıya spermin taşınmasından sorumlu olan dış kanallar sistemini oluşturan bir boşaltıcı kanal ağı (epididimis, duktus deferens, ejakülatuar kanal ve erkek üretrasının bir kısmı), salgıları semen kitlesini oluşturan ve ejaküle spermatozoaya besinler sağlayan aksesuar bezler (seminal veziküller, prostat, bulboüretal bezler) ve erektile dokudan oluşan çiftleşme organı penisten oluşmaktadır. Testisin iki ana görevi spermatogenez ve steroidogenezdir (Demir, 2006; Ross and Pawlina, 2015; Gurung, Yetiskul, Jialal, 2021).

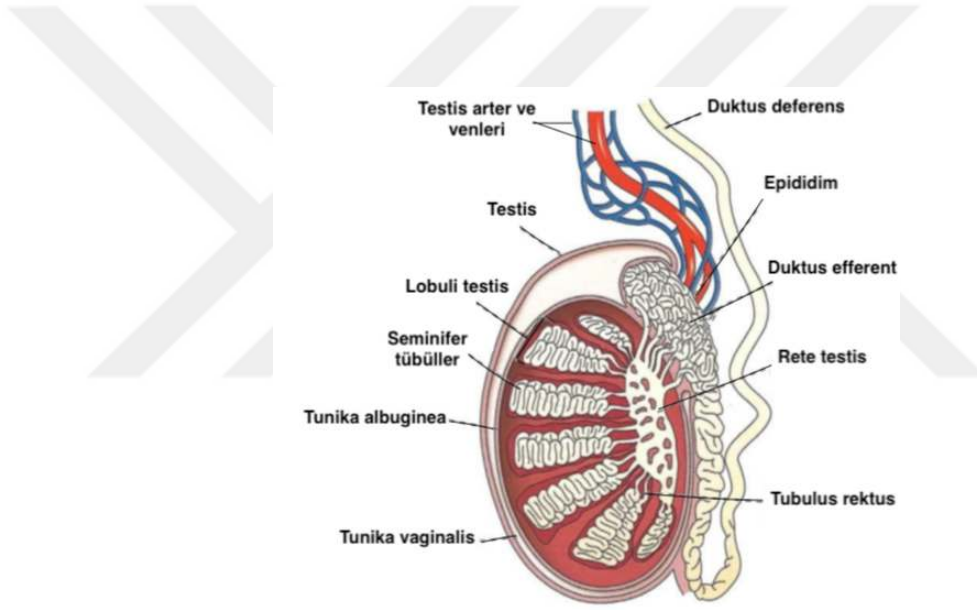


Şekil 1: Erkek Genital Sistemi Organ ve Kanallarının Anatomisi (<https://uroklinik.com.tr/uzmanlik-alanlarimiz/erkek-ureme-sistemi/> , 6 Nisan 2022)

4.1.1. Testis

Testisler üreme hücrelerini oluşturan ve testosteron hormonu salgılayan bir çift erkek üreme organıdır. Testisler skrotum içerisine yerleşmiş olarak bulunur. Testisler böbreklerin yakınında gelişip fetusun fetal yaşamının 8. ayından önce skrotuma inişini tamamlar (Eserdağ, 2004).

Her bir testis 10 g ağırlığında olup 5 cm uzunlukta, 3 cm genişliğinde ve 2.5 cm kalınlığındadır. Testislerin hormon ve sperm üretmek gibi iki temel işlevi vardır. Erkeklerin ergenlik dönemindeki değişimlerinin büyük çoğunluğunu Leydig hücrelerinin ürettiği testosteron sağlar. Ayrıca, artan testiküler doku hacminin çoğunluğu spermatojenik dokudur (Eserdağ, 2004; Kopuz, 2016).



Şekil 2: Testis Yapısı (Welsch, 2010).

Testisler skrotum içerisinde spermatik kordonla asılı olarak, normal vücut sıcaklığının yaklaşık 3°C altında vücudun dışında bulunur (Dalçık ve Yıldırım, 2009; <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/male/testes.html> , 12 Nov 2021). Normal bir spermatogenez için 34-35°C civarında ısı gereklidir (Dalçık ve Yıldırım, 2009). Testisler, üç katmanlı bir tunika ile içerisinde bulunur (Williams, Bannister, Berry, Collins, Dyson, et al., 1995).

*Tunica vaginalis: çift katlı bir zardır. Karın ve pelvis peritonunun aşağıya uzanmasıyla oluşmuş testislerin en dış örtüsünü oluşturur. Testisi saran en dış katmanıdır ve altındaki diğer katman sert ve beyaz renkte olup yoğun bir bağ doku tabakası olan tunica albugineadır (Solakoğlu, 2016; Tiwana and Leslie, 2021).

*Tunica albuginea: tunica vaginalis testisin altında testisleri saran fibröz örtüdür. Testisin dışında örten bu yapı ayrıca, testisi içerisinde seminifer tübülleri bulunduran lobül olarak isimlendirilen 300 – 400 parçaya böler ve septa oluşturmaktadır (O'Donnell, Stanton, de Kretser, 2000; Tiwana and Leslie, 2021). Sperm hücreleri seminifer tübüller içerisinde üretilmekte olup testosteronun salgılanmasını sağlayan intertisyel (leydig) hücreleri tübüllerin gevşek bağ dokusunda bulundurur (Mawhinney and Mariotti, 2013).

*Tunica vasculosa: tunica albugineanın altında ince bir bağ dokusu ile desteklenen kılcal damar ağından meydana gelir (Ross and Pawlina, 2015; Kopuz, 2016).

4.1.2. Dış Kanallar

Sperm hücreleri vücudun dışına ulaşmak için bir dizi boru şekilli kanaldan geçer. Bu yapılar epididim, duktus deferens, ejakülatör kanal ve erkek uretrasıdır (Kierszenbaum and Tres, 2020).

Epididim, testisin posterolateral tarafında bulunan virgül şekline benzeyen yaklaşık 50 mm uzunluğunda bir organdır. Ayrıca 4 m uzunluğunda, 0.3 mm çapında epididimal kanal olarak bilinen bir boruyu çevrelemektedir. Epididim duktus deferense kadar devam eden üç kısımdan oluşur. Epididimin baş kısmı efferent kanallar ile beraber fibröz dokuya bağlanmaktadır. Ayrıca epididimin kuyruk kısmı testise bağlı olup epididimisin orta kısmı testise bağlı değildir. Epididim efferent kanallar ve epididimal kanallardan oluşur. Spermiler testislerde gelişimini tamamladıktan sonra epididimde olgunlaşarak son evresini tamamlamasının ardından depolanır. Olgunlaşmasının son evresinde hücre zarı yapısal olarak düzelir ve epididimde hareket yeteneğini kazanarak fertilizasyon oranlarının artmasını sağlar (Kierszenbaum and Tres, 2020).

Vas deferens olarak da adlandırılan duktus deferens, epididimin kuyruk bölümünün ucundan başlayıp epididim kanalının devamı şeklinde uzanan, 45 cm uzunluğunda kalın bir borudur. Spermi epididimisten boşalma kanalına taşıyan ana kanaldır. Epididimin kuyruk (alt) kısmında başlar ve testislerin arka kenarı boyunca keskin bir şekilde yukarı doğru döner. Duktus deferens kasık kanalından abdominopelvik boşluğa girer ve lateral pelvik duvar boyunca geçer. İdrar kesesinin ureter ve arka kısmından geçer ve daha sonra mesanenin arka duvarı boyunca prostat bezine doğru iner. Prostat bezine ulaşmadan hemen önce, her duktus deferens bir ampulla oluşturmak üzere genişler. Duktus deferens, seminal bezlerin boşaltma kanalı ile birleşerek ejakulator kanalın (duktus ejaculatorius) oluşumuna katılır. Sperm, duktus deferensin proksimal kısmında, epididimin yakınında depolanır ve peristaltik hareketler spermi boşaltma kanalından geçirir (Kopuz, 2016; <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/male/duct.html>, 12 Nov 2021).

Ampulladaki her duktus deferens, kısa bir ejakulator kanal oluşturmak için bitişik seminal vezikülden kanala katılır. Her boşalma kanalı prostat bezinden geçer ve üretraya boşalır (<https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/male/duct.html>, 12 Nov 2021).

Üretra, idrar kesesinden penisin ucundaki dış üretral deliğe kadar uzanır. Üreme sisteminden gelen sperm ve sıvıların ve üriner sistemden gelen idrarın geçiş yoludur. Üreme sıvıları üretradan geçerken sfinkter idrarın üretraya girmesini önlemek için sıkıca kasılır (<https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/male/duct.html>, 12 Nov 2021).

4.1.3. Aksesuar Bezler

Seminal veziküller, duktus deferens ampülünün her iki tarafındaki idrar torbasının arkasında konumlanmış olup rektovik septum ile rektumdan ayrılır. Seminal vezikül, fibröz bir dokuyla kaplanmış bir tüpten oluşup ejakülatın %70'ini oluşturan seminal sıvıyı üretir (Solakoğlu, 2016). Bu sıvı sayesinde; ejaküle edilen semene büyük bir hacim eklenir. Bu salgı fruktoz, sitrat, amino asitler ve prostaglandinler açısından zengindir ve bu maddeler sayesinde ejakülattaki sperm

hücrelerinin ovumu döllemesine kadar geçen süre içinde sperm hücrelerinin beslenmesini sağlar (Damayanthi, Rengan, Sharma, Agarwal, 2015).

Prostat bezi, mesanenin hemen altında üretranın prostatik parçasını saran ve salgısını buraya veren bir organdır (Ross and Pawlina, 2015). Prostat salgısı hafif alkali olmakla birlikte, asit fosfataz, sitrik asit ve fibrinolizin içerir. Şekil itibarıyla ters koniye benzeyen bir bezdir. İdrar kesesinde bulunduğu üretranın başlangıç kısmını çevreler. Ön ve arka yüzeyler, iki yanal yüzey, bir taban ve bir tepe kısmından oluşur (Williams, et al., 1995; Kierszenbaum and Tres, 2020).

Bulboüretal bezler, Cowper bezleri olarakta bilinirler. Membranöz üretranın her iki yanında konumlanmış, ürogenital diyaframda yer alan bir çift bezdir. Erektile uyarı anında aktifleşen cowper bezi penisin ucunda berrak bir salgı olarak görülmektedir (Kırıcı ve Yıldız, 2013). Bu salgı galaktoz, galaktozamin, galaktronik asit, sialik asit, metilpentoz içerir (Solakoğlu, 2016). Bu salgı, erektile uyarı ile üretraya geçerek üretra içinde kalmış idrarı nötralize etmeye yardımcı olur (Kırıcı ve Yıldız, 2013).

4.1.4. Penis

Penis, erkek kopulatör organıdır. Radix penis ve corpus penis adlarıyla kök ve gövde olarak iki bölümü vardır. Radix penis, perineum içerisinde bulunurken corpus penis, üretrayı saran yapıdır. Kanla dolup sertleşebilen (erektile) üç silindirik yapı ve düz kastan oluşur. Erektile dokular fibröz doku ile desteklenmiş olup deri ile örtülüdür ve bolca kan getiren damarlara sahiptir (Kopuz, 2016; Solakoğlu, 2016).

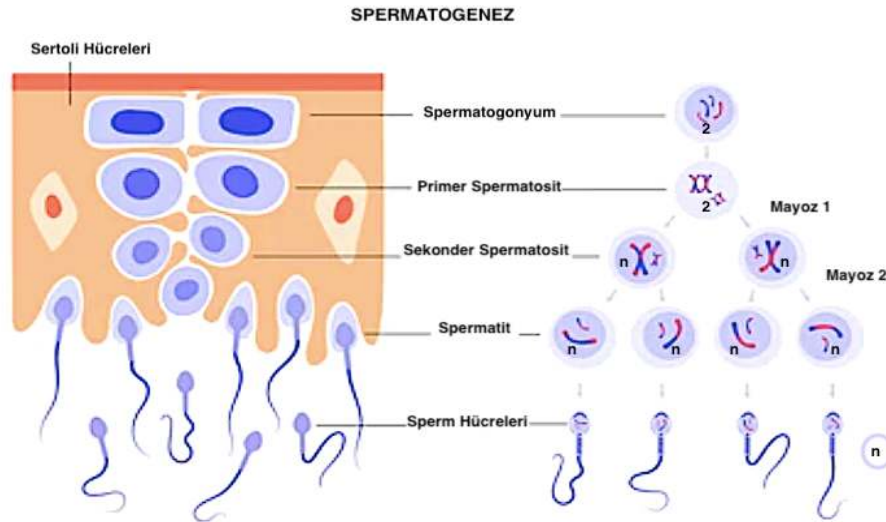
Dış yanalarda yer alan yapılar corpus cavernosum penis olarak adlandırılırken, iki corpus cavernosum penis arasında yer alan, üretrayı çevreleyen yapı da corpus spongiosum penis olarak adlandırılır. Corpus spongiosum penisin uç bölümünde üçgen şeklinde genişlemesiyle oluşan yapı glans penis olarak adlandırılır. Penisin örten deri glans penis üzerinde ikiye katlanarak preputium penis (sünnet derisi) adlı çift katlı hareketli bir tabaka oluşturur. Penis otonom ve somatik sinirler tarafından uyarılır. Parasempatik uyarı, küçük atardamarların genişlemesi ve toplardamarların

daralmasına neden olarak penise kan akımını artırıp, çıkışını engelleyerek erektil dokuların şişmesini sağlar. Penise kan dolup erektil dokuların şişmesiyle cinsel ilişki için gereken ereksiyon sağlanmış olur (Kopuz, 2016; Solakoğlu, 2016).

4.2. SPERMATOGENEZ

Puberteyle birlikte gerçekleşmeye başlayan spermatogenez, diploid ($2n$, 46) spermatogonyanın testisin seminifer tübüllerinde haploid (n , 23) spermatozoaya (sperm) doğru olgunlaştığı ve farklılaştığı, uzun ve karmaşık bir olaydır (Mruk and Cheng, 2015). Spermatogonyal kök hücreler kendilerini yenileme ve farklılaşma yeteneklerine sahiptir. Bu sayede haploid yapıda sperm hücrelerine dönüşebilirler. Olgun sperm oluşumu 72 günlük sikluslar halinde yaşam boyunca devam eder (Baykal, 2014).

Spermatogenezin gerçekleşmesine yardımcı olan iki hormon görev almaktadır. Bunlardan biri lütenizan hormon (LH) olup interstisiyel boşlukta yer alan Leydig hücrelerine etki ederken, diğeri folikül stimulan hormon (FSH) olup sertoli hücrelerine etki etmektedir. Bu iki hipofizer hormon intratestiküler testosteron üretimini ve spermatogenezin devam etmesini desteklemektedir. (Kızılay ve Altay, 2019).



Şekil 3: Spermatogenez

Spermatogenez üç aşamada gerçekleşir;

1. Primer ve sekonder spermatositleri oluşturmak için spermatogonyumların mitotik bölünmeleri,
2. Somatik kromozom sayısının yarıya düşürülmesini sağlayan spermatositlerin iki mayoz bölünme göstermesiyle bu süreçte spermatidlerin üretilmesi ve
3. Spermatitlerin morfolojik olarak sperme dönüştükleri spermiyogenez (Kuşçu ve Çelik-Özenci, 2013).

Tablo 1. Spermatogenez Basamakları (Kızılay ve Altay, 2019).

HÜCRE TİPİ	PLOİDİ VE KROMOZOM SAYILARI	DNA KOPYA SAYISI VE KROMOZOM SAYISI	HÜCRENİN GİRDİĞİ SÜREÇ
Spermatogonyum	Diploid(2n)/46	2c/46	Spermatositogenez (Mitoz)
Primer Spermatosit	Diploid(2n)/46	4c/2×46	Spermatidogenez (Mayoz1)
İki Sekonder Spermatosit	Haploid(n)/23	2c/2×23	Spermatidogenez (Mayoz2)
Dört Spermatit	Haploid(n)/23	c/23	Spermiyogenez
Dört Fonksiyonel Spermatozoid	Haploid(n)/23	c/23	Spermiasyon

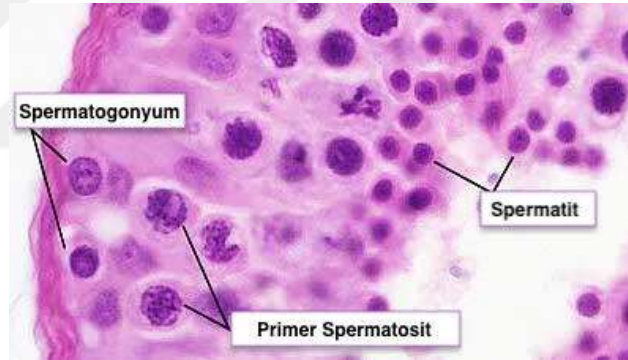
4.2.1. Spermatogonyal Faz (Spermatositogenez)

Seminifer tübüllerin bazalinde bulunan ve ergenlikle beraber olgunlaşmaya başlayan spermatogonyal kök hücreler mitoz bölünme geçirmektedir. Postnatal testisteki gonositlerin varlığı ve spermatogenez sürecinin devamlılığı spermatogonyal kök hücreler ile sağlanmaktadır (Kuşçu ve Çelik-Özenci, 2013; Baykal, 2014). Spermatogonyum hücreleri (2n, 46), histolojik olarak nükleuslarının görünümüne göre koyu tip A spermatogonyumlar, açık tip A spermatogonyumlar ve tip B spermatogonyumlar olarak adlandırılırlar.

Oval şekilde nukleusa sahip olan koyu tip A spermatogonyumlar, ince granüllü bir kromatine sahiptirler. Ayrıca yoğun bazofilik hücrelerdir. Belirli zaman aralıklarıyla bölünerek tekrardan koyu veya açık tip A spermatogonyumları oluşturmaktadırlar. Koyu tip A spermatogonyumlar kök hücre olarak kalırlar.

Oval şekilde nukleusa sahip olan açık tip A spermatogonyumlar ince granüllü kromatinlere sahip olup açık renkte boyanmaktadır. Açık tip A spermatogonyumlar farklılaşarak olgunlaşmaktadır. Olgunlaşan hücreler peşpeşe mitoz bölünme geçirerek çoğalış tip B spermatogonyumları oluşturabildiği gibi spermiyum halini de alabilmektedir.

Yuvarlak şekilde nukleusa sahip olan tip B spermatogonyumların, kromatin ağı nükleer zar boyunca ve nükleolus çevresinde gruplar halinde yoğunlaşan hücrelerdir (Baykal, 2014; Eşrefoğlu, 2016). A Tipi hücreler mitozla çoğalan kök hücrelerdir ve B tipi hücreler bölünerek primer spermatositleri ($2n$, 46) oluşturlar (Sharma, Hanukoglu, Hanukoglu, 2018).



Şekil 4: Testis Dokusu Histolojik Kesit

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128171073000151> , 21

March 2022)

4.2.2. Spermatosit Fazı (Mayoz)

Primer spermatosit yuvarlak biçimli ve seminifer tübüldeki en büyük germ hücresidir. Primer spermatositlerin ($2n$) oluşmasının ardından ve mayoz bölünmeden hemen önce, DNA'larını eşleyip iki katına ($4c$) çıkarır ve mayoz bölünme için hazırlanırlar. Primer spermatositler mayoz bölünme geçirdikten sonra kromozom sayılarını ve DNA miktarını azaltır. Mayoz I'in profaz evresi yaklaşık 10-22 gün

sürer ve ardından primer spermatositlerden sekonder spermatositler (n, 23X, 23Y) oluşur. Primer spermatositler, sekonder spermatositlerle kıyasla daha büyüktürler. Sekonder spermatositler, haploid sayıda kromozom içeren ve 2c DNA miktarına sahiptirler. Her bir sekonder spermatosit kısa süre içinde Mayoz II aşamasını tamamlayıp haploid sayıda kromozom içeren iki spermatit oluşturur. Mayoz II başlamadan önce DNA replikasyonu olmadığından bölünme sonrası oluşan spermatitlerin her biri 23 kromozoma ve 1c miktarda DNA'ya sahiptirler. Mayoz bölünme tamamlandıktan sonra her bir primer spermatositten 4 adet spermatit üretilmiş olur (Baykal, 2014; Müftüoğlu, Kaymaz, Atilla, 2015; Solakoğlu, 2016).

4.2.3. Spermatit Fazı (Spermiyogenez)

Spermatogenezin son aşaması olan spermiyogenez, spermatitlerin metamorfoza uğrayarak olgun spermilere farklılaştığı aşamadır ve farklılaşan spermiler haploiddir. Her bir sperm 22 otozomal kromozom ve bir X ya da Y kromozomu taşır ve tekrardan bir hücre bölünmesi geçirmez (Baykal, 2014; Eşrefoğlu, 2016; Müftüoğlu, Kaymaz, Atilla, 2015; Griswold, 2016).

Spermiyogenez süreci golgi aşaması, şapka/akrozom aşaması, flagellum oluşumu ve maturasyon evresi olmak üzere dört basamakta gerçekleşir (Griswold, 2016).

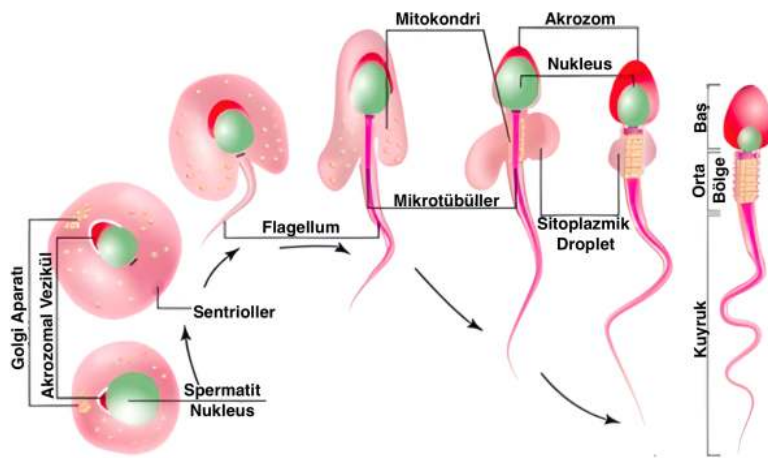
Golgi aşaması: Golgi aygıtından meydana gelen çok sayıda küçük salgı granülü bir araya gelip büyük tek bir granül oluşturur. Bu büyük granül membranla çevrili olup nükleusu örterek akrozom vezikülünü oluşturur. Spermatitlerin bir ucunda baş oluşup golgi aygıtı akrozomu meydana getirerek enzimleri oluştururken, diğer ucunda mitokondrinin toplandığı ve sentriolün bir aksonem oluşturmaya başladığı, kalınlaşmış bir orta parça gelişmeye başlar (Chen, Deng, Han, 2016; Kimura, Takagi, Nakashima, 2018).

Kep/Akrozom aşaması: Akrozomal veziküller, nükleusun ön tarafını kaplayacak şekilde büyümeye başlar ve nükleer yüzeyin yaklaşık yarısını örten akrozomal kep denilen yapıyı oluşturur. Nükleer membrandaki porların kaybolmasıyla ardından membran kalınlaşırken nükleus yoğunlaşır. Akrozom

hidrolitik enzimleri (hyaluronidaze, akrozin gibi) içeren özel lizozomal bir yapıdır. Akrozomun içerdiği enzimler döllenmede akrozom reaksiyonun gerçekleşmesini sağlar (Muciaccia, Boitani, Berloco, Nudo, Spadetta, et al., 2013; Solakoğlu, 2016).

Flagellum (kuyruk) oluşumu: Oluşmaya başlayan spermin baş kısmı sertoli hücrelerinin içerisine tam olarak gömülüdür. Sentioller, flagellum gelişimini başlatıp nükleusun arka yüzeyine ilerleyerek oluşacak spermin boyun kısmını oluşturur. Boyun kısmında bulunacak mitokondriler spermin posteriyor uzantısını sararak kılıf oluşturur. Bu bölgede bulunan mitokondriler spermilerin hareketi için gerekli olan enerji kaynağıdır (Baykal, 2014; Eşrefoğlu, 2016). Ardından dokuz çift dairesel ve bir çift merkezi mikrotübül yapısındaki flagellum oluşmaya başlar. Bu mikrotübüller kuyruğun içine doğru uzanarak nükleusu flagellum ile birleştirir. Mikrotübül regülasyonu, muhtemelen kuyruk oluşumuna katkıda bulunmaktadır (O'Donnell, Rhodes, Smith, Merriner, Clark, et al., 2012; Dunleavy, Okuda, O'Connor, Merriner, O'Donnell, 2017).

Maturasyon (olgunlaşma) evresi: Sitoplazma miktarını azaltmak için fazla sitoplazma rezidüel cisim olarak atılır. Rezidüel cisim sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir. Spermatitler aralarındaki bağlantılar kaybolur ve sertoli hücrelerinden ayrılır. Henüz hareketli veya fonksiyonel olmayan ancak matür yapıdaki sperm hücreleri lümene düşer. Spermiyogenezin tamamlanmasının ardından elonge spermatitlerin lümene bırakılması spermiyasyon olarak adlandırılır (Baykal, 2014; Eşrefoğlu, 2016; Solakoğlu, 2016).



Şekil 5: Spermiyogenez (Spermin Gelişimi)

4.3. İNFERTİLİTE

Bir çiftin, herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın 1 yıl boyunca düzenli cinsel birliktelikte bulunmasına karşın gebelik elde edilemiyorsa bu durum infertilite olarak adlandırılır. Kadınların 35 yaş üstünde olduğu çiftlerde bu süreyi 6 ay kabul eden çalışmalar vardır (Roberts, Ayala-Crespo, Glowacki, 2019).

İnfertilitenin dünya çapında %10 – 15 oranında yaygın olduğu tahmin edilmekle beraber normal çiftler korunmasız ilişkide ilk ayda %20 – 25, ilk 6 ayda %75, 1 yılın sonunda %90 oranında çocuk sahibi olmaktadır. Klasikleşmiş infertilitenin tanımında 12 ay boyunca spontan gebelik durumunun beklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Ancak erkeğin anamnez bilgilerinde testisten geçirilmiş cerrahi işlemler gibi risk faktörlerinin varlığı, ileri maternal yaş (35 yaş üstü) gibi kadına ait risk faktörlerinden şüphelenilmesi gibi durumlarda 1 yıldan önce çift infertilite açısından değerlendirilebilir (Matzuk and Lamb, 2002; Aşçı, 2013).

İnfertilite; hiç gebeliğin oluşmadığı primer infertilite ve önceden gebelik oluşmasına karşılık tekrar çocuk isteme durumunda en az bir yıl korunmasız cinsel birlikteliğe rağmen yeni bir gebelik olamaması ya da gebeliğin oluştuğu fakat doğumun gerçekleşmediği sekonder infertilite olarak ayrılmaktadır. . Sekonder infertilite, primer infertiliteye kıyasla öngörülebilir durumlar açısından daha iyidir. İnfertilite kadın faktörlü, erkek faktörlü ve hem kadın hem erkek faktörlü veya açıklanamayan faktörler olarak da sınıflandırılmaktadır. İnfertilite olgularının yaklaşık %40'ı erkek, %40'ı kadın, %20'lik kısmı ise hem kadın hem erkek kaynaklı ya da açıklanamayan sebeplerden kaynaklanmaktadır (Yaman, 2014; Çetin-Abalı ve Arslan-Özkan, 2019).

4.3.1. Erkek İnfertilitesi

Genel olarak erkek infertilitesi sperm üretimi, fonksiyonu ve transportuyla ilgili sorunlar, genetik ve çevresel etkenler, kanser ve kanser tedavisine bağlı ortaya çıkmaktadır. Erkek faktörlü problemler sebebiyle çiftin çocuk sahibi olamadığı durumlarda erkek infertilitesinden bahsedilir. Erkek fertilitesinde sperm parametrelerinin yetersiz olmasının fertilizasyon oranının düşmesine neden olduğu bilinmektedir (Delilbaşı, 2008; Tüttelmann and Nieschlag, 2010). Bu problemlerin etiyolojileri düşük sayıda sperm üretimi (oligozoospermi), sperm motilitesinin

düşüklüğü veya hiç motil sperm bulunmaması (astenozoospermi), normal olmayan sperm morfolojisinin fazlalığı (teratozoospermi), bunların hepsinin bir arada görülmesiyle oluşan oligoastenoteratozoospermi (OAT) ve semen sıvısında spermin bulunmaması (azospermi) olarak sınıflandırılabilir (Tüttelmann and Nieschlag, 2010; Basu, 2011).

Erkek üreme disfonksiyonu olan erkek hastanın olgun ve üreme çağında olduğu kabul edilir. Ancak, çeşitli sebepler erkek bireyin gelecekteki üreme potansiyelini olumsuz etkileyebilmektedir. Buna çevresel faktörlerin yanı sıra gelişimsel, genetik veya büyüme dönemindeki yapısal gecikmeler gibi faktörler dahil edilebilir. Ayrıca sistematik hastalıkların infertiliteye sebebiyet verebileceği doz önünde bulundurulmalıdır (Basu, 2011; Wang, 2013).

Fertilizasyonda etkili olan sperm parametreleri arasında sperm sayısı önemlidir. WHO standartlarına göre 15 milyon/ml ve daha fazla olması normal kabul edilmektedir. Ejakülatta hiç sperm bulunmaması anlamına gelen azospermi olgusu, erkeklerin %1'inde, infertilite olgularının ise %10-15'inde bulunur. Erkek infertilite olgularının tedavisinde en önemli ilerleme, azospermi olgularında testislerde spermatogenezin devam ettiği küçük odakların gösterilerek, bu odaklardaki matür sperm hücrelerinin elde edilmesi olmuştur (Turunç, 2005).

4.3.2. Erkek İnfertilite Tanısı

İnfertilite değerlendirilmesi öncelikle detaylı anamnez, fizik muayene ve temel laboratuvar testlerini içerir. Erkek infertilitesi değerlendirilirken kadın faktörü de mutlaka gözönünde bulundurulmalı ve temel infertilite testleri mutlaka yapılmalıdır (Yaman, 2014). İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde fizik muayene ile beraber spermiyogram, hormon testi, genetik test, radyolojik görüntüleme, testis biyopsisi ile konurken; kadınlara benzer şekilde fizik muayeneye ek olarak over rezervi belirleme, hormon testi, genetik test, radyolojik görüntüleme, histerosalpingografi yöntemleri ile konulmaya çalışılır. Tedavi ise infertilitenin nedenine göre ve kadın ile erkeğin medikal durumuna göre uygulanır. Tedavi yöntemleri arasında ilaçlar ve cerrahi yöntemler ile yardımcı üreme teknikleri bulunmaktadır. Ayrıca kadın ve erkeğin düzgün beslenme, olumsuz çevre koşullarından uzak durma, egzersiz yapma gibi yaşam tarzı değişiklikleri yapması

infertilite nedeni olan çevresel faktörlerin elimine edilmesi ile tedavi sürecine olumlu katkı sağlar (<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/infertility/symptoms-causes/syc-20354317> ., 1 Feb 2022).

4.3.2.1. Anamnez

İnfertil kişi değerlendirilirken tıbbi öykü ve detaylar oldukça önemlidir. Spermatogenez epididimlerden geçiş zamanı da dahil edildiğinde yaklaşık 2 – 3 aylık bir süreçte gerçekleşmektedir (Yaman, 2014). Semen analizinden 2 – 3 ay önce geçirilmiş ateşli hastalık ya da ilaç kullanımının yaratacağı olumsuz etkilerin önüne geçmek ve daha sağlıklı bir sonuç için testin üç ay sonra tekrarlanması önerilmektedir. İnfertil hastanın ilk muayenesinde, infertilitenin primer mi sekonder mi olduğu, infertilite süresi, önceki infertilite tedavileri ve sonuçları, erektil disfonksiyon, lubrikan kullanımı, ejakülasyon disfonksiyonu olup olmadığı, cinsel ilişki sıklığı ve zamanı, inmemiş/retraktıl testis öyküsü, puberte başlangıcı, testis torsiyonu veya testis travması, orta hat defektleri varlığı, diabetes mellitus, multipl skleroz gibi sistemik hastalıklar, üriner enfeksiyon, cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı, epididimit/orşit öyküsü, tüberküloz, ateşli hastalık öyküsü, böbrek yetmezliği, kanser, kemoterapi, radyoterapi öyküsü, orşiopeksi, retroperitoneal/pelvik cerrahi varlığı, vazektomi, mesane boynu/prostat cerrahisi öyküsü, sistemik yan etkili ilaçlar, gonadotoksin (ağır metal, peptisidler) ve radyasyon maruziyeti, sigara, alkol alışkanlıkları, ailede infertilite, kistik fibrozis, androjen reseptör yetmezliği konuları detaylı şekilde sorgulanmalıdır (Jarow, Sigman, Kolettis, Lipshultz, McClure, et al., 2010; Gudeloglu and Parekattil, 2013).

4.3.2.2. Fizik Muayene

İnfertilitenin ne sebeple olduğunu ortaya koymak ve gerekli tedavi planının yapılabilmesi için fizik muayene oldukça önemlidir. İlk olarak sistemik bir muayene yapılmalıdır. Kılınmada azalma, jinekomasti, önükoid vücut tipi gibi fizik muayene bulguları hormonal açıdan değerlendirme yapılması gerektiğini işaret eder (Marieb, Wilhelm, Mallatt, 2010).

Sistemik muayene gerçekteştikten sonra genital muayene yapılması gerekmektedir. Genital muayenede penisin ve testisin anatomik olarak herhangi bir bozukluğu olup olmadığı hem ayakta hem de supin pozisyonda kontrol edilmelidir. Testis kanseri açısından testis muayenesi ayrıca önemlidir (Brazdova, Senechal, Peltre, Poncet, 2016). Testis boyutları değeriendirilmelidir. Testis hacminin büyük bölümü sperm üretimi için kullanılmakta olup testis volümünde olabilecek olası bir azalma bozulmuş/anormal spermatogenezi işaret edebilir (Lu, Huang, Lu, 2008). Testisin ardından epididimler muayene edilir. Oluşabilecek genişlemelere ve endürasyona dikkat edilmelidir. Epididimde palpe edilerek tespit edilen küçük lezyonlar spermatoseldir. Obstrüksiyona yol açma ihtimalleri oldukça azdır (Marieb, Wilhelm, Mallatt, 2010).

Muayenede spermatik kordun hem supin pozisyonda hem de ayakta değeriendirilmesi varikozel açısından önemlidir. Varikozel testisin her iki tarafında rastlanabilmekle beraber sol tarafta daha sık görülür. Valsalva manevrası da uygulanarak, varikozel muayenesi yapılmalıdır (Chiba, Ramasamy, Lamb, Lipshultz, 2016). Bilateral olarak paspasyon yapıp vaz deferenslerin varlığı değeriendirilmelidir. Müller kanal kisti ve akut prostatit durumunun değeriendirilmesi açısından rektal muayene yapılabilir. Ayrıca normalde palpe edilemeyen seminal veziküller obstrüksiyon varlığında belirgin hale gelebilmektedir (Marieb, Wilhelm, Mallatt, 2010).

4.3.2.3. Laboratuvar Testleri

A) Semen Analizi;

Semen analizi erkeğin üreme sağlığı açısından ilk muayenesinde değeriendirilmesi gereken ve ilk olarak istenecek önemli bir testtir. Bu test için cinsel perhiz süresinin 2 günden az ve 7 günden fazla olmaması gerekir. Tek bir semen analizi sonucuyla kişinin semen kalitesini değeriendirmek doğru değildir. Mutlaka farklı zamanlarda verilmiş iki veya üç örneğin sonuçlarının karşılaştırılması yararlı olacaktır. Ejakülatın ilk kısmı sperm bakımından oldukça zengindir ve semen analizinin sonuçlarını olumsuz olarak etkileyebilir (World Health Organization, 2010; Yaman, 2014).

İlk 5 dakika içinde: Semen standartlara uygun temiz kapaklı bir kaba alındıktan sonra likefaksiyonun gerçekleşmesi için ısıtılmış bir inkübatörde (37°C) bekletilir.

30-60 dakika arası: Semen görünümünün, hacminin, vizkositesinin, pH'sının, likefaksiyon süresinin, sperm hareketinin, sperm sayısının, sperm morfolojisinin değerlendirilmesi yapılır.

3-4 saat arası: Örnek mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilip değerlendirilebilir (WHO, 2010).

Semen analizi yapılırken makroskopik ve mikroskopik inceleme olarak iki aşamada değerlendirilir.

Makroskopik inceleme yapılırken öncelikle likefikasyon süresi değerlendirilir. Likefikasyon süresi ortalama ilk 15 dakika içerisinde gerçekleşmektedir. Ancak bu süre 60 dakikaya kadar uzayabilmekte olup semen örneği bu sürenin sonunda incelemeye alınabilir. Likefaksiyonun ardından plastik pipet yardımıyla örneği dikkatlice çekip yerçekiminin etkisiyle damlaması beklenir. Damla ile pipet arasında oluşan ince ipliğin uzunluğu gözlenerek viskozite ölçülebilir. Semen hacminin en düşük referans değeri 1,5 mL'dir. Likefiye olan semen örneği normal şartlarda homojen ve gri – opak görünümündedir. Sperm konsantrasyonunun çok düşük olduğu durumlarda örnek şeffafsı bir görünüşte olur. Eritrosit varlığı söz konusu olan semen örneği eritrositin yoğunluğuna bağlı olarak kahve – kırmızı renkte görünebilir. Bazı vitamin ve ilaçların kullanımı semenin renginin sarıya dönük olmasına sebep olabilir. Semen pH'sı minimum 7.2 olması gerektiği kabul edilir. Hacmi 1.5 mL'den az ve sperm sayısı az olan semen örneklerinde pH 7.0'dan küçük olduğu durumlarda ejakülatuar kanal obstrüksiyonu ya da bilateral vaz deferens yokluğu akla gelmelidir (de la Taille, Rigot, Mahe, Gervais, Dumur, 1998; von Eckardstein, Cooper, Rutscha, Meschede, Horst, 2000).

Mikroskopik incelemede sperm aglütinasyonu, konsantrasyonu ve total sperm sayısı, motilitesi, canlılığı ve morfolojisi değerlendirilir.

Mikroskopik inceleme için taze semenin bir faz kontrast mikroskobu ile geliştirilmiş Makler sayma kamarası kullanılarak değerlendirilmesi önerilir. Yapılan incelemede motil spermlerin birbirlerine kuyruk – kuyruk, baş – baş veya karışık şekilde yumak oluşturduğu gözlemleniyorsa bu yapışmalara aglütinasyon denir. Eğer ki hareketsiz sperm hücreleri birbirlerine; hareketli sperm hücrelerinin sperm dışı hücrelere, mukus iplikçiklerine veya debris materyali ile yapıştığı gözlemleniyorsa buna sperm agregasyonu denir.

Bir mililitredeki sperm sayısı sperm konsantrasyonu olarak ifade edilir. Ejakülatın tamamındaki toplam sperm sayısı total sperm sayısı olarak ifade edilir. 15 milyon sperm/mL ve üzeri normal sperm konsantrasyonu olarak tanımlanır ve total sperm sayısı $39 \times 10^6 \leq$ olmalıdır (WHO, 1996; Bonde, Ernst, Jensen, Hjollund, Kolstad, et al., 1998; Larsen, Scheike, Jensen, Bonde, Ernst, et al., 2000; Zinaman, Brown, Selevan, Clegg, 2000; Slama, Eustache, Ducot, Jensen, Jorgensen, 2002).

Tablo 2. Semen analizi sonuçlarına göre terminoloji (WHO, 2010).

TERİM	TANIM
Normozoospermi	Normal ejakülat
Oligozoospermi	Ejakülattaki spermin 15 milyon/ml den az olması
Astenozoospermi	Sperm hareketliliğinin (motilite) %40 dan düşük olması
Teratozoospermi	Sperm morfolojisinin %4 den düşük olması
Oligoastenoteratozoospermi	Her üç parametrenin de düşük olması
Azospermi	Ejakülatta sperm yokluğu
Aspermi	Ejakülat yokluğu

Sperm motilitesi, numunenin likefasiyonu sonrası 30 – 60 dakika içinde değerlendirilmelidir. Hareketlilik değerlendirilirken progresif motilite (ileri hareketli), nonprogresif motilite (yerinde hareketli) ve immotil (hareketsiz) olarak sınıflandırılır. Progresif motiliteye sahip spermler çoğunlukla doğrusal olarak ilerleyecek şekilde hareket ederken, nonprogresif motiliteye sahip spermler ileriye doğru hareket dışında diğer tüm hareketlilik durumlarını kapsar. İmmotil ise hareket etme özellikleri olmayanı spermeleri tanımlamak için kullanılır (WHO, 1996).

Sperm canlılığı veya vitalitesi, sperm hücre membran bütünlüğüyle ilişkili olup hareketli sperm yüzdesinin %40'ın altında olduğu örneklerde oldukça önemlidir. Canlı spermelerin boyama veya hipoozmatik şişme yöntemler ile hücre membranı sağlam olanlarının değerlendirilmesiyle hesaplanabilir (Wilton, Temple-Smith, Baker, de Kretser, 1988).

İnsan sperminin morfolojik olarak değişkenlik göstermesi sebebiyle morfolojik değerlendirme güçleşmiştir. Zona pellusida yüzeyinden toplanmış spermeler incelenerek fertilizasyon potansiyeli olan normal spermin morfolojik kriterleri tanımlanmıştır (Fredricsson and Björk, 1977; Menkveld, Franken, Kruger, Oehninger, Hodgen, 1991; Liu and Baker, 1992). Bir sperm baş ve kuyruk olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. Normal sperm baş kısmında akrozom, post akrozomal bölge ve nükleus taşır. Kuyruk kısmı boyun ile başlayıp boynu takip eden orta parça, ana parça ve son parçadan oluşmuştur. Boyun ve orta parça sperme hareket kazandıran mitokondrileri taşır. Bununla birlikte spermin kuyruk kısmında oluşabilecek herhangi bir anomali spermin motilitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Kruger, Acosta, Simmons, Swanson, Matta, et al., 1987; WHO, 2010).

B) Endokrinolojik Değerlendirme ;

Endokrinolojik değerlendirmede kandan serum FSH, total ve serbest testosteron, estradiol, LH ve prolaktin de dahil olmak üzere tam hormon testi değerlerine bakılır. Yüksek düzeydeki serum FSH konsantrasyonu spermatogenezdeki anormalliği gösterebildiği gibi bazı erkeklerde anormal spermatogenezis olmasına karşılık serum FSH değeri normal olabilmektedir. Hipogonadotropik hipogonadizm olgularında FSH, LH ve testosteron seviyeleri düşüktür. Total testiküler yetmezlik ya da hipergonadotropik hipogonadizm

olgularında FSH, LH yüksek testosteron seviyesi normal ya da düşük olabilir. Bu sebeple tam hormon testi ile bu değerler arasındaki, ilişkiler değerlendirilir (Sussman, Chudnovsky, Niederberger, 2008).

C) Genetik Değerlendirme;

Erkek faktörlü infertil çiftlerde kan ve hormon değerlendirmelerinden sonra semen analizi sonuçlarında özellikle sperm azlığı ve azospermi tanısı almış kişilerde genetik testler önemlidir. Erkek infertilitesinde genetik testlerin değerlendirilmesiyle tespit edilen Y mikrodelsiyonları (AZFa, AZFb, AZFc), kromozomal anomaliler (47 XXY, 47 XYY gibi), konjinal vas deferens olmamasına bağlantılı kistik fibrozis gen mutasyonlarıdır. Bu sebeplerle sperm yapısında bozulma (sayı, motilite, morfoloji) ya da sperm taşınmasında oluşan sorunlar infertiliteye yol açabilmektedir (Şamlı, 2013).

4.3.2.4. Radyolojik Tetkikler

Radyolojik tetkikler hasta şikayetine göre gereklilik durumu değerlendirilerek tanıyı koymakta yardımcı olacağı durumlarda yapılmaktadır.

Prostat, seminal veziküller, vaz deferenslerin ampullaları ve ejakülatuar kanal hakkında en iyi bilgiyi transrektal ultrasonografi verir. Seminal vezikül genişliği 12 – 15 mm'nin üzerindeyse ya da ejakülatuar kanal çapı 2.3 mm'nin üzerindeyse obstrüksiyon olma durumunu destekler (Smith, Webb, Fennell, Nathan, Bassindale, et al., 2014; Pan, Hockenberry, Kirby, Lipshultz, 2018).

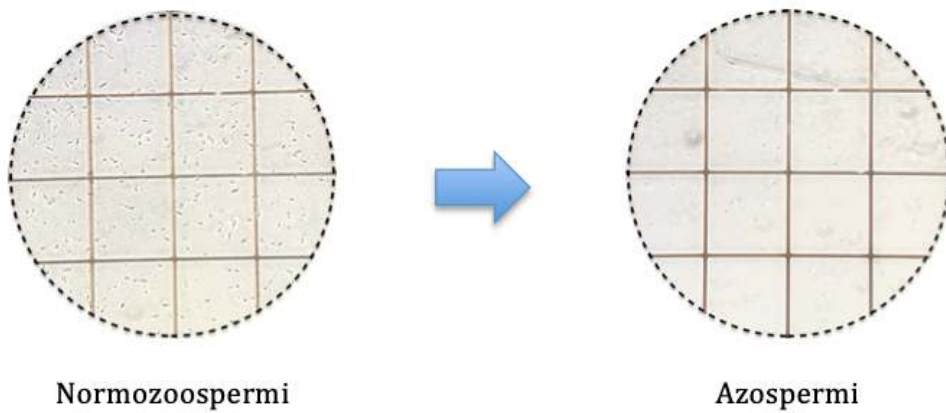
İnfertil erkeklerde erkeklerde varikosel varlığını ortaya koyabilmek için skrotal ultrasonografi kullanılabilir. Skrotal ultrasonografi testislerin boyutu, kıvamı, yerleşimi, olası solid lezyonlar ve kistler konusunda bilgi vermektedir. Ek olarak doppler ultrasonografi vasküler yapıyı gösterdiğinden varikosel tespiti için kullanılabilir. İnfertil hastalarda testis tümörleri daha sıklıkla görülmektedir. Palpe edilemeyen küçük tümörlerde skrotal ultrasonografi tanı koymak için yararlı olabilmektedir. Epididimal anomaliler, hidrosel, vaz deferens görüntülenmesi için de skrotal ultrasonografi kullanılmaktadır. Vaz deferensi varlığı söz konusu olmayan

hastalarda abdominal ultrasonografi kullanılabilir (Thomas, Wood, Thompson, Pilling, Lewis-Jones, 2000; Pan, Hockenberry, Kirby, Lipshultz, 2018).

Duktus deferensin değerlendirilmesinde standart olarak vazografi tetkiki kullanılır. Ayrıca testisten alınan biyopsilerde spermatogenez varlığı tespit edilmiş azospermik hastalarda obstrüksiyon seviyesini belirlemekte faydalıdır. Kasıktan geçirilmiş cerrahi operasyon sonrasında tek taraflı vaz obstrüksiyon şüphesi olan şiddetli oligozoospermik hastalarda kullanılmaktadır. Vazografi tanı amaçlı kullanım için invaziv bir tetkiktir. Bu sebeple obstrüksiyon tanısı konduysa eş seanslı obstrüksiyon onarımı yapılması önerilebilir (Behre, Bergmann, Simoni, Tüttelmann, 2015).

4.4. AZOSPERMİ TANISI

Ejakülatta hiç sperm bulunmaması durumu azospermi olarak tanımlanmakta olup erkeklerin yaklaşık %1'inde görülmektedir. Ayrıca infertilite yakınması olanların %10 – 15'inde azospermi tanısı konmuştur. En az iki ayrı semen örneği santrifüj edilerek incelenmeden azospermi tanısı konulmamalıdır (WHO, 2010). Bu iki ayrı semen örneği iki haftadan uzun perhiz süresi olduğu teyit edilerek yapılmalıdır. Santrifüj edilmiş semen örneği 1 tane sperm görülmesi gerektirse ICSI işleminde kullanılmak üzere kriyoprezervasyonu yapılabilir. (Aziz, 2013; Cocuzza, Alvarenga, Pagani, 2013; Esteves, 2015). Bir çalışmada, non-obstrüktif azospermi hastalarının %35'inde semen santrifüjü ile sperm bulunduğunu gösterilmiştir (Ron-El, Strassburger, Friedler, Komarovski, Bern, 1997).



Şekil 6: Normozoospermia ve Azospermia Ejakülat Örneklerinin Makler Görüntüsü.

Azosperminin sebepleri temel anlamda üç başlıkta değerlendirilebilir;

* Pre-testiküler azospermik nedenler, sekonder testiküler yetmezlik olarak tanımlanabilir ve spermatogenez üzerinde yan etkilere sahip endokrin anormallikleri kapsar (Oates, 2012; Göktolga, Izetbegovic, Rama, Spahovic, Göktaş, 2015).

* Testiküler azospermik nedenler, primer testiküler yetmezlik olarak adlandırılabilir ve testise özgü spermatogenezis bozukluklarından kaynaklanır (Oates, 2012; Göktolga, Izetbegovic, Rama, Spahovic, Göktaş, 2015).

* Post-testiküler azospermik nedenler, rete testis ile ejakülatuar kanal arasında herhangi bir seviyede sperm geçişini bozan obstrüksiyon ya da ejakülatuar disfonksiyona bağlı olmaktadır. Çocuk sahibi olmak isteyen azospermik hastalar için anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik tetkikler ile birlikte en az iki kere farklı zamanlarda tekrarlanmış semen analizi sonrası cerrahi sperm elde etme metodlarından birinin uygulanması gerekmektedir (Oates, 2012; Göktolga, Izetbegovic, Rama, Spahovic, Göktaş, 2015).

4.5. SPERM ELDE ETME YÖNTEMLERİ

Günümüzde infertilite tedavisindeki önemli konulardan birisi de azospermik erkeklerden sperm örneği elde etme işlemidir. Sperm elde etmek için birçok farklı metod uygulanmaktadır. Semen örneği santrifüj edildikten sonra motil spermatozoa elde edilemezse epididimal veya testiküler sperm elde etme metodları uygulanmalıdır. Sperm cerrahi olarak vaz deferens, epididim veya testisten elde edilebilmektedir. Ayaktaki hastadan sperm elde edilecek ise lokal anestezi uygulanabilir (İrez, Arda, Kaleli, 2010).

4.5.1. Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)

Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu ilk kez 1985 yılında Temple-Smith tarafından tanımlanmıştır (Temple-Smith, Southwick, Yates, Trounson, de Kretser, 1985). MESA, sperm üretimi normal ancak OA tanısı olan hastalarda düzeltilemeyen tıkanıklıklara bağlı ya da çift taraflı vas deferens yokluğu gibi durumlarda tercih edilen sperm elde etme yöntemidir. MESA, genel anestezi uygulanan hastalara açık cerrahiyle operasyon mikroskobu altında epididim

tübüllerinin tüberkülin enjektörü ile delinip aspire edilmesiyle spermatozoa alınması işlemidir (Esteves, Miyaoka, Agarwal, 2011). Bu teknik sayesinde elde edilen epididimal spermier kullanılarak yapılan ICSI işlemlerinin %60 civarında gebelik sağladığı bildirilmiştir (Nudell, Conaghan, Pedersen, Givens, Schriock, et al., 1998).

4.5.2. Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA)

Perkütan epididimal sperm aspirasyonu ilk kez 1994 yılında Craft ve ark. tarafından tanımlanmıştır (Tsirigotis, Bennett, Nicholson, Khalifa, Hogewind, et al., 1994). PESA, OA tanısı konmuş hastalarda uygulanan sedasyon ya da lokal anestezi altında açık cerrahi ya da mikrocerrahi gerektirmeyen non-invaziv bir yöntemdir. Sperm elde etmek amacıyla kelebek seti ile perkütan olarak epididime girerek yapılan aspirasyon işlemidir (Pyeritz, Korf, Grody, 2019). Bu yöntemle yeterince sperm materyalinin aspire edilemediği doğrulanmıştır. Ayrıca diğer sperm elde etme yöntemlerine kıyasla vasküler yaralanmalar ve hematoma oluşum oranının yüksek olması sebebiyle günümüzde pek tercih edilmemektedir (Tsirigotis, Bennett, Nicholson, Khalifa, Hogewind, et al., 1994).

4.5.3. Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA)

Testiküler sperm aspirasyonu ilk kez Belker ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, OA ve NOA tanısı konmuş hasta gruplarında kullanılabilen sperm elde etme yöntemidir (Ishikawa, 2012). Sedasyon ya da lokal anestezi altında, testisten iğne ile girilerek doku aspirasyonu ile sperm elde etme işlemidir. Bu yöntemle OA tanısı olan hasta grubunda sperm elde edilme oranı %100 iken NOA tanısı olan hasta grubunda %27'dir (Pyeritz, Korf, Grody, 2019).

4.5.4. Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE)

Ağır oligozoospermi ve azospermi tanısı konmuş hastalarda yaygın olarak uygulanan üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinden biridir. TESE işlemi ilk uygulanmaya başladığı yıllarda testisin tek odağından bir doku biyopsisi yapılarak uygulanmaktaydı. Ancak günümüzde TESE işlemi yapılırken çoklu biyopsiler

alınmaktadır. Çoklu biyopsilerin sperm bulma oranını arttırmaktadır (Turunç, 2005). TESE işlemine başlanmadan önce hastaya öncelikle genel anestezi veya sedasyon uygulanmaktadır. Anestezi sonrası orta hat üzerinden ya da her iki hemiskrotuma ayrı ayrı skrotal kesi yapılarak işleme başlanır. Tunika vajinalis açılarak testis dışarıya çıkarılır. Obstrüktif bulgular ve konjenital anormallikler açısından epididim ve vaz deferens değerlendirilir (Başaklar, 2017).

4.5.4.1. Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (cTESE)

Konvansiyonel TESE ilk kez 1995 yılında Devroey ve ark. tarafından tanımlanmıştır (Devroey, Liu, Nagy, Goossens, Tournaye, et al., 1995). İlk olarak sağ ve sol testis değerlendirilerek spermatogenezin daha iyi gerçekleştiği testis tespit edilir. Testisin ön tarafından skrotal ciltten başlayıp tunica vaginalise kadar transvers kesi açılmaktadır. Ardından tunica albugineaya kesi açılıp testisin parankiminden parçalar alınıp yıkama mediumu içeren petri kutusu ya da tüpe koyulur. Tekli parça alınabildiği gibi sıklıkla çoklu parçalar alınır (Bernie, Mata, Ramasamy, Schlegel, 2015; Başaklar, 2017).

4.5.4.2. Mikrocerrahi İle Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (MikroTESE)

Mikrocerrahi ile testiküler sperm ekstraksiyonu ilk kez 1999 yılında Dr. Peter Schlegel tarafından tanımlanmıştır. Bir çalışma mikroskobu tarafından sağlanan büyütmeyle, testis içindeki seminifer tüpler arasındaki heterojenliği gözlemlemiş ve genişletilmiş olan seminifer tüplerin fokal alanlarının aktif spermatogenez alanları içermesinin daha yüksek ihtimal olduğunu fark etmiştir (Schlegel, 1999). Non-obstrüktif azospermi tanısı konmuş hastalarda sperm elde etmede kullanılan en başarılı yöntemdir. Testis içerisindeki bütün seminifer tübüllere MikroTESE tekniği kullanılarak ulaşılabilir (Dabaja and Schlegel, 2013).

MikroTESE işlemi, lokal veya genel anestezi altında gerçekleştirilir. Skrotum üzerine ekvatorial bir kesi ile skrotal açıklık sağlanır ve mikroskop eşliğinde açık cerrahi işlem uygulanarak sperm hücresi aranır. Biyopsi parçaları alınırken yaklaşık 16-25x optik büyütme kullanılır. Tüm testis dokusunun tamamı açılıp testis parankiminin bütün alanları incelenir (Flannigan, Bach, Schlegel, 2017). Sperm hücrelerinin üretiminin devam ettiği tübüller geniş hacimli ve beyaz renkli olmasıyla

ayırt edilebilir (Shah, 2011). Alınan dokular yıkama mediumu içeren steril petri kutusuyla embriyoloğa verilir. Embriyolog verilen dokuyu disekte eder ve ardından mikroskop altında sperm hücresi varlığını kontrol eder. Cerrahi işlem uygulanan testiste sperm hücresi elde edilemezse diğer testise de aynı işlemler uygulanır (Carpi, Menchini-Fabris, Palego, Di Coscio, Romani, et al., 2005).

4.6. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Yardımcı üreme tedavileri infertil çiftlerde oosit ve sperm ya da embriyoların işlenmelerini kapsar. Bu tedavideki amaç sağlıklı bir bebeğin doğumunu hedefleyen ve minimum düzeyde yan etkiye sahip bir gebelik elde etmektir (Çetin ve Çetin, 2014). İnfertilite tedavileri hastalara konmuş tanılara bağlı olarak kişiye özel seçilip uygulanmaktadır.

4.6.1. İntrauterin İnseminasyon (IUI - Aşılama)

İntrauterin inseminasyon ilk kez 1790 yılında Dr. Hunter tarafından uygulanmıştır. IUI, ovulasyonun gerçekleşeceği zamanda yıkanmış spermin bir kateter yardımıyla uterin kaviteye bırakılması işlemidir. Erkekten alınan sperm hücreleri fertilizasyon noktasına en yakın yere bırakılır (Arıcı, 2012). IUI'nın amacı, ovulasyon gününde servikal engeli kaldırarak fallop tüplerine ulaşan sperm sayısını artırıp spermin yumurtaya ulaşmasını kolaylaştırmaktır (Taşkın, 2021).

4.6.2. İn Vitro Fertilizasyon (IVF)

İn vitro fertilizasyon ilk kez 1978 yılında İngiltere'de uygulanmış olup 30 yıldan daha uzun süredir kullanılmaktadır. IVF, oosit ve spermin laboratuvar ortamında uygun koşullarda bir araya getirilip fertilizasyonun kendiliğinden gerçekleşmesini temel alan işlemdir (Kızılkaya-Beji, 2016). Bir araya konulan oosit ve sperm inkübatörde bekletilirler (Çelik, 2011). Fertilizasyonun gerçekleştiği hücreler bir süre takip edildikten sonra gelişim gösteren embriyolar arasından gebelik oluşturabilecek kalitede ki embriyo seçilir. En iyi kalitedeki embriyo transservikal olarak bir kateter yardımıyla uterusu yerleştirilir.

4.6.3. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI - Mikroenjeksiyon)

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ilk kez 1992 yılında Belçika’da uygulanmış olup sonrasında dünyada yaygınlaşmıştır. ICSI, invert mikroskop ve mikromanüplatör denilen aletler yardımı ile oldukça ince olan özel bir pipet aracılığıyla tek bir sperm hücresi alınarak zona pellusida ile oolemmayı geçmesiyle direkt oosit sitoplazmasına bırakılması işlemidir (Çelik, 2011; Rosenwaks and Pereira, 2017). Fertilizasyon sonrası embriyo gelişiminin değerlendirilmesi ve gebeliğin gerçekleşmesini sağlayacak en kaliteli embriyonunun seçilmesi gerekmektedir, ardından seçilen embriyo bir kateter yardımıyla transservikal olarak uterusu yerleştirilir (Gardner, Lane, Stevens, Schlenker, Schoolcraft, 2000).

Düşük sperm konsantrasyonu, düşük sperm motilitesi ve sperm morfolojisi anormal olan erkeklerde veya ejaküle spermi olmayan hastalarda ICSI tercih edilen bir yaklaşımdır. ICSI kullanımı, erkek infertilitesinin tedavisinde önemli bir adım olmuştur. NOA olan hastalar bile spermatogenez olduğu sürece ICSI tekniği ile bebek sahibi olabilmektedir. Testiküler azospermisi olan erkeklerde spermatogenez bozulmuş olup sperm elde etmek için cerrahi yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur (Westlander, 2020).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Tüp bebek süreci, infertil bir çiftin çocuk sahibi olmak için doktor tarafından değerlendirilmesi ile başlayan bir tedavi sürecidir. Tedavinin sonuna doğru kadının oositleri ile erkeğin spermeleri laboratuvar ortamında birleştirilerek embriyo oluşması hedeflenir. Oluşan embriyonun kadının rahmine yerleştirilmesinin ardından gebelik ve canlı doğum olması beklenir.

Birinci aşamada infertil çiftten alınan anamnez bilgileri, yapılan tetkikler ve sağlık kontrollerinin ardından tüp bebek tedavisine uygunluk durumu ile bebek sahibi olma şansları doktor tarafından belirtilir.

Tedaviye uygun olan çift ikinci aşamaya geçerek kadının overlerinin uyarılıp oosit üretimini artırmak ve ovulasyon sürecini düzenlemek amacıyla hastaya uygun hormonal bir tedaviye başlanır. Hormonal tedavi sürecinde kullanılan ilaçlar overlerde birden fazla oosit üretilabiliyor olmasını destekler. Bu da daha fazla embriyo oluşma şansını artırır. Takipli yapılan muayenelerde folikül sayısının yanı sıra foliküllerin büyüklükleri de kontrol edilir.

Foliküller yeterli sayı ve büyüklüğe ulaştığında üçüncü aşama olan oosit toplama işlemi (OPU) gerçekleştirilir. Bu işlem anestezi altında yapılır. Doktor ultrason eşliğinde işleme özel olan oosit aspirasyon iğnesinin yardımıyla folikülleri aspire ederek oositleri overlerden toplar. Bu sırada aspire edilen folikül sıvılarının içerisindeki oosit varlığı laboratuvar tarafından takip edilerek incelenir. Erkekten mastürbasyon veya cerrahi yollarla elde edilen spermeler de laboratuvar tarafından incelenerek oositle bir araya gelmeye hazır hale getirilir. Laboratuvar koşullarında bir araya getirilen oosit ve sperm hücrelerinin birleştirilmesinin ardından döllenme olması ve embriyo oluşturma beklenir. Son olarak oluşan embriyoların gelişimi izlenir, ardından rahme yerleştirmeye en uygun olan embriyo seçilir. Seçilen embriyo bir kateter yardımıyla kadının rahmine transfer edilir. Embriyo transfer (ET) işleminin üzerinden 10 – 12 gün geçmesinin ardından gebelik durumunu belirlemek için kanda gebelik testi yapılır.

5.1. Çalışma ve Kontrol Grubu

Bu çalışmada 01.01.2016 ile 31.12.2019 tarihleri arasında Bahçeci Umut Tüp Bebek Merkezi'nde ICSI işlemi yapılmış hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Ejakülat spermleri kullanılarak ICSI işlemi yapılan (EJ) 871 hasta, ejakülatında sperm olmasına rağmen testiküler spermler kullanılarak ICSI işlemi yapılan (EJ-TESE) 73 hasta ve ejakülatında sperm olmayıp (azospermi) testiküler sperm elde edilip ICSI işlemi yapılan (AZO-TESE) 92 hasta olmak üzere toplam 1036 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma Biruni Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylandı.

Çalışma ve kontrol grubundaki normal karyotipe sahip kadınlar seçildi ve yaş aralığı $18 \leq 40$ olacak şekilde derlendi. Uterin malformasyonlar, tubal faktörler, endometriozis varlığı ve dondurulmuş oositler ile gerçekleştirilen tedaviler çalışma dışında tutuldu. Vücut kitle indeksleri (VKİ) $18,5 \leq 30,0$ olan ve tedavi sürecince kadına uygulanan hormon içerikli ilaçlara yumurtalıkları normal yanıt veren hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca antral folikül sayısı $4 \leq 16$ olan hastaların yumurtalıklarının normal yanıt verdiği kabul edildi (Barrenetxea and Ginegorama, 2017).

Çalışma ve kontrol grubundaki normal karyotipe sahip erkekler seçildi ve yaş aralığı yaş $18 \leq 50$ olacak şekilde derlendi. Öyküsünde Y mikrodilesyonu, kistik fibrozis mutasyonu varlığı ve tek gen hastalığı olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya krioprezervasyon yapılmamış, taze ejakülat ve taze testiküler spermlerle yapılan ICSI işlemleri dahil edilmiştir.

5.2. İstatistiksel Analiz

GraphPad QuickClacs programı istatistiksel analiz için kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda hasta gruplarının demografik verileri için Student's t – testi uygulandı. Gruplar arası verileri karşılaştırmak için Anova testi uygulandı, ancak dağılımın normal çıkmaması nedeniyle Anova testi yerine Dunn's testi uygulandı. Gruplar arasındaki karşılaştırma sonucunda elde edilecek $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. ARAŞTIRMA BULGULARI

Ejakülat ve TESE spermleri kullanılarak ICSI işlemi yapılan 3 hasta grubu seçildi. Bunlar;

Grup 1: Ejakülatında sperm olup ICSI işlemi yapılmış olan hasta grubu (EJ),

Grup 2: Ejakülatında sperm olan ancak testiküler spermler kullanılarak ICSI işlemi yapılmış olan hasta grubu (EJ-TESE),

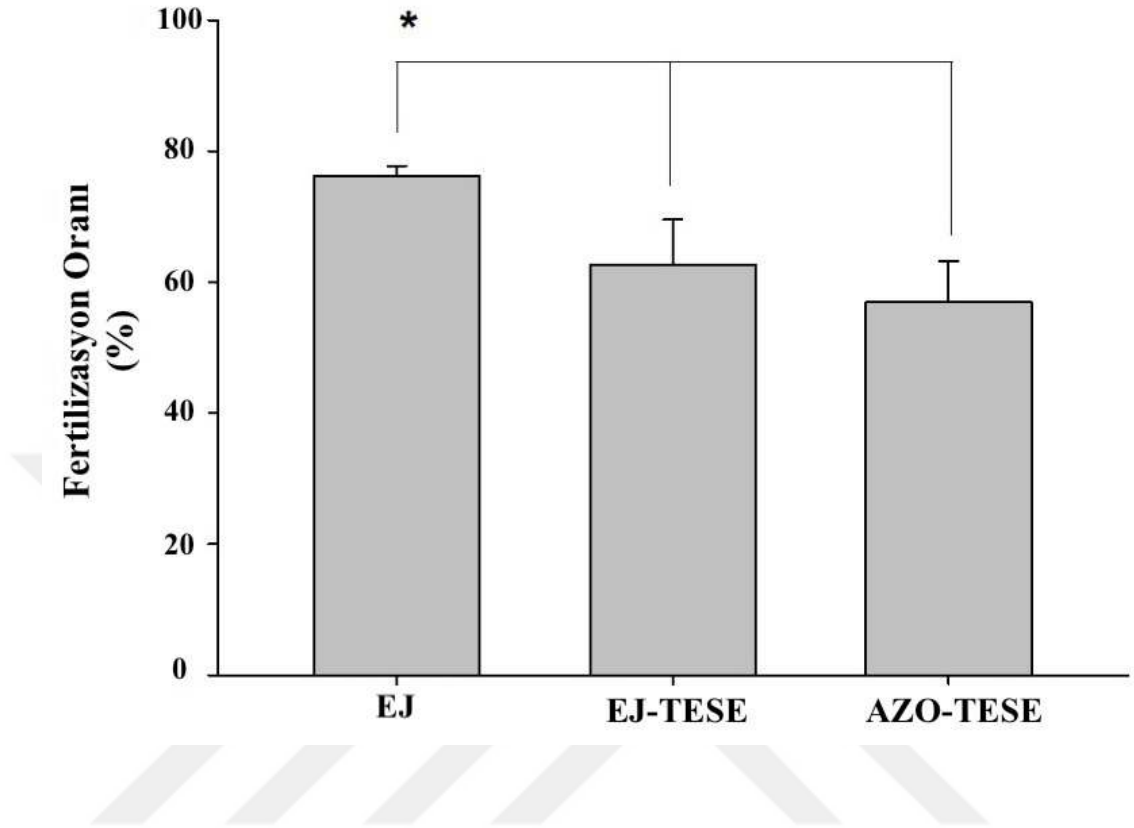
Grup 3: Ejakülatında sperm olmayıp testiküler spermler kullanılarak ICSI işlemi yapılmış olan azospermik hasta grubu (AZO-TESE).

ICSI işlemi sonrası fertilizasyon ve kullanılabilir blastosist oranları retrospektif olarak incelendi. Grupların demografik özellikleri incelendiğinde kadın (32.22 ± 0.14 , 32.28 ± 0.51 ve 32.09 ± 0.48) ve erkek (34.84 ± 0.15 , 35.56 ± 0.50 ve 35.38 ± 0.55) yaşları, VKİ (23.39 ± 0.10 , 24.11 ± 0.46 ve 23.22 ± 0.45), ilaç dozu (2742.83 ± 38.14 , 2952.36 ± 144.35 ve 3079.76 ± 148.55) ve oosit (antral folikül) sayısı (9.65 ± 0.11 , 8.97 ± 0.36 ve 9.81 ± 0.36) açısından kıyaslandığında gruplar arasında fark olmadığı saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri (**İstatistiksel analiz için Student's t – testi kullanıldı).

	Ejakulat (EJ)	EJ-TESE	AZO-TESE	p Değeri
Kadın Yaşı	32.22 ± 0.14	32.28 ± 0.51	32.09 ± 0.48	0.925
Erkek Yaşı	34.84 ± 0.15	35.56 ± 0.50	35.38 ± 0.55	0.14
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	23.39 ± 0.10	24.11 ± 0.46	23.22 ± 0.45	0.286
İlaç Dozu	2742.83 ± 38.14	2952.36 ± 144.35	3079.76 ± 148.55	0.18
Oosit (Antral Folikül) Sayısı	9.65 ± 0.11	8.97 ± 0.36	9.81 ± 0.36	0.264

Tablo 4. Fertilizasyon Oranı (%).

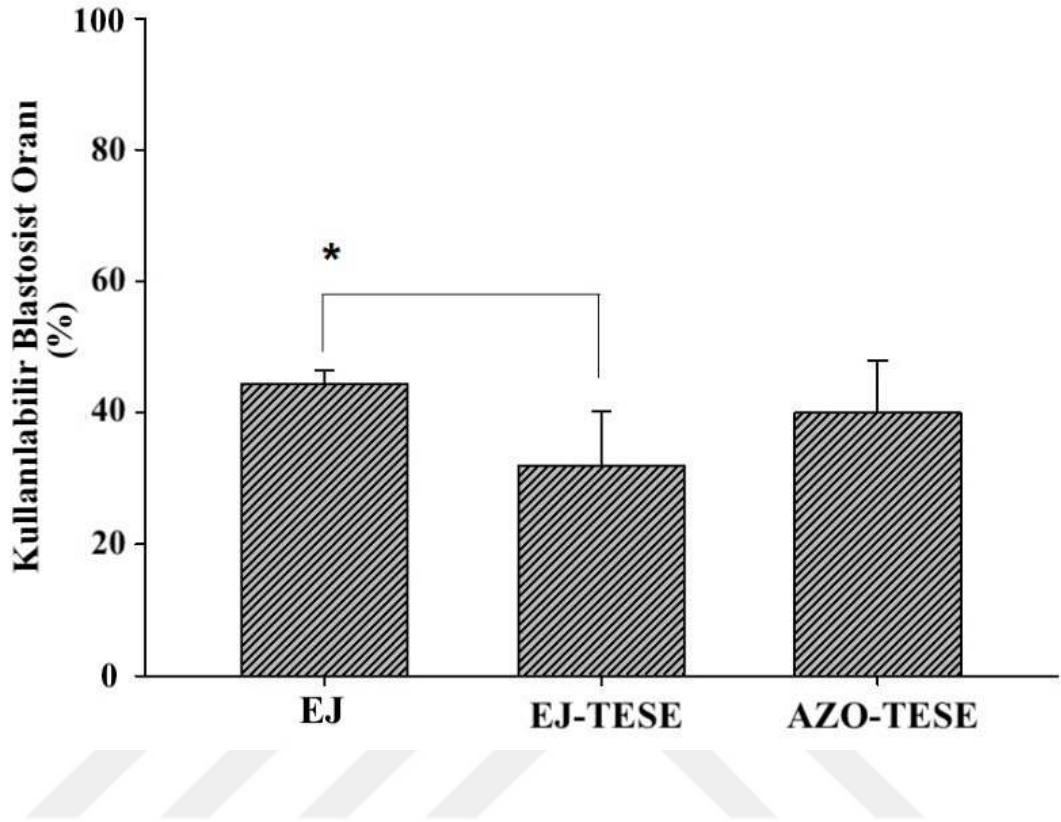


Her 3 grup için ICSI işlemi sonrası fertilizasyon (2pn) oranları incelendi. İlk olarak Anova Testi yapıldı, ancak dağılım normal çıkmadığından Dunn's Testi uygulandı. Test sonucunda toplam fertilize oosit oranı EJ grubunda %80, EJ-TESE grubunda %66 ve AZO-TESE grubunda %60 olarak hesaplandı. Sonuç olarak EJ grubunun fertilizasyon oranı diğer hasta gruplarına kıyasla daha anlamlı olduğu saptandı (Tablo 4).



Şekil 7. Fertilizasyon (2pn)

Tablo 5. Kullanılabilir Blastosist Oranı (%).



Her 3 grubun fertilizasyon sonrası kullanılabilen blastosist oranları incelendi. İlk olarak tekrar Anova Testi yapıldı, ancak dağılım normal çıkmadı ve Dunn's Testi uygulandı. Test sonucunda kullanılabilen blastosist oranı EJ grubunda %42.9, EJ-TESE grubunda %25 ve AZO-TESE grubunda %33.3 olarak hesaplandı. Sonuç olarak EJ grubu ve EJ-TESE grubu arasında ileri derecede anlamlılık olduğu ($p = <0.001$) saptandı. Ancak EJ ile AZO-TESE ve EJ-TESE ile AZO-TESE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 5).



Şekil 8. Blastosist

7. TARTIŞMA

Kadınların over rezervleri yaş ilerledikçe azalmakta olup daha az oosit oluşturma eğiliminde olduğu belirtilmiştir. Yaşa bağlı olarak oosit kalitesi azalır ve IVF siklusunun başarısını olumsuz yönde etkiler (Bancsi, Broekmans, Eijkemans, de Jong, Habbema, et al., 2002). Bu sebeple çalışmaya yaşı $18 \leq 40$ olan ve VKİ değeri $18.5 \leq 30.0$ olan kadınlar dahil edilmiştir. Ayrıca normal over rezervine ($4 \leq 16$ antral folikül) (Barrenetxea and Ginegorama, 2017) ve normal karyotipe sahip olan hastalar derlenmiştir.

Uterin malformasyonlar, tubal faktörler, endometriozis varlığı olan hastalar ve dondurulmuş oositler ile gerçekleştirilen sikluslar çalışma dışında tutulduğundan fertilizasyon ve kullanılabilir blastosist oranları açısından karşılaştırma yapılabilmektedir.

Siklus başarısının oosit sayısı ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Oosit sayısının <4 olması yapılan tedavinin başarısının olumsuz yönde etkilemekte olduğu kabul edilmektedir (Bancsi, Broekmans, Eijkemans, de Jong, Habbema, et al., 2002).

Testiküler sperm, ejakülat spermine göre daha düşük sperm DNA fragmentasyon indeksi (SDFİ) seviyelerine sahiptir (Esteves, Roque, Bradley, Garrido, 2017) ve SDFİ yüksek olan hastalarla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır.

Esteves ve arkadaşları, 2015 yılında SDFİ yüksek olan hastalarda taze testiküler ve taze ejakülat spermleriyle yapılan ICSI işlemlerini karşılaştırarak yaptıkları çalışmaya toplamda 172 hasta dahil etmiştir. Oligozoospermi tanısı alıp yüksek SDFİ'ne sahip olan hastalarda testiküler sperm kullanımını daha az inviziv yöntemlerle başarı elde edilmediği durumlarda ICSI işlemlerini olumlu yönde desteklediğini bildirmiştir (Esteves, Sánchez-Martín, Sánchez-Martín, Schneider, Gosálvez, 2015).

Esteves ve arkadaşları, 2017 yılında SDFİ incelenmiş olan beş çalışmayı karşılaştırarak bir meta analiz düzenleyerek çalışmaya 143 hastayı dahil etmiştir. Bu çalışma SDFİ'nin testiküler spermler için belirgin olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca yüksek SDFİ'ne sahip olduğu kesin olan erkekler için ICSI işlemleri sonrası gebelik şansını arttırmak adına ejakülat spermi yerine testiküler

sperm kullanımının faydalı olacağını bildirmiştir. Ancak bulguları doğrulamak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu da belirtmiştir (Esteves, Roque, Bradley, Garrido, 2017).

Pabuccu ve arkadaşları, 2017 yılında yaptıkları çalışmada spermiyogram parametrelerinin normal olup SDFİ yüksek olan hastalarda aspire edilmiş testiküler sperm (TESA ile elde edilmiş) kullanımının ICSI sonrası ET yapılmış hastalarda tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, tekrarlayan gebelik kaybı gibi durumlarda ejakülat spermine kıyasla istatistiksel olarak daha anlamlı olduğunu bildirmiştir (Pabuccu, Caglar, Tangal, Haliloglu, Pabuccu, 2017).

Arafa ve arkadaşları, 2018 yılında yüksek SDFİ sahip 36 hastayı dahil ettikleri çalışmada ilk tedavilerinde ejakülat ve ikinci tedavilerinde aspire edilmiş testiküler spermlerle (TESA ile elde edilmiş) yapılan ICSI işlemleri ve sonuçlarını karşılaştırmıştır. Aspire edilen testiküler spermler kullanılarak yapılan ICSI işlemlerinin yüksek SDFİ'ne sahip olan hastalarda klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının istatistiksel olarak ejakülat spermine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu, ancak her iki grup arasında fertilizasyon ve embriyo kalitesi açısından fark olmadığını bildirmiştir (Arafa, Al Malki, Al Badr, Burjaq, Majzoub, et al., 2018).

Zhang ve arkadaşları, 2019 yılında 102 hastayı dahil ettikleri çalışmada SDFİ yüksek olan erkeklerde ICSI işlemi için testiküler sperm (TESE ile elde edilmiş) kullanımının öncelikli olabileceğini bildirmiştir. Bu çalışma Pabuccu ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmayı destekler nitelikte olsa da SDFİ yüksek olan hasta gruplarıyla ilgili daha kapsamlı çalışma yapılması gerektiğini de vurgulamaktadır (Zhang, Xue, Qiu, Zhong, Su, 2019).

Alharbi ve arkadaşları, 2020 yılında 135 hastayı dahil ettikleri çalışmada testiküler spermlerle (TESE ile elde edilmiş), ejakülat spermleriyle ve yüksek SDFİ sahip hastaların ejakülat spermleriyle yapılan ICSI işlemlerinin sonuçlarını kıyaslamıştır. Bu üç grup karşılaştırıldığında canlı doğum oranları arasında fark olmadığı saptanmış olup testiküler spermlerle yapılan tedavilerin gebelik ve canlı doğum oranlarının önceden başarısız ICSI işlemi olan ve SDFİ yüksek hastalara kıyasla ejakülat sperminin anlamlı şekilde üstün olmadığını bildirmiştir (Alharbi, Hamouche, Phillips, Kadoch, Zini, 2020).

Yu ve arkadaşları, 2021 yılında ICSI işlemleri başarısız olan 247 hastanın dahil edildiği testiküler ve ejakülat spermlerinin etkisinin incelendiği sistematik derleme ve meta analizini yapmıştır. Yüksek SDFİ testler sonucu kesin olan ve tekrarlayan ICSI işlemi başarısızlığı olan çiftlerde ejakülat spermine kıyasla testiküler spermilerin kullanımının gebelik oranlarını olumlu yönde etkilediğini bildirmiştir. Ancak SDFİ bakılmamış veya SDFİ anormal değerlerde yüksek olmayan hastalarda tedavilerinde testiküler sperm kullanımı olumlu yönde etki etmeyebileceğini de belirtmiştir (Yu, Liu, Zhang, Wang, 2021).

Testiküler ve ejakülat spermilerinin ICSI işleminde kullanımının sonuçlarının kıyaslandığı pek çok çalışma yapılmıştır.

Moskovtsev ve arkadaşları, 2012 yılında yaptıkları çalışmada testiküler spermilerin (TESE ile elde edilmiş) ejakülat spermine kıyasla 2 – 3 kat fazla anöploidi oranına sahip olduğunu bildirmiştir. Ayrıca testiküler spermilerin SDFİ'nin düşük olması sebebiyle ICSI işlemi için uygun olduğu düşünüldüğünü, ancak testiküler spermilerin daha yüksek oranda anöploidi olduğunu ve bu sebeple durumun dengelendiğini belirtmiştir (Moskovtsev, Alladin, Lo, Jarvi, Mullen, et al., 2012).

Amirjannati ve arkadaşları, 2012 yılında yaptıkları çalışmada kriptozoospermi tanısı almış hastaların ejakülat ve testiküler spermeleri (TESE ile elde edilmiş) kullanılarak yapılan 192 hastanın dahil edildiği toplamda 227 ICSI işlemini karşılaştırmıştır. Bunların 19 tanesi testiküler spermeler kullanılarak gerçekleştirmiş ICSI işlemlerini, 208 tanesi ejakülat spermelerinin kullanıldığı ICSI işlemlerinin dahil olduğu hasta grubunu oluşturmuştur. İstatistiksel olarak iki grup arasında fertilizasyon ve embriyo kalitesi benzer olduğunu belirtmiştir. Sonuçta, testiküler sperm elde etme yöntemlerinin invaziv olması sebebiyle kriptozoospermi tanısı almış hastalarda olabildiğince ejakülat spermının kullanılmasını önermiştir (Amirjannati, Heidari-Vala, Akhondi, Hosseini Jadda, et al., 2012).

Ben-Ami ve arkadaşları, 2013 yılında normal karyotipe sahip ve Y mikrodelsyonu tespit edilmeyen kriptozoospermi tanısı konmuş 17 hastayı çalışmaya dahil etmiştir. Bu hastaların testiküler (taze veya dondurulmuş TESE sperm) ve ejakülat sperm kullanılarak yapılan toplamda 116 ICSI siklusu sonrası fertilizasyon ve gebelik oranlarını kıyaslamıştır. Sonuçta kriptozoospermik hastalarda ejakülatla yapılan ICSI işlemi sonrası oluşan embriyolarla gebe

kalamayan hastalarda testiküler sperm kullanılabileceğini, ancak daha fazla hastanın dahil edilmesi gereken ileri çalışmaların gerekli olduğunu belirtmiştir (Ben-Ami, Raziel, Strassburger, Komarovsky, Ron-El, et al., 2013).

Abhyankar ve arkadaşları, 2016 yılında yaptığı çalışmada 272 ICSI siklusunu kapsayan çalışmada kriptozoospermi tanısı konmuş hastaların ICSI işleminde ejakülat ve testiküler sperm kullanımları iki grup halinde değerlendirdiği bir meta analiz bildirmiştir. Bu çalışma kriptozoospermi tanısı almış hastaların testiküler ve ejakülat spermeleriyle gerçekleştirilen ICSI işlemleri sonucunda fertilizasyon ve gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Bu sebeple de ejakülat spermi yerine testiküler sperm kullanımını önermediğini bildirmiştir (Abhyankar, Kathrins, Niederberger, 2016).

Gilman ve arkadaşları, 2018 yılında düşük over rezervi (antral folikül sayısı ≤ 3) ve tekrarlayan tüp bebek başarısızlığı öyküsü olan kadınların ICSI işlemi için ejakülat ve testiküler spermelerin kullanımını araştırmıştır. Düşük over rezervine sahip ve testiküler sperm kullanılan 18 hasta ile normal over rezervine sahip ve ejakülat spermi kullanılan 54 hasta olmak üzere toplam 72 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 18 erkek hastanın 16'sına TESA ve 2 tanesine mikroTESE uygulanmış olup mikroTESE yapılan hastalardan birinde sperm elde edilememiştir. Çalışma sonucunda gebelik, düşük ve canlı doğum oranları iki grupta benzer olup bu çalışma gruplarıyla yapılan ilk çalışma olduğundan daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini vurgulamıştır (Gilman, Younes, Tannus, Son, Chan, et al., 2018).

Awaga ve arkadaşları, 2018 yılında sistematik derleme olarak yaptıkları çalışmada sperm parametreleri normal olmayan ancak azospermi tanısı da konmamış hastaların testiküler spermle ve ejakülat spermeleri kullanılarak yapılan ICSI işlemlerinin sonuçlarını karşılaştırmıştır. Toplam 31 yayının detaylı olarak incelendiği bu çalışma da dahil edilme kriterleri farklılık gösterdiğinden azospermi tanısı konmamış hasta grupları için testiküler sperm kullanımının desteklenmesi ile ilgili yeterli veri olmadığını bildirmiştir (Awaga, Bosdou, Goulis, Chatzimeletiou, Salem, et al., 2018).

Lee ve arkadaşları, 2018 yılında yaptıkları çalışmaya ejakülat spermi kullanılarak ICSI işlemi yapılmış 141 ve testiküler sperm kullanılarak ICSI işlemi yapılmış 37 hastayı dahil etmiştir. Çalışmalarında bu iki grubu fertilizasyon

oranlarını ve ardından 3. ve 5. gün embriyolarının kalitelerini kıyaslamış, ancak iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır. Tüm hastalara ET yapılmış olup her iki grup implantasyon, klinik gebelik, düşük ve doğum oranları açısından değerlendirilmiştir ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir (Lee, Park, Cheon, Lim, 2018).

Rauchfuss ve arkadaşları, 2021 yılında yaptığı çalışmada azospermik olmayan hastalarda ICSI işleminde kullanılmış testiküler ve ejakülat spermlerinin başarı oranlarını karşılaştırmıştır. Yaptığı çalışmada SDFİ bakılmadığı ancak erkek faktörlü infertilite söz konusu olan hastaları seçmiştir. Ayrıca her iki grup yaş, vki ve over rezervi açısından benzerdi. İki grubun fertilizasyon ve blastosist oranları değerlendirildiğinde testiküler spermle (TESE ile elde edilmiş) yapılan ICSI işlemlerinin başarı oranlarının ejakülat spermle kıyaslandığında fertilizasyon oranlarının %20 ve oluşan blastosist oranının yarı yarıya daha az olduğunu bildirmiştir. Ayrıca testiküler sperm kullanımının canlı doğum oranını arttırmadığını bu sebeple infertilite sebebi birincil olarak erkek faktörlü ise testiküler sperm kullanımının tercih edilebileceğini belirtmiştir (Rauchfuss, Kim, Bleess, Ziegelmann, Shenoy, 2021).

Van Marion ve arkadaşları, 2021 yılındaki çalışmalarında 208 testiküler ve 243 ejakülat spermi kullanılarak yapılmış ICSI işlemlerini kıyaslamıştır. Azospermik ve kriptozoospermik hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup TESE uygulaması ile elde edilen spermle yapılan ICSI işlemlerinin, ejakülat spermi ile yapılan ICSI işlemlerine kıyasla pronükleer evrenin daha erken başlayıp daha uzun sürmekte olduğunu ve klivaj evresinde hücrelerin eşit bölünmediğini bildirmiştir. Ayrıca ICSI işlemi sonrası fertilizasyon oranları kıyaslandığında ejakülat spermi kullanılarak gerçekleştirilen tedavilerde fertilizasyon oranı daha yüksek olduğunu saptamıştır. ICSI işleminde kullanılan spermilerin orjinlerinin ilk embriyolojik döngüde embriyo gelişimini etkilediğini ve time-lapse inkübatörlerinin kullanılmasının düşük implantasyon potansiyeli olan embriyoyu belirlemek açısından faydalı olduğunu belirtmiştir (van Marion, Speksnijder, Hoek, Boellaard, Dinkelman-Smit, et al., 2021).

Hervas ve arkadaşları, 2022 yılında 27 çift ve 54 ICSI siklusu üzerinde azospermik olmayan aynı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada testiküler ve ejakülat spermi kullanılarak yapılan ICSI işlemlerini fertilizasyon ve blastosist

oranlarını kıyasladı. Çalışma sonucunda testiküler spermle yapılan ICSI sonrası fertilizasyon ve blastosist oranları ejakülat spermi kullanılan olarak yapılan ICSI ile kıyaslanınca anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirtmiştir (Hervas, Gil Julia, Rivera-Egea, Navarro-Gomezlechón, Mossetti, et al., 2022).

Çalışmamıza benzeyip dahil edilme kriterleri değişkenlik gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Kimi çalışma SDFİ yüksek olup testiküler sperm kullanımını önerirken kimi çalışma ejakülat spermi kullanımının ICSI tedavileri için faydalı olduğunu savunmuştur. SDFİ bakılmaksızın yapılan çalışmalarda da testiküler ve ejakülat spermi kullanımını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Yaptığımız çalışma ICSI tedavisi görecekte olan normal over yanıtı veren kadınların tedavi planlaması yapılırken taze ejakülat spermi kullanılması testiküler sperm elde etme yöntemleriyle elde edilen taze spermle kıyasla fertilizasyon ve kullanılabilir blastosist oranını arttırdığını, ayrıca sperm varlığı söz konusu olan hastalarda öncelikle taze ejakülat spermi kullanılmasının önerilmesi gerektiğini desteklemektedir. Ancak veri yetersizliği sebebiyle ICSI tedavilerinin klinik sonuçları değerlendirilememiştir.

8. SONUÇ

Çalışmamız, ICSI işlemi yapılacak olan normal over yanıtı veren kadınların tedavi planlaması yapılırken taze ejakülat sperminin kullanılmasının testiküler sperm elde etme yöntemleriyle elde edilen taze spermlere kıyasla fertilizasyon ve kullanılabilir blastosist oranını arttırdığını desteklemektedir. Bu sebeple ejakülatında sperm varlığı söz konusu olan hastalarda öncelikle taze ejakülat spermi kullanılması önerilmelidir. ICSI işlemi sonrası klinik sonuçlar yeterli veri olmaması sebebiyle değerlendirilememiştir.



9. KAYNAKLAR

Abhyankar, N., Kathrins, M., Niederberger, C. (2016), Use Of Testicular Versus Ejaculated Sperm For Intracytoplasmic Sperm Injection Among Men With Cryptozoospermia: A Meta-Analysis. Fertility and Sterility. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.013.

Alharbi, M., Hamouche, F., Phillips, S., Kadoch, J.I., Zini, A. (2020), Use Of Testicular Sperm In Couples With SCSA-Defined High Sperm DNA Fragmentation And Failed Intracytoplasmic Sperm Injection Using Ejaculated Sperm. Asian J Androl. Doi: 10.4103/aja.aja_99_19.

Amirjannati, N., Heidari-Vala, H., Akhondi, M.A., Hosseini Jadda, S.H., Kamali, K., Sadeghi, M.R. (2012), Comparison Of Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes Between Spermatozoa Retrieved From Testicular Biopsy And From Ejaculation In Cryptozoospermic Men. Andrologia. Doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01253.x.

Arafa, M., Al Malki, A., Al Badr, M., Burjaq, H., Majzoub, A., Al Said, S., Elbardisi, H. (2018), ICSI Outcome In Patients With High DNA Fragmentation: Testicular Versus Ejaculated Spermatozoa. Andrologia. Doi: 10.1111/and.12835.

Awaga, H.A., Bosdou, J.K., Goulis, D.G., Chatzimeletiou, K., Salem, M., Roshdy, S., Grimbizis, G., Tarlatzis, B.C., Kolibianakis, E.M. (2018), Testicular Versus Ejaculated Spermatozoa For ICSI In Patients Without Azoospermia: A Systematic Review. Reprod Biomed Online. Doi: 10.1016/j.rbmo.2018.08.017.

Andersen A. N., Goossens V., Ferraretti A.P., Bhattacharya S., Felberbaum R., Mouzon J., Nygren K.G. (2008), Assisted Reproductive Technology In Europe, 2004: Results Generated From European Registers By ESHRE. European IVF – monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction And Embryology (ESHRE). Human Reproduction, 23: 756 –771.

Arıcı, A. (2012), Yardımcı Üreme Teknikleri. Türkiye Aile Planlaması Vakfı Görünüm Dergisi.

Aşçı, R. (2013), Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi. İçinde: Subfertil Erkeğin Değerlendirilmesi. Aşçı, R., Çayan, S., Erdemir, F., Orhan, İ., Yaman, Ö.,

Usta, M.F., Kendirci, M., Ekmekçioğlu, O., Kadioğlu, A. Editör., Türk Androloji Derneği, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.

Aziz, N. (2013), The Importance Of Semen Analysis In The Context Of Azoospermia. United States: Clinics (Sao Paulo). Doi: 10.6061/clinics/2013(sup01)05.

Bancsi, L.F., Broekmans, F.J., Eijkemans, M.J., de Jong, F.H., Habbema, J.D., te Velde, E.R. (2002), Predictors Of Poor Ovarian Response In In Vitro Fertilization: A Prospective Study Comparing Basal Markers Of Ovarian Reserve. Fertility and Sterility. Doi: 10.1016/s0015-0282(01)02983-1

Basu, S.C. (2011), Male Reproductive Dysfunction. India: Jaypee Brothers Medical Publisher.

Başaklar, A.C. (Çev) (2017), Langman Medikal Embriyoloji. Sadler, T.W., İstanbul: Palme Yayıncılık.

Barrenetxea, G., Ginegorama, S. L. (2017), Agonist Versus Classical HCG Trigger (Poor Responders, Normoresponders and High Responders), Reproducción Bilbao. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.

Baykal, B. (Çev.) (2014), Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. Ross, H.M., Pawlina, J.L. Ankara: Palme Yayıncılık.

Behre, H.M., Bergmann, M., Simoni, M., Tüttelmann, F. (2015), Primary Testicular Failure. Endotext [Internet], South Dartmouth (Massachusetts): MDText.com (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279076/>., Online: 30 Nov 2021)

Ben-Ami, I., Raziel, A., Strassburger, D., Komarovsky, D., Ron-El, R., Friedler, S. (2013), Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome Of Ejaculated Versus Extracted Testicular Spermatozoa In Cryptozoospermic Men. Fertility and Sterility. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.025.

Bernie, A.M., Mata, D.A., Ramasamy, R., Schlegel, P.N. (2015), Comparison Of Microdissection Testicular Sperm Extraction, Conventional Testicular Sperm Extraction, And Testicular Sperm Aspiration For Nonobstructive Azoospermia: A Systematic Review And Meta- Analysis. Fertil Steril. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1136.

Bernie A.M., Ramasamy R., Schlegel P.N. (2013), Predictive Factors Of Successful Microdissection Testicular Sperm Extraction. Basic Clinical Andrology, 23: p.5.

Betts, J.G., Young, K.A., Wise, J.A., Johnson, E., Poe, B., Kruse, D.H., Korol, O., Johnson, J.E., Womble, M., DeSaix, P. (2013), Anatomy and Physiology., Tekxas – Houston; OpenStax. (<https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/27-1-anatomy-and-physiology-of-the-male-reproductive-system>., Online: 25 Sep 2021).

Boivin J., Bunting L., Collins J.A., Nygren K.G. (2007), International Estimates Of Infertility Prevalence And Treatment – Seeking: Potential Need And Demand For Infertility Medical Care. Human Reproduction, 22: 1506 – 12.

Bonde, J.P., Ernst, E., Jensen, T.K., Hjollund, N.H., Kolstad, H., Henriksen, T.B., Scheike, T., Giwercman, A., Olsen, J., Skakkebaek, N.E. (1998), Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. The Lancet. Doi: 10.1016/S0140-6736(97)10514-1.

Brazdova, A., Senechal, H., Peltre, G., Poncet, P. (2016), Immune Aspects of Female Infertility. International Journal Fertility and Sterility. Doi: 10.22074/ijfs.2016.4762.

Carpi, A., Menchini-Fabris, F.G., Palego, P., Di Coscio, G., Romani, R., Nardini, V., Rossi, G. (2005), Fine-Needle And Large-Needle Percutaneous Aspiration Biopsy Of Testicles In Men With Nonobstructive Azoospermia: Safety And Diagnostic Performance. Fertil Steril. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.09.027.

Chen, Q., Deng, T., Han, D. (2016), Testicular Immunoregulation and Spermatogenesis. Seminars in Cell and Developmental Biology, Doi: 10.1016/j.semcdb.2016.01.019.

Chiba, K., Ramasamy, R., Lamb, D.J., Lipshultz, L.I. (2016), The varicocele: Diagnostic Dilemmas, Therapeutic Challenges And Future Perspectives. Asian Journal of Andrology, 18, 276-81. Doi: : 10.4103/1008-682X.167724.

Cocuzza, M., Alvarenga, C., Pagani, R. (2013), The Epidemiology And Etiology Of Azoospermia. United States: Clinics (Sao Paulo). Doi: 10.6061/clinics/2013(sup01)03.

Çelik, Ö. (2011), Yardımcı Üreme Teknikleri, Adana: Nobel Kitabevi.

- Çetin-Abalı, S., Arslan-Özkan, H. (2019), Hemşirelik ve Ebelik İçin Kadın Sağlığı Ve Hastalıkları. İçinde: İnfertilite. Ankara: Akademisyen Kitabevi.
- Çetin C., Çetin M.T. (2014), Dünden Bugüne Yardımla Üreme Teknikleri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. Doi: 10.17827/aktd.98509.
- Dabaja, A.A., Schlegel, P.N. (2013), Microdissection Testicular Sperm Extraction: An Update. Asian Journal of Andrology. Doi: 10.1038/aja.2012.141.
- Dalçık, H., Yıldırım, M. (Çev.) (2009), Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Moore, K.L., Persaud, T.V.N., İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri.
- Damayanthi, D., Rengan, A.K., Sharma, R.K., Agarwal, A. (2015), Sperm Biology from Production to Ejaculation. Unexplained Infertility. New York; Springer. Doi: 10.1007/978-1-4939-2140-9 5
- de la Taille, A., Rigot, J.M., Mahe, P., Gervais, R., Dumur, V., Lemaitre, L., Mazeman, E. (1998), Correlation of genitourinary abnormalities, spermiogram and CFTR genotype in patients with bilateral agenesis of the vas deferens. Progres en Urologie.
- Delilbaşı, L. (2008), İn Vitro Fertilizasyon (IVF) Laboratuvar Yöntemleri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Demir, R. (Çev.) (2006), Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş. Abraham L. Kierszenbaum., Ankara; Palme Yayıncılık.
- Dunleavy, J.E.M., Okuda, H., O'Connor, A.E., Merriner, D.J., O'Donnell, L., Jamsai, D., Bergmann, M., O'Bryan, M.K. (2017), Katanin-like 2(KATNAL2) Functions In Multiple Aspects Of Haploid Male Germ Cell Development In The Mouse. PLOS Genetics. Doi: 10.1371/journal.pgen.1007078.
- Devroey, P., Liu, J., Nagy, Z., Goossens, A., Tournaye, H., Camus, M., Van Steirteghem, A., Silber, S. (1995), Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. Human Reproduction. Doi: 10.1093/humrep/10.6.1457.
- Eserdağ, S. (2004), Erkek Genital Sistem Anatomisi. (<https://www.jinekolognet.com/erkeklerde-genital-sistem-anatomisi.asp>., Online: 25 Sep 2022)

Esteves, S.C., Miyaoka, R., Agarwal, A. (2011), Sperm Retrieval Techniques for Assisted Reproduction. *International Brazilian Journal of Urology*. Doi: 10.1590/s1677-55382011000500002.

Esteves, S.C. (2015), Clinical Management Of Infertile Men With Nonobstructive Azoospermia. *Asian Journal of Andrology*. Doi: 10.4103/1008-682X.148719.

Esteves, S.C., Sánchez-Martín, F., Sánchez-Martín, P., Schneider, D.T., Gosálvez, J. (2015), Comparison Of Reproductive Outcome In Oligozoospermic Men With High Sperm DNA Fragmentation Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection With Ejaculated And Testicular Sperm. *Fertility and Sterility*. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.028.

Esteves, S.C., Roque, M., Bradley, C.K., Garrido, N. (2017), Reproductive Outcomes Of Testicular Versus Ejaculated Sperm For Intracytoplasmic Sperm Injection Among Men With High Levels Of DNA Fragmentation In Semen: Systematic Review And Meta-Analysis. *Fertility and Sterility*. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.018.

Eşrefoğlu, M. (2016), Özel Histoloji, 2. Basım, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.

Flannigan, R., Bach, P.V., Schlegel, P.N. (2017), Microdissection testicular sperm extraction. *Translational Andrology and Urology*. Doi: 10.21037/tau.2017.07.07.

Fredricsson, B., Björk, G. (1977), Morphology Of Postcoital Spermatozoa In The Cervical Secretion And Its Clinical Significance. *Fertil Steril*. Doi: 10.1016/s0015-0282(16)42738-x.

Gardner, D.K., Lane, M., Stevens, J., Schlenker, T., Schoolcraft, W.B. (2000), Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertility and sterility*. Doi: 10.1016/s0015-0282(00)00518-5.

Gilman, A.R., Younes, G., Tannus, S., Son, W.Y., Chan, P., Buckett, W. (2018), Does Using Testicular Sperm Retrieval Rather Than Ejaculated Spermatozoa Improve Reproductive Outcomes In Couples With Previous ART Failure And Poor Ovarian Response? A Case-Controlled Study. *Andrology*. Doi: 10.1111/andr.12447.

Göktolga, Ü., Izetbegovic, S., Rama, A., Spahovic, H., Göktaş, C. (2015), The First Report from Bosnia and Herzegovina on Micro-tese Results in Azoospermic Patients. Med Arch. Doi: 10.5455/medarh.2015.69.196-199.

Griswold, M.D. (2016), Spermatogenesis: The Commitment to Meiosis. Physiological Review, Doi: 10.1152/physrev.00013.2015.

Gudeloglu, A., Parekattil, S.J. (2013), Update In The Evaluation Of The Azoospermic Male. United States: Clinics (Sao Paulo). Doi: 10.6061/clinics/2013(Sup01)04.

Gurung, P., Yetiskul, E., Jialal, I. (2021), Physiology, Male Reproductive System. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538429/>), Online: 5 Nov 2022).

Ibtisham F., Wu J., Xiao M., An L., Banker Z., Nawab A. (2017), Progress And Future Prospect Of İn Vitro Spermatogenesis. Oncotarget Open Access Impact Journal, 27; 8(39): 66709 – 66727.

Hervas, I., Gil Julia, M., Rivera-Egea, R., Navarro-Gomezlechón, A., Mossetti, L., Garrido, N. (2022), Switching To Testicular Sperm After A Previous ICSI Failure With Ejaculated Sperm Significantly Improves Blastocyst Quality Without Increasing Aneuploidy Risk. J Assist Reprod Genet. Doi: 10.1007/s10815-022-02595-w.

Ishikawa, T. (2012), Surgical Recovery Of Sperm In Non-Obstructive Azoospermia. Asian Journal of Andrology. Doi: 10.1038/aja.2011.61.

İrez, T., Arda, O., Kaleli, S. (Çev.) (2010), Yardımla Üreme Teknikleri Temel Kitabı (Laboratuvar ve Klinik Görüşler). David, K.G., Weissman, A., Howles, C.M., Shoham, Z. (Edidörler), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

Jarow J.P., Espeland M.A., Lipshultz L.I. (1989), Evaluation Of The Azoospermic Patient. Journal Urology, 142: 62 – 5.

Jarow, J., Sigman, M., Kolettis, P.N., Lipshultz, L.R., McClure, R.D., Nangia, A.K., Naughton, C.K., Prins, G.S., Sandlow, J.I., Schlegel, P.N. (2010), The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement. American Urological Association Education and Research.

Kırırcı, Y., Yıldız, S. (2013), Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi. İçinde: Erkek Üreme Sistemi Anatomisi. Aşçı, R., Çayan, S., Erdemir, F., Orhan, İ., Yaman, Ö., Usta, M.F., Kendirci, M., Ekmekçioğlu, O., Kadioğlu, A. Editör., Türk Androloji Derneği, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.

Kızılkaya-Beji, N. (2016), Kadın Sağlığı ve Hastalıkları. İçinde: İnfertilite. Genişletilmiş 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

Kızılay, F., Altay, B. (2019), Spermatogenez, Spermiyogenezis ve Klinik Yansımaları. Androloji Bülteni. Doi:10.24898/tandro.2019.27443.

Kierszenbaum A.L., Tres, L.L. (2020), Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology., Fifth Edition., Philadelphia: Elsevier.

Kimura, M., Takagi, S., Nakashima, S. (2018), Aurora a Regulates The Architecture of The Golgi Apparatus. United States: Experimental Cell Research. Doi: 10.1016/j.yexcr.2018.03.024.

Kopuz, C. (Çev.) (2016), Ross ve Wilson Sağlıkta ve Hastalıkta Anatomi ve Fizyoloji. Waugh, A., Grant, A., İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri.

Kruger, T.F., Acosta, A.A., Simmons, K.F., Swanson, R.J., Matta, J.F., Veeck, L.L., Morshedi, M., Brugo, S. (1987), New Method Of Evaluating Sperm Morphology With Predictive Value For Human In Vitro Fertilization. Urology. Doi: 10.1016/0090-4295(87)90246-9.

Kuşçu, N., Çelik-Özenci, Ç. (2013), Spermatogonyal Kök Hücreler., Androloji Bülteni. (https://jag.journalagent.com/androloji/pdfs/AND_15_52_33_36.pdf, Online: 5 Nov 2022).

Larsen, L., Scheike, T., Jensen, T.K., Bonde, J.P., Ernst, E., Hjollund, N.H., Zhou, Y., Skakkebaek, N.E., Giwercman, A. (2000), Computer-assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. Human Reproduction. Doi: 10.1093/humrep/15.7.1562.

Lee, S.H., Park, C.W., Cheon, Y.P., Lim, C.K. (2018), Potential Of Testicular Sperm To Support Embryonic Development To The Blastocyst Stage Is Comparable To That Of Ejaculated Sperm. J Assist Reprod Genet. Doi: 10.1007/s10815-018-1191-8.

- Liu, D.Y., Baker, H.W. (1992), Morphology Of Spermatozoa Bound To The Zona Pellucida Of Human Oocytes That Failed To Fertilize In Vitro. *Journal of Reproductive Fertil.* Doi: 10.1530/jrf.0.0940071.
- Lu, J.C., Huang, Y.F., Lu, N.Q. (2008), Antisperm immunity and infertility. *Expert Review Clinical Immunology.* Doi: 10.1586/1744666X.4.1.113.
- Marieb, E.N., Wilhelm, P.B., Mallatt, J.B. (2010), *Human Anatomy.* 6th Edition. Benjamin Cummings.
- Matzuk, M.M., Lamb, D.J. (2002), Genetic Dissection of Mammalian Fertility Pathways. *Nature Cell Biology.* Doi: 10.1038/ncb-nm-fertilityS41.
- MAYO Clinic. (2022), Infertility. (<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/infertility/symptoms-causes/syc-20354317>., Online: 1 Feb 2022).
- Mawhinney, M., Mariotti, A. (2013), Physiology, Pathology and Pharmacology of The Male Reproductive System. *Periodontol* 2000; 61(1), 232-251. Doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00408.x.
- Menkveld, R., Franken, D.R., Kruger, T.F., Oehninger, S., Hodgen, G.D. (1991), Sperm selection capacity of the human zona pellucida. *Molecular Reproduction and Development.* Doi: 10.1002/mrd.1080300409.
- Moskovtsev, S.I., Alladin, N., Lo, K.C., Jarvi, K., Mullen, J.B., Librach, C.L. (2012), A comparison of ejaculated and testicular spermatozoa aneuploidy rates in patients with high sperm DNA damage. *Systems Biology in Reproductive Medicine.* Doi: 10.3109/19396368.2012.667504.
- Mruk, D.D., Cheng, C.Y. (2015), The Mammalian Blood-Testis Barrier: Its Biology and Regulation. *Endocrin Reviews* 36(5):564-91, New York: Center for Biomedical Research, Population Council. Doi: 10.1210/er.2014-1101.
- Muciaccia, B., Boitani, C., Berloco, B.P., Nudo, F., Spadetta, G., Stefanini, M., de Rooij, D.G., Vicini, E. (2013), Novel Stage Classification of Human Spermatogenesis Based On Acrosome Development. *Biology of Reproduction.* Doi: 10.1095/biolreprod.113.111682.
- Müftüoğlu, S., Kaymaz, F., Atilla, P. (Çev.) (2015), *Netter Temel Histoloji.* Ovalle, K.W., Nahirney, C.P., İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri.

Nudell, D.M., Conaghan, J., Pedersen, R.A., Givens, C.R., Schriock, E.D., Turek, P.J. (1998), The Mini-Micro-Epididymal Sperm Aspiration For Sperm Retrieval: A Study Of Urological Outcomes. Human Reproduction. Doi:10.1093/humrep/13.5.1260.

Oates, R. (2012). Evaluation of the azoospermic male. Asian Journal of Andrology. Doi: 10.1038/aja.2011.60.

O'Donnell, L., Stanton, P., de Kretser, D.M. (2000), Endocrinology of the Male Reproductive System and Spermatogenesis. South Dartmouth (Massachusetts): MDText.com (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279031/>., Online: 17 Sep 2022).

O'Donnell, L., Rhodes, D., Smith, S.J., Merriner, D.J., Clark, B.J., Borg, C., Whittle, B., O'Connor, A.E., Smith, L.B., McNally, F.J., de Kretser, D.M., Goodnow, C.C., Ormandy, C.J., Jamsai, D., O'Bryan, M.K. (2012), An Essential Role For Katanin p80 and Microtubule Severing In Male Gamete Production. PLOS Genetics. Doi: 10.1371/journal.pgen.1002698.

Pabuccu, E.G., Caglar, G.S., Tangal, S., Haliloglu, A.H., Pabuccu, R. (2017), Testicular Versus Ejaculated Spermatozoa In ICSI Cycles Of Normozoospermic Men With High Sperm DNA Fragmentation And Previous ART Failures. Andrologia. Doi: 10.1111/and.12609.

Palermo G., Joris H., Devroey P., Van Steirteghem A.C. (1992), Pregnancies After Intracytoplasmic Injection Of Single Spermatozoon Into An Oocyte. The Lancet, 4; 340 (8810): 17 – 8.

Pan, M.M., Hockenberry, M.S., Kirby, E.W., Lipshultz, L.I. (2018), Male Infertility Diagnosis and Treatment in the Era of In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection. Medical Clinics of North America. Doi: 10.1016/j.mcna.2017.10.008.

Papale L., Fiorentino A., Montag M., Tomasi G. (2012), The Zygote. Human Reproduction, 27: 22 – 49.

Pyeritz, R.E., Korf, B.R., Grody, W.W. (2019), 3 – Nature and Frequency of Genetic Disease. In: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics (Seventh Edition)., Elsevier.

Rauchfuss, L.M.K., Kim, T., Bleess, J.L., Ziegelmann, M.J., Shenoy, C.C. (2021). Testicular Sperm Extraction Vs. Ejaculated Sperm Use For Nonazoospermic Male Factor Infertility. *Fertility and Sterility*. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.087.

Roberts, L. M., Ayala-Crespo, A., Glowacki, C. (2019), Infertility Due to Male Factor. *Topics in Obstetrics & Gynecology*.

Ron-El, R., Strassburger, D., Friedler, S., Komarovski, D., Bern, O., Soffer, Y., Raziel, A. (1997), Extended Sperm Preparation: An Alternative To Testicular Sperm Extraction In Non-Obstructive Azoospermia. *Human Reproductive*. Doi: 10.1093/humrep/12.6.1222.

Rosenwaks, Z., Pereira, N. (2017), The pioneering of intracytoplasmic sperm injection: historical perspectives. *Reproduction*. Doi: 10.1530/REP-17-0308.

Ross, M.H., Pawlina, W. (2015), *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*. Lippincott Williams & Wilkins.

Rowe P.J. (2000), *WHO Manual For The Standardized Investigation, Diagnosis, And Management Of The Infertile Male*. Cambridge, U.K. Cambridge University Press.

Schlegel, P.N. (1999), Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Human Reproduction*. Doi: 10.1093/humrep/14.1.131.

SEER Training Modules, Anatomy & Physiology of the Male Reproductive System, in Testes. U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. (<https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/male/testes.html>., Online: 12 Nov 2021).

SEER Training Modules, Anatomy & Physiology of the Male Reproductive System, in Duct System. U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. (<https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/male/duct.html>., Online: 12 Nov 2021).

Shah, R. (2011), Surgical sperm retrieval: Techniques and their indications. *Indian Journal of Urology*. Doi: 10.4103/0970-1591.78439.

Sharma, S., Hanukoglu, A., Hanukoglu, I. (2018), Localization Of Epithelial Sodium Channel (ENaC) And CFTR In The Germinal Epithelium Of The Testis, Sertoli Cells, And Spermatozoa. *Journal of Molecular Histology*, Doi: 10.1007/s10735-018-9759-2.

Slama, R., Eustache, F., Ducot, B., Jensen, T.K., Jorgensen, N., Horte, A., Irvine, S., Suominen, J., Andersen, A.G., Auger, J., Vierula, M., Toppari, J., Andersen, A.N., Keiding, N., Skakkebaek, N.E., Spira, A., Jouannet, P. (2002), Time To Pregnancy And Semen Parameters: A Cross-Sectional Study Among Fertile Couples From Four European Cities. *Human Reproduction*. Doi: 10.1093/humrep/17.2.503.

Smith, D.A., Webb, L.G., Fennell, A.I., Nathan, E.A., Bassindale, C.A., Phillips, M.A. (2014), Early Evidence Kits In Sexual Assault: An Observational Study Of Spermatozoa Detection In Urine And Other Forensic Specimens. *Forensic Science, Medicine and Pathology*. Doi: 10.1007/s12024-014-9562-7.

Solakoğlu, S. (Çev.) (2016), Junqueira's Temel Histoloji Atlas Kitap. Mescher, A.L., İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri.

Stephen E.H., Chandra A. (2006), Declining Estimates Of Infertility In The United States: 1982 – 2002. *Fertility And Sterility*, 86: 516 – 23.

Sussman, E.M., Chudnovsky, A., Niederberger, C.S. (2008), Hormonal Evaluation Of The Infertile Male: Has It Evolved?. *Urologic Clinics of North America*. Doi: 10.1016/j.ucl.2008.01.010.

Şamlı, M. (2013), Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi. İçinde: Erkek İnfertilitesinde Genetik Değerlendirme. Aşçı, R., Çayan, S., Erdemir, F., Orhan, İ., Yaman, Ö., Usta, M.F., Kendirci, M., Ekmekçioğlu, O., Kadioğlu, A. Editör., Türk Androloji Derneği, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.

Taşkın, L. (2021), Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. 17. Baskı, Ankara: Akademisyen Kitabevi.

Temple-Smith, P.D., Southwick, G.J., Yates, C.A., Trounson, A.O., de Kretser, D.M. (1985), Human Pregnancy By In Vitro Fertilization (IVF) Using Sperm Aspirated From The Epididymis. *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*. Doi: 10.1007/VF01131497.

Thomas, K., Wood, S.J., Thompson, A.J., Pilling, D., Lewis-Jones, D.I. (2000), The Incidence And Significance Of Testicular Microlithiasis In A Subfertile Population. The British Journal of Radiology . Doi:10.1259/bjr.73.869.10884745.

Tiwana, M.S., Leslie, S.W. (2021), Anatomy, Abdomen and Pelvis, Testicle. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470201>., Online: 30 Oct 2022).

Tsirigotis, M., Bennett, V., Nicholson, N., Khalifa, Y., Hogewind, G., Yazdani, N., Craft, I. (1994), Experience With Subzonal Insemination (SUZI) And Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) On Unfertilized Aged Human Oocytes. Journal Of Assisted Reproduction and Genetics. Doi: 10.1007/BF02211724.

Turunç, T. (2006), Tüm yönleriyle TESE. Androloji Bülteni. 24: 42 – 5.

Tüttelmann, F., Nieschlag, E. (2010), Andrology. In: Classification of andrological disorders. Nieschlag, E., Behre, H.M., Nieschlag, S. (Editors), Berlin: Springer. Doi:10.1007/978-3-540-78355-8_4.

van Marion, E.S., Speksnijder, J.P., Hoek, J., Boellaard, W.P.A., Dinkelman-Smit, M., Chavli, E.A., Steegers-Theunissen, R.P.M., Laven, J.S.E., Baart, E.B. (2021), Time-Lapse Imaging Of Human Embryos Fertilized With Testicular Sperm Reveals An Impact On The First Embryonic Cell Cycle. Biol Reprod. Doi: 10.1093/biolre/ioab031.

von Eckardstein, S., Cooper, T.G., Rutscha, K., Meschede, D., Horst, J., Nieschlag E. (2000), Seminal Plasma Characteristics As Indicators Of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gene Mutations In Men With Obstructive Azoospermia. Fertil Steril. Doi: 10.1016/s0015-0282(00)00516-1.

Yaman, Ö. (Çev.) (2014), Campbell – Walsh Üroloji. İçinde: Erkek İnfertilitesi. Wein, A.J. (Editör), Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

Yu, X.W., Liu, Y.H., Zhang, X.Y., Wang, Q. (2021), Reproductive Outcomes Of Testicular And Ejaculated Sperm For ICSI In Patients With Previous ICSI Failures: A Systematic Review And Meta-Analysis. J. Mens. Health. Doi: 10.31083/jomh.2021.044.

Zhang, J., Xue, H., Qiu, F., Zhong, J., Su, J. (2019), Testicular Spermatozoon Is Superior To Ejaculated Spermatozoon For Intracytoplasmic Sperm Injection To Achieve Pregnancy In Infertile Males With High Sperm DNA Damage. *Andrologia*. Doi: 10.1111/and.13175.

Zinaman, M.J., Brown, C.C., Selevan, S.G., Clegg, E.D. (2000), Semen Quality And Human Fertility: A Prospective Study With Healthy Couples. *Journal of Andrology*.

Wang, C. (2013), *Male Reproductive Function*. Boston: Springer. Doi: 10.1007/b102336.

Westlander, G. (2020), Utility of micro-TESE in the most severe cases of nonobstructive azoospermia. *Upsala Journal of Medical Sciences*. Doi: 10.1080/03009734.2020.1737600.

Williams, P.L., Bannister, L.H., Berry, M.M., Collins, P., Dyson, M., Dussek, J.E., Ferguson, M.W. (1995), *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery*. 38th Edition., New York; ELBS with Churchill Livingstone.

Wilton, L.J., Temple-Smith, P.D., Baker, H.W., de Kretser, D.M. (1988), Human Male Infertility Caused By Degeneration And Death Of Sperm In The Epididymis. *Fertil Steril*. Doi: 10.1016/s0015-0282(16)59960-9.

World Health Organization. (1996), Task Force for the Regulation of Male Fertility. *Contraceptive Efficacy Of Testosterone-Induced Azoospermia And Oligozoospermia In Normal Men. Fertility and Sterility*.

World Health Organization. (2010), *WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th edition*. Geneva: WHO Press.

10. EKLER

10.1. Etik Kurul Kararı

T. C. BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI			
Tarih: 19.03.2021 Toplantı Sayısı: 49	Karar No: 2021/49-01		
	Prof. Dr. Meriç KARACAN ve Dr. Necati FINDIKLI'nın yürütmeyi planladığı “Taze Testiküler Spermiler ile Gerçekleştirilen ICSI İşlemi Sonrası Elde Edilen Embriyoların Laboratuvar ve Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi” konulu araştırma projesi incelenmiş olup, yapılan inceleme sonucunda araştırmanın etik yönden uygun olduğuna karar verildi.		
ÜYELER			
Adı soyadı /Unvan	Alanı	Bölümü	İmza
Prof. Dr. Ahmet BELCE (Etik Kurul Başkanı)	Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya A. B. D.	
Prof. Dr. Leman ŞENTURAN (Etik Kurul Başkan Yrd.)	Sağlık Bilimleri Fakültesi	Hemşirelik Bölümü	
Prof. Dr. Fatma ÇELİK (Üye)	Sağlık Bilimleri Fakültesi	Beslenme ve Diyetetik Bölümü	
Doç. Dr. Şölen HİMMETOĞLU (Raportör)	Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya A. B. D.	
Doç. Dr. Burcu KARADUMAN (Üye)	Diş Hekimliği Fakültesi	Periodontoloji A. B. D.	
Doç. Dr. Zeynep HOŞBAY (Üye)	Sağlık Bilimleri Fakültesi	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	
Dr. Öğr. Üyesi Görsev SÖNMEZ BORAN (Üye)	Eğitim Fakültesi	İngilizce Öğretmenliği Bölümü	

10.2. Etik Kurul Onayı



19/03/2021

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayın Prof. Dr. Meriç KARACAN ve Dr. Necati FINDIKLI,

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından yapılan inceleme sonucunda, planladığınız “Taze Testiküler Spermiler ile Gerçekleştirilen ICSI İşlemi Sonrası Elde Edilen Embriyoların Laboratuvar ve Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi” isimli araştırmanın, kurulumuzun 19.03.2021 tarihli toplantısında etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet BELCE
Etik Kurul Başkanı

10. Yıl Caddesi Protokol Yolu No: 45 34010 Topkapı İstanbul
T: 444 8 276 (BRN) F: (212) 416 46 46 E: info@biruni.edu.tr
www.biruni.edu.tr

10.3. Veri Kullanımı İçin Kurum İzin Belgesi



30/11/2021

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Üniversiteniz Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı'nda eğitim görmekte olan 180805003 numaralı öğrenciniz Ceren BENZER'e ait "Taze Testiküler Spermiler ile Gerçekleştirilen ICSI İşlemi Sonrası Elde Edilen Embriyoların Laboratuvar ve Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi" konulu yüksek lisans tezinin Bahçeci Umut Tüp Bebek Merkezi'nde gerçekleştirilen geçmiş işlemlere ait verileri kullanarak hazırlanması tarafımızca uygundur.

Gereğini arz ederim.

www.bahceci.com

11. ÖZGEÇMİŞ



12. İNTİHAL RAPORU

TAZE TESTİKÜLER SPERMLER İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN İCSI İŞLEMİ SONRASI ELDE EDİLEN EMBRİYOLARIN LABORATUVAR VE KLİNİK SONUÇLARI

ORJİNALLİK RAPORU

% **14**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **0**
YAYINLAR

% **6**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	%4
2	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	%3
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
4	acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
5	9lib.net İnternet Kaynağı	%1
6	Submitted to Recep Tayyip Erdogan University Öğrenci Ödevi	<%1
7	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
8	www.training.seer.cancer.gov İnternet Kaynağı	<%1