



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**POLİKLİNİĞİMİZE BAŞVURAN ERİŞKİN
ERKEKLERDE KLİNİK VE LABORATUVAR
İNCELEMELERLE FERTİLİTE ORANININ
SAPTANMASI**

**Dr. Bahattin KIZILGÖK
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şaban DORAN**

ADANA-2019



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**POLİKLİNİĞİMİZE BAŞVURAN ERİŞKİN
ERKEKLERDE KLİNİK VE LABORATUVAR
İNCELEMELERLE FERTİLİTE ORANININ
SAPTANMASI**

**Dr. Bahattin KIZILGÖK
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şaban DORAN**

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı sabırla yürüten, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Şaban Doran’a,

Tezimin yapımında ve oluşumunda her türlü özveriye gösteren Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’ndan Doç. Dr. İ. Ferhat Ürünsak’a ve tüp bebek merkezi çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimi kazanmamda katkılarını gördüğüm hocalarım Prof. Dr. M. Zühtü Tansuğ’a, Prof. Dr. Nihat Satar’a, Prof. Dr. Yıldırım Bayazıt’a, Prof. Dr. İ. Atilla Arıdoğan’a, Prof. Dr. Erkan Demir’e, Doç. Dr. Volkan İzol’a, Uzm. Dr. Mutlu Değer’e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve bölüm personeline, tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Fesih Ok ve İbrahim Halil Şükür’e,

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatım boyunca sürekli yanımda olan, sevgi ve desteklerini her daim yakından hissettiğim aileme,

Şartlar ne olursa olsun tüm kalbiyle her zaman yanımda olan, tez sürecinde de desteklerini esirgemeyen değerli eşim Selin Kızılgök’e, doğumuyla hayatımıza renk ve anlam katan biricik kızım Duru Kızılgök’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bahattin Kızılgök

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Erkek Üreme Sistemi	3
2.1.1. Penis.....	3
2.1.2. Skrotum.....	4
2.1.3. Testis.....	5
2.1.3.1. Seminifer Tübüller ve Sertoli Hücreleri	7
2.1.4. Yardımcı Genital Bezler	7
2.1.4.1. Prostat	7
2.1.4.2. Seminal Vezikül.....	8
2.1.4.3. Bulboüretal Bezler(Cowper Bezleri)	9
2.2. Spermatogenez.....	9
2.3. İnsan Sperm Hücresinin Normal Yapısı	12
2.4. Semen Analizi.....	13
2.4.1. Semen Örneğinin Alınması.....	13
2.4.2. Normal Semen Parametreleri.....	13
2.4.3. Semen Değerlendirmesinde Terminoloji	14
2.4.4. Semen Makroskopik İncelemesi.....	14
2.4.5. Semen Mikroskopik İncelemesi	15
2.5. Endokrinolojik İnceleme.....	18
2.5.1. Hipogonadizm.....	18
2.5.1.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm	19
2.5.1.2. Hipergonadotropik Hipogonadizm	19

3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Kullanılan Ekipmanlar	21
3.2. Semen Numunesi Alınması ve İncelenmesi	22
3.3. Kan Parametrelerinin İncelenmesi	22
3.4. Demografik Özelliklerin Belirlenmesi	23
3.5. Üremeye Yardımcı Tedavi	23
3.6. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
4.1. Tanıtıcı Özelliklere Ait Bulgular	24
4.2. Fertil ve İnfertil Gruplarının Ölçümlerinden Elde Edilen Karşılaştırmalara İlişkin Analiz Bulguları	25
4.3. Fertil ve İnfertil Gruplara Uygulanan ROC Analizine İlişkin Bulgular	28
4.3.1. Fertil ve İnfertil Grupların Sağ ve Sol Testis Volümleri Açısından İncelenmesi	28
4.3.2. Fertil ve İnfertil Grupların Semen Volümleri Açısından İncelenmesi	29
4.3.3. Fertil ve İnfertil Grupların Sperm Konsantrasyonu Değeri Açısından İncelenmesi	30
4.3.4. Fertil ve İnfertil Grupların Toplam Sperm Sayısı Açısından İncelenmesi ...	31
4.3.5. Fertil ve İnfertil Grupların Total Motilite (A+B+C) Açısından İncelenmesi	32
4.3.6. Fertil ve İnfertil Grupların Progresif Motilite (A+B) Sayısı Açısından İncelenmesi	33
4.3.7. Fertil ve İnfertil Grupların Hızlı Progresyon (A) Açısından İncelenmesi	34
4.3.8. Fertil ve İnfertil Grupların Morfoloji (%) Açısından İncelenmesi	35
4.3.9. Fertil ve İnfertil Grupların FSH (mIU/ml) Açısından İncelenmesi	36
4.3.10. Fertil ve İnfertil Grupların LH (mIU/ml) Açısından İncelenmesi	37
4.3.11. Fertil ve İnfertil Grupların Prolaktin (ng/ml) Açısından İncelenmesi	38
4.3.12. Fertil ve İnfertil Grupların Testosteron (ng/ml) Açısından İncelenmesi	39
4.3.13. Fertil ve İnfertil Grupların Estradiol (pg/ml) Açısından İncelenmesi	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKLAR	45
8. ÖZGEÇMİŞ	51

9. EKLER.....	52
9.1. Etik Kurul Onayı.....	52



TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Normal semen parametreleri	14
Tablo 2. Tanıtıcı özelliklere ilişkin bulgular	25
Tablo 3. Gruplararası ölçümlerin karşılaştırmasına ilişkin bulgular	27
Tablo 4. Sağ testis volümü açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	28
Tablo 5. Sol testis volümü açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	29
Tablo 6. Semen volümü açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	30
Tablo 7. Sperm konsantrasyonu değeri açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	30
Tablo 8. Toplam sperm sayısı açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	31
Tablo 9. Total motilite (A+B+C) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	32
Tablo 10. Progresif motilite (A+B) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	33
Tablo 11. Hızlı progresyon (A) açısından fertil ve infertil gruplarının ROC analizine ait bulguları	34
Tablo 12. Morfoloji (%) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	35
Tablo 13. FSH (mIU/ml) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	36
Tablo 14. LH (mIU/ml) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	37
Tablo 15. Prolaktin (ng/ml) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	38
Tablo 16. Testosteron (ng/ml) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	39
Tablo 17. Estradiol (pg/ml) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Penisin enine kesiti	3
Şekil 2. Erkek genital sistemi	5
Şekil 3. Testis anatomisi	6
Şekil 4. Prostat bezinin zonal anatomisi.....	8
Şekil 5. İnsan sperm hücresinin kısımları.....	13
Şekil 6. Fertil ve infertil grupların sağ testis volüm açısından incelenmesi	28
Şekil 7. Fertil ve infertil grupların sol testis volüm açısından incelenmesi	29
Şekil 8. Fertil ve infertil grupların semen volümü açısından incelenmesi.....	30
Şekil 9. Fertil ve infertil grupların sperm konsantrasyonu değeri açısından incelenmesi.....	31
Şekil 10. Fertil ve infertil grupların toplam sperm sayısı açısından incelenmesi	32
Şekil 11. Fertil ve infertil grupların total motilite (A+B+C) açısından incelenmesi.....	33
Şekil 12. Fertil ve infertil grupların progresif motilite (A+B) açısından incelenmesi	34
Şekil 13. Fertil ve infertil grupların hızlı progresyon (A) açısından incelenmesi	35
Şekil 14. Fertil ve infertil grupların morfoloji (%) açısından incelenmesi	36
Şekil 15. Fertil ve infertil grupların FSH (mIU/ml) açısından incelenmesi.....	37
Şekil 16. Fertil ve infertil grupların LH (mIU/ml) açısından incelenmesi.....	38
Şekil 17. Fertil ve infertil grupların Prolaktin (ng/ml) açısından incelenmesi.....	39
Şekil 18. Fertil ve infertil grupların testosteron (ng/ml) açısından incelenmesi	40
Şekil 19. Fertil ve infertil grupların estradiol (pg/ml) açısından incelenmesi.....	41

KISALTMALAR LİSTESİ

AAL	: Aaligned
ABP	: Androjen Bağlayıcı Protein
AIS	: Aisolated
AMH	: Anti-Müllerian Hormon
APR	: Apaired
CPE	: Koronayı Penetre Eden Enzim
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini
hMG	: İnsan Menapozal Globulin
HOS	: Hiperosmolar Şişme
In	: Intermediate
LH	: Lüteinleştirici Hormon
MAR	: Mixed Antiglobulin Reaction
PGH	: Primodal Germ Hücreleri
SE	: Seminifer Epitel
SKH	: Spermatogonyal Kök Hücre
SV	: Seminal Vezikül

ÖZET

Polikliniğimize Başvuran Erişkin Erkeklerde Klinik ve Laboratuvar İncelemelerle Fertilite Oranının Saptanması

Giriş ve Amaç: İnfertilite, en az bir yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite değerlendirmesinde anamnez ve fizik muayeneye ek olarak semen analizi yapılmalıdır. Semen analizi parametrelerini zaman ilerledikçe güncelleme ihtiyacı doğmaktadır. Çalışmamızda kendi fertil ve infertil grubumuzun semen analizi verilerini DSÖ 2010 verileriyle kıyaslamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: En az bir yıl boyunca haftada iki kez korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik sağlayamama şikayetiyle kliniğimize başvuran hastalar infertil gruba alındı. İnfertilite dışı herhangi bir nedenden kliniğimize başvuran çocuk sahibi olan hastalar ise fertil gruba alındı. Anamnez ve fizik muayene sonrasında hormonal inceleme için kan örnekleri hastanemiz laboratuvarında alınıp incelendi. Semen analizi için hastalardan 3-7 günlük cinsel perhiz şartı arandı. Semen analizi hastanemiz Tüp Bebek Merkezi bünyesinde ilgili birimde uzman biyologlar tarafından yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlarının yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student's t-testi kullanıldı. Fertil ve İnfertil gruplarına ait niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ile Fisher's Exact testleri kullanıldı. Çalışmada yer alan hastaların sağ, sol testis ve semen volümleri, sperm konsantrasyonları, toplam sperm sayıları, total motilite (A+B+C), progresif motilite (A+B), hızlı progresyon (A), morfoloji (%), FSH (mIU/ml), LH (mIU/ml), prolaktin (ng/ml), testosteron (ng/ml) ve estradiol (pg/ml) değerleri ile hasta grupları açısından roc analizi uygulandı. Roc analizinde elde edilen veriler ile fertil ve infertil grupta yer alan hastalara ilişkin cut off, spesitive, sensitive, pozitif prediktiv ve negatif prediktiv değerleri saptandı.

Bulgular: İnfertil grupta fertil gruba göre, semen volümü, toplam sperm sayısı, sperm konsantrasyonu ve sperm morfolojisi daha düşük izlenmiştir. Hormonal incelemede serum FSH düzeyi ve prolaktin düzeyi infertil grupta daha yüksekken, total testosteron ve LH düzeyi infertil grupta daha düşük izlenmiştir.

Sonuç: Hasta popülasyonumuzun semen analizi referans verileri DSÖ 2010 verileriyle uyumlu olup, hastalarımızın tanı ve takibinde güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Fertil, İnfertil, Semen, FSH, Testosteron

ABSTRACT

Determination of Fertility Rate in Adult Men Presenting to our Outpatient Clinic by Clinical and Laboratory Investigations

Introduction and Objective: Infertility is defined as inability to conceive despite unprotected sexual intercourse for at least one year. Infertility assessment should include semen analysis in addition to anamnesis and physical examination. There is a need to update semen analysis parameters as time goes on. In this study, we aimed to compare semen analysis data of our own fertile and infertile group with WHO 2010 data.

Material and Method: The patients who admitted to our clinic with the complaint of inability to achieve pregnancy despite unprotected sexual intercourse twice a week for at least one year were included in the infertile group. The patients who had children who applied to our clinic for any reason other than infertility were included in the fertile group. After anamnesis and physical examination, blood samples were taken and examined in the laboratory of our hospital for hormonal examination. For semen analysis, sexual abstinence condition of 3-7 days was sought from the patients. Semen analysis was performed by specialized biologists in the related unit within the IVF Center of our hospital.

Results: Semen volume, total sperm count, sperm concentration and sperm morphology were lower in the infertile group than the fertile group. While serum FSH and prolactin levels were higher in the infertile group, total testosterone and LH levels were lower in the infertile group.

Conclusion: The semen analysis reference data of our patient population is consistent with WHO 2010 data and can be used safely in the diagnosis and follow-up of our patients.

Key words: Fertile, Infertile, Semen, FSH, Testosterone

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilite, en az bir yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır.¹ Türkiye'de infertilite oranı % 10-15 arasında değişmektedir.² Fertilite problemleri, yaşamı tehdit eden bir hastalık olarak sınıflandırılmamasına rağmen, hem bireyi hem de toplumu etkileyen, basit bir rahatsızlık değil biyolojik, sosyal, kültürel ve psikolojik boyutları olan bir sağlık sorunudur.³ Dünyada yaklaşık olarak çiftlerin % 10-15'i bu sorunu yaşamaktadır ve yarısında da sebep erkek faktördür. En sık görülen erkek faktör nedeni varikozel iken (% 35'i), ardından % 25 oranıyla idiyatik infertilite gelmektedir. Diğer nedenler arasında ise, ürogenital enfeksiyonlar, konjenital ve genetik anomaliler, immünolojik ve endokrin hastalıklar yer almaktadır.⁴

İnfertilite araştırmasında sperm parametrelerinin tespiti semen analizi ile olasıdır. Erkek infertilitesinin belirlenebilmesi için semen analizinin rutin olarak yapılması ilk olarak 1902 yılında Edward Martin tarafından önerilmiştir.⁵ Semen analizi en az 48 saatlik (insan için) cinsel perhizden sonra alınan taze semenin mikroskopik ve mikroskopik değerlendirilmesiyle yapılır. İlk zamanlarda semen analizinde sadece sperm sayısı değerlendirilirken, 1956 yılında Macleod sperm sayısı yanında sperm hareketliliği ve morfolojisinin de önemine dikkat çekmiştir.⁶ Sonuç olarak günümüzde semen analizi spermin sayısı (yoğunluğu), motilitesi (hareketliliği) ve morfolojisi (yapısı) Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflandırmasına göre değerlendirilir.⁷

İnfertilite, çeşitli sebeplerle yarıda bırakılan tedavilerden dolayı sağlık kurumlarını da etkilemekte ve yakından ilgilendirmektedir. Dolayısıyla ortaya çıkardığı etkiler bakımından infertilite olgusunun oldukça fazla boyutta ele alınması gereken bir konu olduğu ifade edilebilir. Bu açıdan infertilite; tıbbi, psikolojik, psikiyatrik, sosyal ve ailevi sorunları beraberinde getiren, kültürel, dinsel ve sınıfsal yönleri olan, çiftleri ani ve beklenmedik stresörlerle yüz yüze bırakan, toplumun çiftlere karşı bakış açısını değiştiren, kişilerde cinsellikle ilgili başarısızlık ve yetersizlik duyguları yaşanmasına sebep olan baş edilmesi gereken zorlu bir süreçtir.⁸

İnfertilite, çocuk sahibi olmayı arzu eden çiftler için stresli bir süreç ve çiftlerin ilişkisini yıpratıcı negatif bir durumdur. Her iki eş için de psikolojik olarak tehdit edici, duygusal olarak stresli, ekonomik olarak pahalı, tanı ve tedavi amacıyla yapılan işlemler

nedeniyle de acı veren karmaşık bir yaşam krizidir.⁹ Bu yaşam krizi üzerinde, infertilite tanısını almanın yarattığı endişe durumu kadar, başlanması düşünülen veya devam etmekte olan tedavilerin de etkisi oldukça fazladır.¹⁰

İnfertiliteye karşı geliştirilen tepkilerden, özellikle de bu tanıyı almış olmanın verdiği ilk şoku atlattıktan sonra bireylerin büyük bir kısmı üremeye yardımcı tedavi yöntemlerini denemeye karar vermektedir. Bu yöntemlerden birisi olan ve genellikle son aşama tedavisi olarak ifade edilen tüp bebek tedavisi, günümüzde birçok çiftin yararlandığı bir tekniktir.¹¹

Bu çalışmamızda en büyük hedefimiz kendi popülasyonumuza göre semen analizi kriterlerini uyarlayabilmek ve özellikle bizim toplumumuzda psikososyal açıdan toplum sağlığını ciddi şekilde etkileyen bu durumun tedavi planlamasını özelleştirebilmektir. Bu noktadan yola çıkarak çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin tanısından tedavisine uzanan süreçte önemli bir yer tutan semen analizi parametrelerini Çukurova Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran fertil ve infertil erkeklerin semen analiz sonuçlarını, hormon profillerini karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

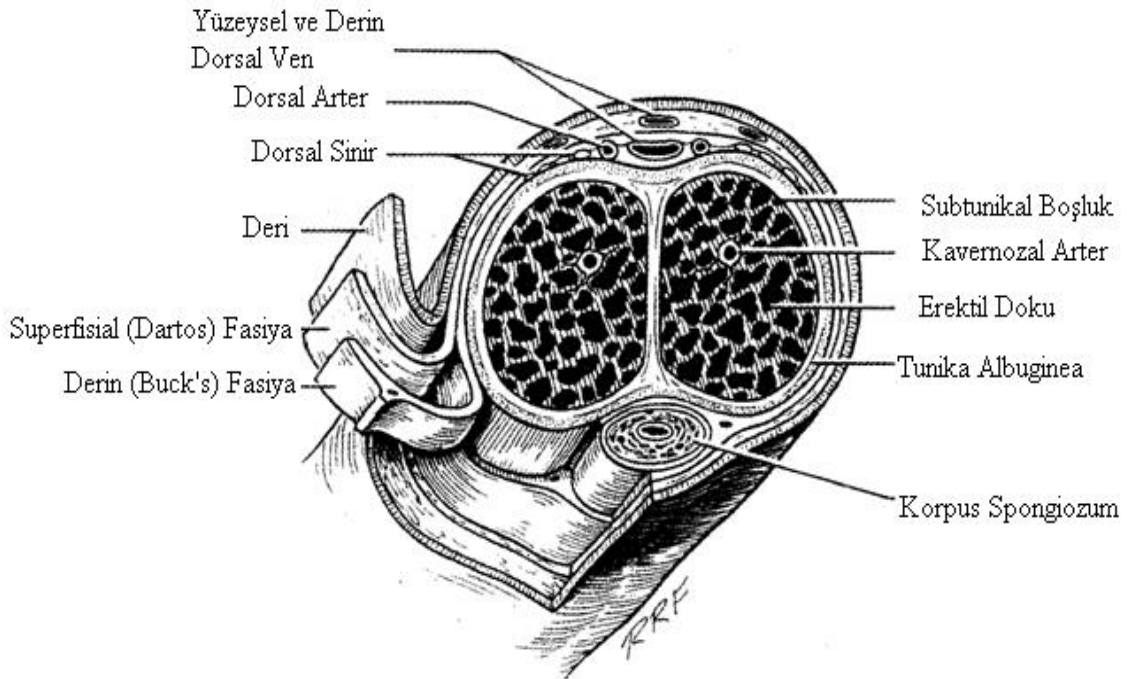
2.1. Erkek Üreme Sistemi

Erkek üreme sistemi organları temel olarak dış ve iç genital organlar olarak sınıflandırılır. Penis ve skrotum dış genital, testis, epididim, vas deferens, seminal vezikül, prostat ve Cowper bezleri ise iç genital organlardır.¹²

2.1.1. Penis

İki adet kavernoöz cisim ve bir adet spongiöz cisimden oluşur. Penisin tabakaları dıştan içe doğru aşağıdaki gibi sıralanır (Şekil 1).¹³

- 1- Deri
- 2- Superfisiyal tabaka (Dartos tabakası)
- 3- Tela Subfasiyalis (Eberth tabakası)
- 4- Buck Fasiyası
- 5- Tunika Albuginea



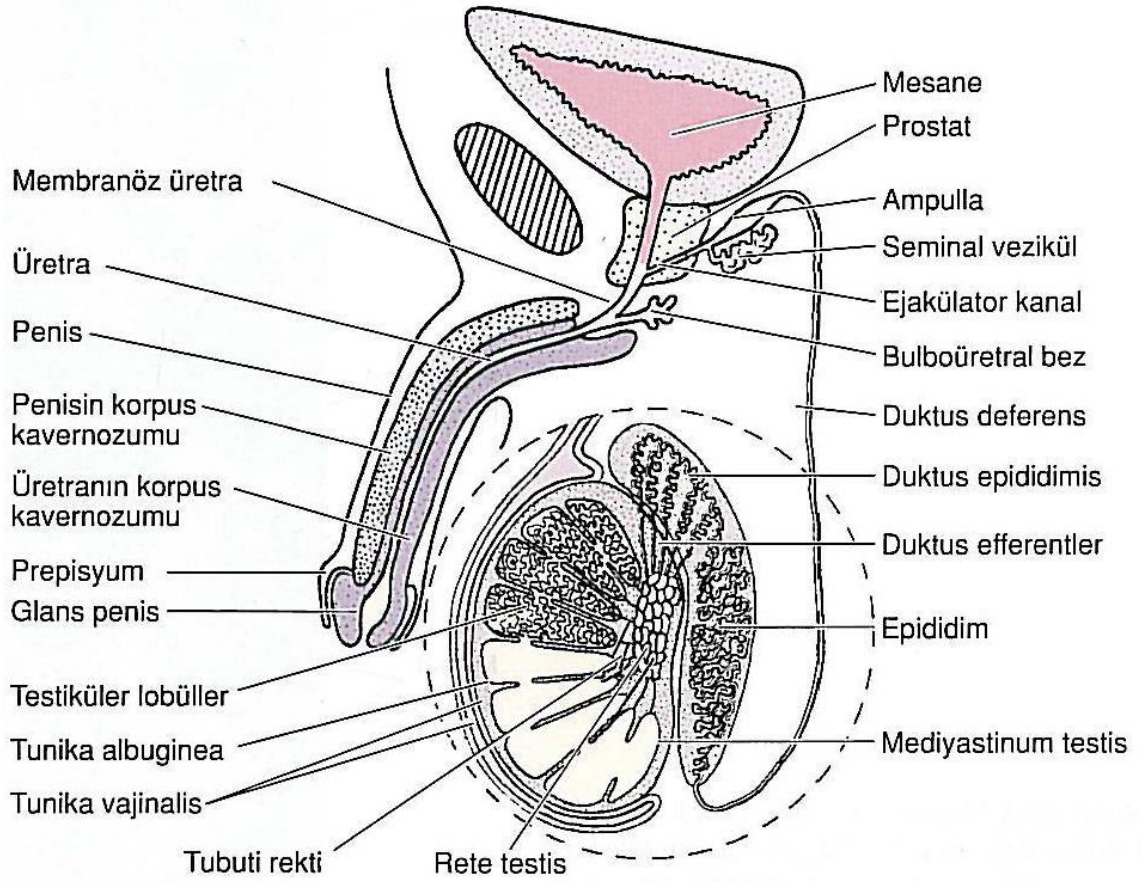
Şekil 1. Penisin enine kesiti

Penis shaftının derisi elastik yapıda olup bez veya kıldan yoksundur. Sadece koronanın tabanında smegmayı oluşturan bez yapıları bulunur. Bu deri yapısı yağ doku içermeyip cilt altı Dartos tabakasının, Buck tabakası ile zayıf bağlantısı nedeniyle oldukça elastik yapıdadır. Glansın üzerindeki deri ise, altındaki tunikaya sıkıca bağlı olması nedeniyle hareketsizdir. Deri, distalde glans penisin üzerine prepsiyumu oluşturur ve koronaya yapışır. Penis derisinin damarları erektile yapılarından ayrı olarak, femoral arterin eksternal pudental dalından köken alırlar. Bu damarlar penis kökünde penise girer. Dartos tabakasında longitudinal olarak uzanır ve kendi aralarında yoğun anastomozlar yaparlar. Buck fasiası dorsalde her iki korpus kavernozumunu çevrelerken, ventralde lifleri bolunarak korpus spongiozumunu da çevreler. Proksimalde Buck fasiasının lifleri yukarıda rektus kası kılıfının elastik ve kollajen liflerinden oluşan uzantılar ile birleşerek penisin fundiform ligamanını; distalde pubisten gelen lifler ile birleşerek penisin süspansuar ligamanını oluşturur. Daha derinde ise, Buck fasiası perinede tunika albuginea ile birleşir ve erektile dokunun kas yapısına kadar uzanır. Distalde ise koronada glans penisin tabanı ile birleşir.¹⁴

2.1.2. Skrotum

Testislerin içinde yer aldığı deri, kas ve bağ dokudan oluşan torbadır. Skrotum cildi incedir ve üzerinde çok sayıda ince kıllar, ter ve yağ folikülleri bulunmaktadır. Ciltte yoğun olarak bulunan sinir uçları nedeni ile ısıya son derece duyarlıdır. Deriye yapışık olan kas tabakasının kasılması skrotumun retraksiyonuna ve hacmin düşürülmesine neden olur. Bu olay spermatogenez için gerekli ısının sağlanmasında son derece önemlidir.¹⁵

Skrotum testis, epididim ve funiculus spermaticusun bir bölümünü içermekle birlikte içten septum skroti, dıştan raphe skroti ile iki bölüme ayrılır. Septum skroti, deri hariç skrotum duvarının tüm tabakalarını içerir (Şekil 2).^{16,17}



Şekil 2. Erkek genital sistemi

2.1.3. Testis

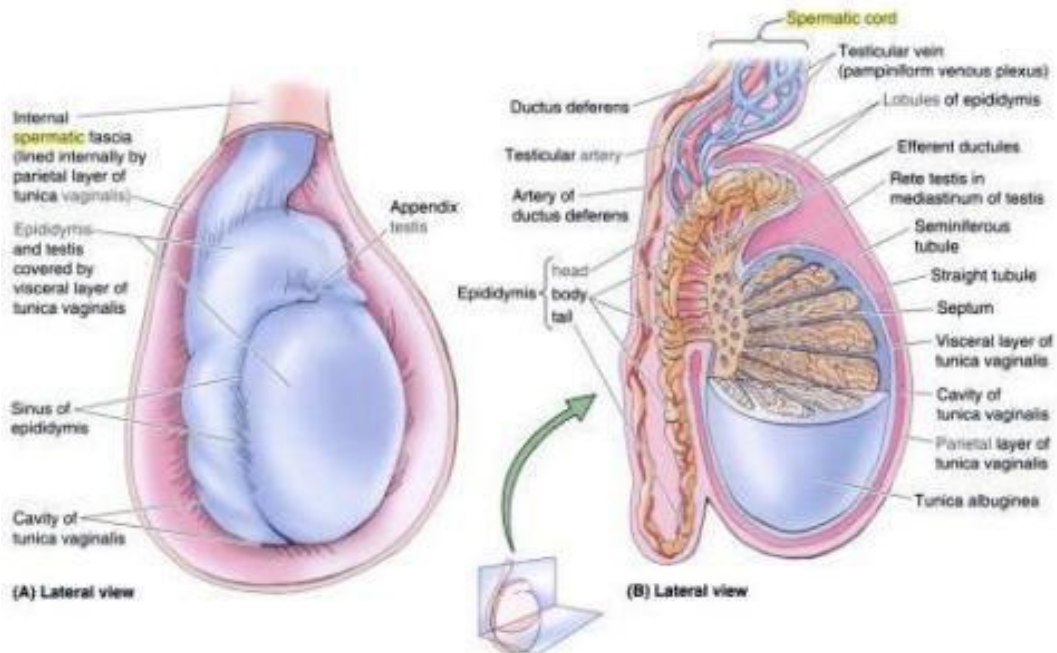
Testisler skrotum içinde bilateral funikulus spermatikusa asılı vaziyette bulunurlar (Şekil 3).¹⁸ Periton ile kaplı olan testislerin anterioru, her iki yüzü ve uçları düz, konveks yapıdadır ve sadece arka kenarın lateral kısmı peritonla örtülüdür. Testisin damar, sinir ve kanalları ve epididim medialde yer alır ve bu kısım peritonsuzdur. Damar ve sinirler septalar yolu ile testis içindeki interstisyuma bağlantı yaparlar.¹⁹

Tunika albuginea, testisleri saran mavi-beyaz renkli fibröz özellikli bir tabakadır. Tunika vasküloza ise tunika albugineanın altındaki yer alan damar ağlarından oluşan tabakadır. Tunika albugineadan itibaren testisleri 200 - 300 adet lobüle ayıran çok sayıda trabekül ve septa bulunmaktadır. Kör bir ucla başlayıp, mediastinum testise bağlanan testiküler lobüller, 1 ile 4 adetten oluşan kıvrımlı, 30-70 cm uzunluğa ve 150-250 mm çapa sahip olan seminifer tübüllerden oluşur. Testisler erişkin erkek için, 2.5x3x4.5 cm boyutlarına, yaklaşık 12 gr ağırlığına ve 15- 20 ml hacime sahiptir.¹⁹

Seminifer tübüller rete testis denilen kanal sistemine bağlanırlar. Rete testis, sayıları 10 ile 15 arasında değişen kanallar şeklinde devam eder ve epididimal kanala dönüşür.

Testislerin kanlanması, aortanın ventral yüzünde renal arterlerin 2- 3 cm altından çıkan spermatik kordla beraber seyreden testiküler arter ile sağlanır. Testiküler arter kremasterik, vazal ve epididimal arterler ile çok sayıda anastomoz yapar. Önce funikulus spermatikus saran plexus pampiniformisi oluşturan testis ve epididim venleri, birbirleriyle birleşerek testiküler veni meydana getirirler. Sol taraftaki renal vene açılırken, sağ testiküler ven, direkt vena cava inferiora dökülür[19]. Kollateral venöz drenajı eksternal pudental ven, posterior skrotal ven ve kremasterik ven sağlar (Şekil 3).¹⁸

Lenfatik drenaj; derin ve yüzeysel olacak şekilde iki grupta toplanır ve testiküler vene paralel şekilde paraaortik lenf nodlarına açılır. Sinir innervasyonu ise sempatik visseral afferent ve postganglionik lifler aracılığıyla olur. Testiküler lifler testiküler damarlara paralel seyreder. Testise ulaşan sinir lifleri tunika albuginea tabakasında dallara ayrılır ve interlobüler septaya ulaşır.¹⁹



Şekil 3. Testis anatomisi

2.1.3.1. Seminifer Tübüller ve Sertoli Hücreleri

Seminifer tübüller 60- 80 µm kalınlıkta olup seminifer epitel (SE) ile kaplı ve bazal lamina tarafından çevrelenmiştir. Bu tabakayı peritübüler miyofibroblastlardan gelişen ince bir lamina propria (LP) izler. Sinir impulslarından bağımsız miyofibroblastların ritmik kasılmaları, hareketsiz spermleri rete testise doğru iletir. Seminifer epitel son derece özelleşmiş karmaşık bir epiteldir ve spermatojenik hücreler ile sertoli destek hücrelerini içerir.

Spermatojenik (germ) hücreler, mayoz bölünme ve maturasyonu da içeren gelişimin birkaç döngüsünden geçerler ve sadece spermatojenik kök hücreler olan spermatogonyumlar ve sertoli hücreleri bazal membranda yerleşmişlerdir. Sertoli hücreleri birbirlerine sıkı bağlantılarla (gap junctions) bağlı olup, kan-testis bariyerinin oluşumunda önemli rol oynarlar. Kan-testis bariyerinin varlığı, sperme spesifik antikor oluşumunu önleyerek germ hücrelerinin otoimmün reaksiyondan korunmalarını sağlar.^{20,21}

Sertoli hücrelerinin ayrıca;

- Androjen-bağlayıcı proteininin (ABP) salgılanması,
- Seminifer epitelden matür spermlerin salınması,
- Anti Müllerian Hormonun (AMH) salgılanması,
- Hücresel iskeleti sayesinde spermatojenik hücrelerin desteklenmesi ve beslenmesi,
- Spermiyogenezin son evresinde artık cisimciklerin fagositoz ile ortadan kaldırılması,
- Spermiyasyon sürecinde düzenleyici olması gibi önemli görevleri de bulunmaktadır.²²

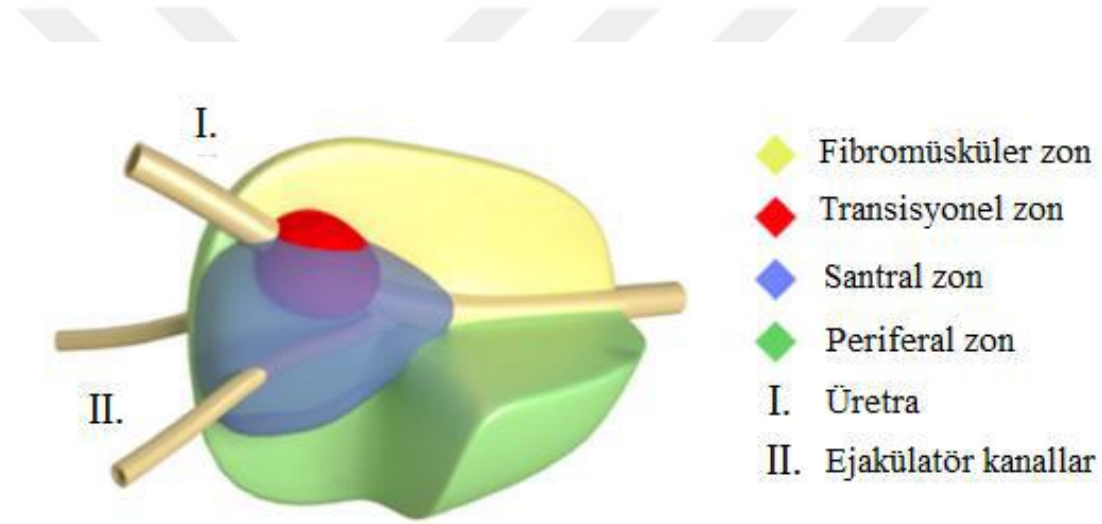
2.1.4. Yardımcı Genital Bezler

Erkek üreme sisteminde yer alan yardımcı bezler seminal veziküller, prostat bezi ve bulboüretral bezlerdir (Cowper bezleri).²³

2.1.4.1. Prostat

Prostat bezi mesanenin hemen altında yerleşen, yaklaşık 18 g ağırlığında, bir organdır. Prostat bezi içerisinden, üretranın yaklaşık 2,5 cm uzunluğundaki posterior

üretra ya da prostatik üretra adı verilen kısmı geçer. Prostat bezinin %70'ini glandüler yapılar, %30'unu ise stroma oluşturur. Prostat bezinin glandüler kısmında salgılanan salgılar, yaklaşık 25 adet kanal ile prostatik üretraya boşalır. Prostat kaynaklı salgılar semenin yaklaşık %30'unu oluşturur. Fibromusküler stromanın periferde yoğunlaşmasıyla prostat kapsülü oluşur.²⁴ Prostatın dokusunun prostatik üretra ile ilişkisine dayanan, prostatın zonal anatomisi McNeal tarafından geliştirilmiştir. Bu tanımlamaya göre prostat bezi periferal zon, transizyonel zon, santral zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan meydana gelmektedir.(Şekil 4)[25] Prostat kanserlerinin %70'i periferal zondan, %10'u transizyonel zondan ve %10'u da santral zondan köken almaktadır.^{24,26}



Şekil 4. Prostat bezinin zonal anatomisi

2.1.4.2. Seminal Vezikül

Seminal vezikül 5-7 cm uzunluğunda, 3-4 ml kapasitede, vazın lateralindeki bir kesedir. Spermi depolamaz ancak ejakülata en fazla sıvı katkısı olan organdır. Seminal vezikül, goblet hücreleri ile birlikte kolumnar epitel ile döşeli birkaç keseden oluşan tek halkalı bir tüpten meydana gelmektedir. Tüp ince bir düz kas tabakasıyla kaplıdır ve gevşek bir adventisya sayesinde sarmal konfigürasyonda tutulur.²⁷

Seminal vezikül ve vazın ampullası mesanenin posteriorunda bulunur. Üreter, seminal vezikülün ucunun medialinden mesaneye girer. Seminal vezikül ve vaz, ejakülatör duktusu oluştururken bu yapıların düz kas kılıfları prostatik kapsülün tabanında birleşirler. Denonvilliers fasyası ya da zaman zaman peritonun rektovezikal

poşu bu yapıları rektumdan ayırır. Bu yapılar patolojik bir olay gelişmediği sürece rektal muayene ile palpe edilemezler.²⁷

SV'ler sarımsak, alkali bir sıvı üreten çok sayıda granül hücreler içerir. Bu sıvı fruktoz, proteinler ve C vitamini içerir. Testosteron seviyesi bu hücrelerin büyüklük ve aktivite düzeylerini düzenler. Fruktoz, sperm motilitesi için enerji sağlar. Bu sıvı fruktoz, boşalmış toplam hacmin % 50'sini oluşturur. Geri kalan sperm sıvısı hacmi, prostat bezinden, vaz deferens ağırlıklı olmak üzere az bir kısmı ise bulboüretral bezlerden ve Cowper bezlerinden gelmektedir.²⁸

2.1.4.3. Bulboüretral Bezler(Cowper Bezleri)

Çapları 3-5 mm arasında değişen ve üretranın membranöz kısmına proksimal olarak yerleşip üretraya açılan bezlerdir.¹⁷ İskelet kasları içeren bağ dokusu kapsülü, dış yüzünü kuşatmaktadır.

Bu kapsülden ayrılan septumlar organı loblara ayırmaktadır. Septumların bağ dokusu elastik liflerden, düz ve çizgili kas liflerinden oldukça zengindir. Sekretuar kısmı mukus salgılayan tek katlı kübik veya prizmatik epitel ile döşenmiştir.²⁹ Bu sekresyonda, kaydırıcı olarak görev alan mukustur.^{17,30} Bu ürün galaktoz, galaktozamin ve siyalik asitten zengin durumdadır. Sperm hücrelerinin motilitesinin sağlıklı olabilmesi, bu sekresyonların biyokimyasal özelliklerinin yanında ozmotik özelliklerinin de sağlanmasına bağlıdır.²⁹ Bu da küçük bezlerin salgısı ile olmaktadır.³¹

2.2. Spermatogenez

Spermatogenez, germ hücreleri ve sertoli hücrelerini barındıran seminifer tübüller içerisinde gerçekleşir. Somatik sertoli hücreleri, hayat boyu sperm üretimi için gerekli mikroçevreyi oluştururlar. Bu nedenle sertoli hücrelerine destek hücreleri ya da hemşire hücreleri de denilmektedir. Seminifer tübüller arasındaki interstisyel doku; kan damarları, lenf damarları, makrofajlar ile büyüme faktörleri ve testosteron üreten Leydig hücrelerini içerir. Peritübüler miyoid hücreler seminifer tübülleri çevrelerler, yapısal destek sağlarlar, büyüme faktörleri kaynağıdır ve seminifer tübül lümeninde sıvı ve sperm hareketinin kolaylaştırırlar. Spermatogenez, spermatogonyal kök hücre (SKH) havuzundaki germ hücrelerinin farklılaşma süreçlerine girerek sperm üretimini sağladığı karmaşık bir gelişimsel süreçtir.³²

Spermatogenez, bazal laminanın hemen üstüne yerleşmiş bir germ hücresi olan, spermatogonyum ile başlar. Bu, yaklaşık 12 µm çapında, nispeten küçük bir hücredir ve çekirdeği soluk boyanan kromatin içerir. Seksüel olgunlaşmada bu hücreler bir seri mitoz geçirirler ve yeni oluşan hücreler iki yol izleyebilir.³²Spermatogonyal kök hücre gelişiminde öncü rol oynayan hücreler sırasıyla PGH ve gonositlerdir. Fetal dönemde vitellüs kesesi duvarından gonadlara göç eden PGH'leri gonositlere farklılıklar ve neonatal dönemde ise gonositlerden tip A spermatogonyumlar meydana gelir. Üçüncü dönem spermatogenik döngünün başladığı süreçtir ve çok iyi düzenlenmiş olaylar zincirini kapsar. Bu dönem; mitoz ve mayoz bölünmeler ile spermiyogenez denilen bir farklılaşma sürecini içerir ve SKH havuzundan farklılaşan spermatogonyumlardan son ürün olarak spermatozoa üretilir.³²

Spermatogonyumların çoğu Ais (Aisolated) spermatogonyum olarak adlandırılan köken hücrelerdir. Bunun yanında diğer Tip A spermatogonyumlar; çoğalan (Apaired=Apr ve Aaligned=Aal) ve farklılaşan [A1, A2, A3, A4 ara (Intermediet=In) ve Tip B (B)] spermatogonyumlardır. Spermatogonyal kök hücrelerin, seminifer tübüllerin bazal membranında yer alan tip A spermatogonyumlar, kendilerini yenileyebilmeleri ve farklılaşmaları normal spermatogenez için anahtar rol oynar. Aal, kendilerini yenileyebilen hücreler olarak düşünülürler. Apr ve Aal spermatogonyumlar, hücreler arası köprüler olarak bilinen sitoplazmik bağlantılarla diğer spermatogonyumlarla ilişki halindedirler. Hücreler arası köprüler, diğer tip spermatogenik hücrelerin ve spermatogonyum hücre gruplarının senkronize bir şekilde ilerlemesini sağlarlar.

Spermatogonyum bölünme zinciri; “AisoAprAalo Aalo Aal, A1oA2oA3oA4oInoB” şeklindedir. Her bölünme ile hücre sayısı iki katına çıkar, bununla birlikte en olgun Aal, A1 hücresini şekillendirirken bölünme olmaz. Aralarında küçük morfolojik farklılıklar vardır. Çoğalan hücreler bundan sonra farklılaşan spermatogonyumlar olarak isimlendirilirler. Tip Ais, Apr, Aal spermatogonyumlar tüm seminifer tübüllerde görülürler. A1'den A2'ye bölünme başlaması ve ardından gelen bölünmeler, seminifer tübüllerde birbirleriyle bağlantılı belli safhaların oluşmasına neden olmaktadır. Tip A, Ara tip ve Tip B spermatogonyumlar yapısal olarak birbirlerinden farklıdır.

Farklılıklar genel olarak çekirdekteki kromatin miktarına göre belirlenir. Tip A'da, kromatin genelde az miktarda iken, Ara Tip'de orta derecede, Tip B'de ise çok

miktarda bulunmaktadır. Spermatogonyumlar seminifer tübülün bazalinde yer alırlar. Farklılaşma fazının sonunda en olgun spermatogonyumlar genç primer spermatositleri  ekillendirirler ve Tip B spermatogonyumların preleptoten spermatositleri oluşturmalarıyla hücre siklusunun S fazına girilir. Bu yeni hücrelerin oluşumu ile mayoz bölünme başlar ve spermatositogenezis evresine girilir.³³

Tip B spermatogonyumlar primer spermatositlere farklılaşan öncül hücrelerdir. Oluşmalarından hemen sonra bu hücreler birinci mayotik bölünmenin profazına girerler. Bu sırada primer spermatositin 46 (44+XY) kromozomu vardır ve DNA'sı da 4 N'dir. [N haploid kromozom sayısını ya da bu kromozomlardaki DNA miktarını belirtmektedir]. Bu profazda, hücreler dört faz leptoten, zigoten, pakiten ve diploten geçirerek diakinez safhasına ulaşırlar ve sonuçta kromozomlar ayrılır. Genlerdeki "crossing over" mayozun bu safhalarında oluşur. Daha sonra hücre metafaza girer ve metafazı takip eden anafazda kromozomlar her bir kutba doğru giderler. Bu bölünmeye profazın yaklaşık 22 gün dolayında bir süre alması nedeniyle incelenen hücrelerin büyük çoğunluğu bu fazda g r l rl r. Spermatogenik seride en büyük hücreler primer spermatositlerdir, bunlar çekirdeklerinde kangal yapma sürecinin değişik evrelerinde kromozomların bulunması ile tanınırlar.³²

Birinci mayotik bölünmeden sonra sekonder spermatositler denilen ve yalnızca 23 kromozom (22+X veya 22+Y) içeren daha küçük hücreler oluşur. Bu sayıca azalma (46'dan 23'e) her hücredeki DNA miktarının eksilmesi (4 N'den 2 N'e) ile birlikte olur. Testis kesitlerinde sekonder spermatositlerin gözlenmesi zordur,    nk  bunlar interfazda kısa süre kalan ve çabucak ikinci mayotik bölünmeye giren hücrelerdir. Sekonder spermatositlerin bölünmesi spermatidlerin oluşmasına yol açar; bunlar 23 kromozom içerir. Birinci ve ikinci mayotik bölünmeler arasında spermatositlerde S fazı (DNA sentezi) görülmediği için ikinci bölünmeden sonra her bir hücredeki DNA miktarı yarıya iner ve haploid (1 N) hücreler meydana gelir. Böylece, mayotik sürecin sonunda haploid sayıda kromozomlara sahip hücreler oluşur. Fertilizasyonla bunlar normal diploid sayıya dönerler. Hücre bölünmesindeki indirgeyici işlev sebebiyle mayotik süreç kromozom sayısının t rl r için sabit, belirli bir miktarda kalmasını sağlar. Spermatidlerin  ekil değiştirerek olgun erkek cins hücreleri spermiyumlara dönüşmesi olayına spermiyogenezis denir. Spermatidler sekonder spermatositlerin bölünmesi ile oluşan hücrelerdir. Bunlar, 7 - 8  m çapta olup, diğer hücrelerden küçük boyutları

içeren yoğunlaşmış kromatin bölgeleri taşıyan nükleusları ve seminifer tübüllerde lümen yakınında (jukstaluminal) yerleşimleri ile tanınırlar. Spermatidler spermiyogenez denen karmaşık bir farklılaşma süreci geçirirler. Bu süreçte, akrozom (Yun. akron, ekstremit + soma, gövde) oluşur, çekirdek yoğunlaşır ve uzar, flagellum gelişir ve sitoplazmanın çoğu kaybolur. Sonuçta seminifer tübülün lümenine salınan olgun sperm meydana gelir.³⁴

2.3. İnsan Sperm Hücresinin Normal Yapısı

İnsanda sperm ortalama 60 μ boyutlarındadır. Baş, boyun, orta parça ve kuyruk kısımlarından oluşmaktadır. Oval ve yassı olan baş kısmı; 5 μ uzunluğunda, 3 μ enindedir. Başın büyük kısmını çekirdek kaplamaktadır. Başın 2/3 ön kısmı akrozom denen bir kılıf ile örtülmektedir.³⁵

Akrozomun dış ve iç olmak üzere iki tabakası bulunmaktadır. En dışta plazma membranı vardır. Spermatozoa ovuma yaklaştığında plazma membranı ile dış akrozom kılıfı birleşip, dışarı açılarak içindeki enzimleri ortama bırakmaktadır (akrozom reaksiyonu). Bu enzimler ovumun etrafını saran hücre tabakalarını ve zarları eritme işini görmektedir. Kumulus ooforusu eriten hyalüronidaz, korona radiatayı eriten CPE (Corona penetrating enzyme) ve zona pellüsidayı eriten ise akrozin adlı bir enzimdir.³⁵

Sperm kuyruğu dört kısımdan meydana gelmektedir (Şekil 5).³⁶

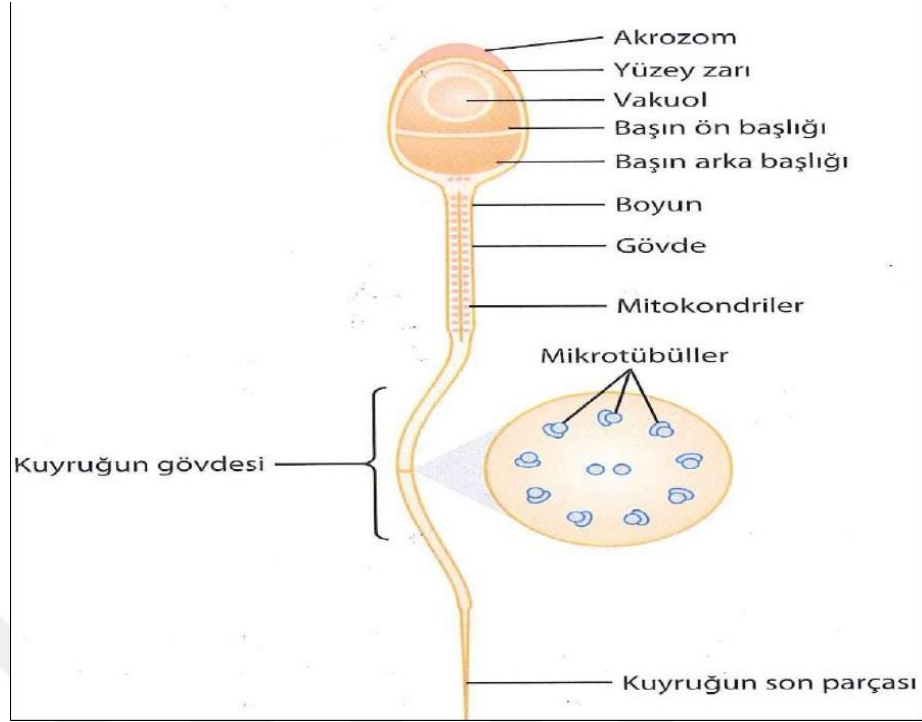
1) Sperm bağlantı parçası 2) Orta bölüm 3) Esas parça 4) Son parça.

1. Sperm bağlantı parçası (boyun): Uzunluğu yaklaşık 0,3 μ olup, yapısında segmentli uzun yapılardan oluşan bağlantı parçası ve proksimal sentrioller bulunmaktadır.

2. Orta bölüm: Çapı yaklaşık 1 μ ve uzunluğu 7 μ 'dur. Yapısında aksonem, aksonemi çevreleyen kalın dış fibriller ve mitokondriyal tabaka bulunmaktadır.

3. Esas parça: Çapı yaklaşık 0,5 μ ve uzunluğu 40 μ 'dur. Yapısında aksonem, aksonemi çevreleyen kalın dış fibriller, fibröz tabaka ve plazma membranı yer almaktadır.

4. Son parça: Kuyruğun son kısmına 5-7 μ kala kalın fibriller ve fibröz tabaka kaybolmaktadır.³⁷



Şekil 5. İnsan sperm hücresinin kısımları

2.4. Semen Analizi

2.4.1. Semen Örneğinin Alınması

Analizle örnek alımı arasındaki zamanın kontrolü ve semenin sıcaklık farklılığına maruz kalmaması için örnek laboratuvar yakınında özel bir odada alınmalıdır. Örnek en az 72 saatlik cinsel perhiz sonrasında alınmalıdır ancak cinsel perhiz süresi yedi günü geçmemelidir.³⁸

Örnek mastürbasyonla elde edilmelidir ve ejakülat temiz, geniş ağızlı, cam ve sperm için toksik olmayan plastik bir kap içine konmalıdır. Semen likefiye olurken 37°C’de inkübatörde bekletilmelidir. Örneğin bir kısmı verilemediyse raporda belirtilmelidir. Bu durumda cinsel perhiz sonrasında ikinci bir örneğin alınması gerekecektir.³⁸

2.4.2. Normal Semen Parametreleri

DSÖ 2010 verilerine göre normal semen parametreleri Tablo 1’de gösterilmiştir.²³

Tablo 1. Normal semen parametreleri

Volüm	≥ 1,5 ml
pH	≥ 7,2
Sperm konsantrasyonu	≥ 15 milyon/ml
Total sperm sayısı	≥ 39 milyon
Motilite (hareketlilik)	≥ %40
Morfoloji	≥ %4
Vitalite (canlılık)	≥ %58
Lökosit miktarı	< 1 milyon/ml
Fruktoz	%200-400 mgr

2.4.3. Semen Değerlendirmesinde Terminoloji

Ejekülat değerlendirmesinde aşağıda belirtilen terminoloji kullanılmaktadır.^{39,40}

Aspermia: Semen olmaması

Azoospermia: Semende spermin olmaması

Normozoospermia: Normal semen parametreleri

Hematospermia: Semende kan olması

Lökositospermia: Semende normalin üzerinde lökosit bulunması

Hipospermia: Semen miktarın <1 ml olması

Hiperspermia: Semen hacminin >6 ml olması

Oligozoospermia: Normalden az sperm konsantrasyonu(<20 milyon/ml)

Polizoospermia: Normalden fazla sperm konsantrasyonu (>250 milyon/ml)

Astenoospermia: Zayıf motilite (a+b) veya zayıf ileri doğru (a) hareketlilik

Teratoospermia: Normal morfoloji yüzdesinin azalmış olması

Nekrozoospermia: Tüm spermilerin ölü olması

Globozoospermia: Yuvarlak başlı, akrozomsuz sperm hücrelerinin bulunması

2.4.4. Semen Makroskopik İncelemesi

Taze semen vizköz (akışkan olmayan), opak (şeffaf olmayan, mat), beyaz veya gri-beyaz bir görünümde dir. Kendine has bir kokusu vardır. Genellikle 10-20 dakika içinde eriyerek bulanık akışkan bir görünüm almaktadır.⁴¹

Semenin görünümü mat beyaza yakın renktedir. Ancak perhiz süresi uzarsa renk değişerek sarımsı bir görünüm kazanabilmektedir. Kendine has kokusu perhiz süresine ve enfeksiyon durumuna bağlı olarak değişmektedir. Kokusunun özelliği prostat salgılarından kaynaklanan sperm oksidasyonu sonucu ortaya çıktığı sanılmaktadır.⁴¹

Normal semen miktarı 2-6 ml arasında değişmektedir, spermden zengin ejakulatin ilk kısmının kaybedilmesi hacim azlığına neden olduğu gibi özellikle sperm sayı ve motilitenin farklı çıkmasına neden olabilmektedir. Hacim azlığı seminal kese agenezisi (yokluğu) veya ejakulatuar kanallardaki tıkanmadan (obstrüksiyon) dolayı oluşabilmektedir. Nitekim azospermi olgularının %10'luk bir kısmında bilateral vas agenezisi rapor edilmektedir.⁴² Dolayısıyla her ne olursa olsun tam fizik muayene ile mutlaka kısırlık (infertilite) konusunda da ilk başta ihmal edilmemesi gerekmektedir. Ejakulatuar kanallarında obstrüksiyon açısından semen fruktoz miktarı bakılması da yol gösterici bir yöntem olabilir. Ayrıca semenin geriye kaçması durumu (retrograd ejakulasyon) olma ihtimalini de göz ardı etmemek gerekmektedir.⁴¹

Koagülun yani aglinüte halindeki bir ejakulat inkübatörde 37°C'de muhafaza edilerek likefaksiyon gerçekleşene kadar beklenilmekte ve geçen süre rapora kaydedilmektedir. Prostat kaynaklı proteolitik enzimler (fibronilizin, fibrinokinaz, aminopeptidaz) semenin likefaksiyonuna yol açtığı bilinmektedir. 1 saati aşan likefaksiyon süreleri patolojik olarak kabul edilmektedir.⁴³

Ejekulasyondan sonra bir saat içinde laboratuvarında pH ölçülmesi en idealidir. Bir damla semenin pH kağıdı üzerine eşit olarak yayılması gerekmektedir. 30 saniye sonra, renk değişimi bölgesel olarak düzenli olmalıdır ve kalibrasyon çubuğu ile karşılaştırılarak pH değerlendirilmektedir.^{44,45} Normal semen pH'ı 7,2-8 arasında değişir. pH 8'in üzerinde olduğu durumlar akut enfeksiyonu veya değerlendirmenin geç yapıldığını göstermektedir. pH 7'nin altında olduğu azospermi vakalarında boşaltma kanallarının tıkanıklığı (obstrüksiyonu), yardımcı üreme bezlerin yokluğu (agenezisi), veziküla seminalisde kronik bir enfeksiyon varlığı ve idrarın semene karışığının düşünülmesi gerekmektedir.⁴⁴

2.4.5. Semen Mikroskopik İncelemesi

Motilite, ileri motilite, konsantrasyon, aglütinasyon ve yuvarlak hücreler saptanır. Bu amaç için çeşitli sayım kameraları mevcuttur.^{39,46}

Motil spermilerin baş-başa, kuyruk-kuyruğa veya baş-kuyruğa birbirlerine yapışarak kümeleşmelerine aglütinasyon denir. İmmotil spermilerin birbirlerine veya motil spermilerin sperm dışı hücrelere yapışıklığı ise nonspesifik bir aglütinasyon olarak

değerlendirilmelidir. Aglütinasyonun varlığı immünolojik infertilite yönünden araştırmayı gerektirir.^{39,46}

Canlı sperm yüzdesinin saptanması için çeşitli testler mevcuttur. Başlıca testler; HOS testi (Hyperosmolar swelling test) ve eozin testidir. 200 adet sperm faz kontrast mikroskopta sayılarak canlılık yönünden değerlendirilir.^{39,46} Sperm morfolojisi değerlendirmesi için de çeşitli boyalar mevcuttur. Tüp bebek merkezlerinde çoğunlukla Diff- Quick ve Spermac boyaları kullanılmaktadır.^{39,46}

Sperm morfolojisinin kesin kriterleri:

- Sperm başı ovoid ve düzgün konturlu olmalı, iyi sınırlanmış bir akrozomal kılıf içermelidir.
- Baş boyutları, 4-6 mikron X 2-3 mikron X 1,5 mikron olmalıdır.
- Akrozom, baş alanının %40-70' ini kaplamalıdır.
- Akrozom altında kalan bölümlerin konturları düzgün olmalıdır.
- Boyun, orta parça ve kuyruk anomalisi olmamalıdır.
- Orta parça silindirik ve bas ile aksiyel olmalıdır.
- Orta parça eni 1 mikron, uzunluğu bas uzunluğunun 1,5 katı olmalıdır.
- Orta parça sitoplazmik artık içermemelidir.
- Kuyruk uniform, orta parçadan daha ince ve 45-55 mikron uzunluğunda olmalıdır.⁴⁷

Kesin kriterlere göre morfolojik değerlendirmede dikkat edilecek noktalar:

- Spermin tümünün morfolojik yapısı değerlendirilmelidir.
- Değerlendirme 1000X büyütme alanında yapılmalıdır.
- Değerlendirme esnasında hücre kümelerinin bulunduğu bölgelerdeki spermler dikkate alınmamalıdır.
- Preparatın değişik bölgelerinde minimum 200 hücre değerlendirilmelidir.⁴⁷

Antisperm antikor testleri: Antisperm antikorlar serumda, sperm yüzeyinde veya seminal plazmada bulunabilmektedir. Semende var olan sperm antikorlarının çoğu IgG ve IgA sınıfındandır. Semende antikor bakışı için de çeşitli testler mevcuttur.^{39,46}

Immunobead testi: Direkt ve indirekt testler mevcuttur. Direkt testle sperm yüzeyindeki antikorlar belirlenir. Eğer %50 ve üzerinde sperm immunobeadlerle kaplı ise test pozitifdir.^{39,46}

MAR (mixed antiglobulin reaction) testi: Bu testlerin de 2 tipi vardır.

- MAR IgG testi
- MAR IgA testi

Bu testler her zaman birbiri ile uyumluluk göstermez. Ancak bu testler pozitif olduğunda ek testlere başvurulur. (sperm servikal mukus kontakt testi, sperm servikal mukus kapiller testi).^{39,46,48}

MAR testi: Bu testin uygulanabilirliği için semen örneğinde yeterli sayıda sperm olmalıdır. Eğer % 50 ve üzerinde sperm partiküllere bağlanırsa immünolojik infertilite araştırılmalıdır.^{46,49}

Antisperm antikorlara aşağıdaki durumların varlığında bakılmalıdır:

1. Semende aglütinasyon varlığında
2. Asthenozoospermia olgularında
3. Lökospermi varlığında
4. Açıklanamayan infertilitede.

MAR testleri, immünolojik infertilite tanısında yardımcı testlerdir.⁴⁸

Semende lökosit bakışı:

Semende lökosit bakışı için özel testler mevcuttur. Özel lökosit boyası ile sarı kahverengi hücreler lökosit olarak değerlendirilir. Semende 1 milyon/ml'nin üzerinde lökosit varlığı lökospermi olarak tanımlanır.^{48,49}

Sperm motilitesini etkileyen faktörler

Sperm motilitesini olumsuz yönde etkileyen iç faktörler: Sperm motilitesi, yeterli miktarda ATP (adenosine triphosphate), normal bir iyon ortamı ve fonksiyonel aksonomal dynein ATP' azları gibi çeşitli iç hücresel etmenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Bu etkileşimi engelleyen her türlü dış faktör sperm motilitesini bozabilmektedir.⁴⁹

Sperm motilitesini olumsuz yönde etkileyen dış faktörler: Enfeksiyon, bakteri ve bakteri ürünleri (örneğin E. Coli, geçirilmiş kabakulak enfeksiyonu)

- Sitokinler
- Erkek genital sisteminin içerdiği ve lokal immün yanıtlara ait humoral ve hücrel
- immünite ürünleri IL-1, IL-6 ve TNF-a

- Semende bulunan bazı hücreler (lökosit ve anormal spermatozoa)
- Semende serbest oksijen radikalleri salgılatan faktörler
- Testiküler travma, cerrahi girişim
- Ciddi alerjik reaksiyon
- Sıcaklık artışı: Skrotumda küçük sıcaklık yükselmelerinin bile sperm motilitesini olumsuz etkileyebileceği gözlenmiştir.
- Çevresel faktörler: Radyasyon, meslek, alkol, uyuşturucu madde, sigara, ilaçlar.⁵⁰

2.5. Endokrinolojik İnceleme

Erkeklerde istenecek temel hormonlar serum FSH, testosteron ve östradioldür. Testosteron düşük bulunursa total ve serbest testosteron ölçümlerinin tekrarı yanı sıra LH ve prolaktine de bakılmalıdır.⁵¹

2.5.1. Hipogonadizm

Hipogonad erkekler genellikle androjen yetersizliği semptomları ile başvururlar. Etiyoloji hipogonadotropik ve hipergonadotropik olmak üzere iki alt başlıkta incelenir.⁵²

Hipotalamik-Hipofizer Kaynaklı (Hipogonadotropiye Sekonder Hipogonadizm)

- İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (Kallmann sendromu dahil)
- Gecikmiş puberte
- Hiperprolaktinemi
- İlaçlar/anabolik steroidler

Hipergonadotropik hipogonadizm (= testiküler yetmezlik)

- Anorşi
- Konjenital faktörler (testiküler disgenez)
- Edinsel sebepler (travma, testis torsiyonu, tümör, cerrahi)
- İnmemiş testis
- Klinefelter sendromu

- Diğer kromozomal bozukluklar
- Germ hücre aplazisi
- Tam veya fokal germ hücre aplazisi (SCOS) (konjenital ya da edinilmiş: inmemiş testis, radyasyon, sitotoksik ilaçlar)
- Spermatogenik arrest
- Enflamasyon sonrası (orşit)
- Eksojen faktörler (ilaçlar, toksinler, radyasyon, ısı)
- Sistemik hastalıklar (siroz, böbrek yetmezliği)
- Testis tümörleri
- Varikosel
- Testis kanlanması bozabilecek cerrahiler
- İdiyopatik

Hedef organda androjen rezistansı

- Testiküler feminizasyon
- Reifenstein sendromu

2.5.1.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm

Primer hipogonadotropik hipogonadizm, hipotalamik ya da hipofizer hastalıklara bağlıdır. Hormonal bozukluk kolaylıkla tespit edilebilir.⁵³ LH ve FSH salınımının az olmasına bağlı endokrin yetmezlik ve spermatogenezin ve testosteron salınımının yokluğu ile kendisini gösterir. Tercih edilen tedavi insan koryonik gonadotropini (hCG) ve sonrasında testis hacmine bağlı verilecek insan menapozal globülinidir (hMG).⁵⁴ Eğer hipogonadotropik hipogonadizm hipotalamik kaynaklı ise bir yıllık pulsatil gonadotropin-serbestleyen hormon (GnRH) uygulaması spermatogenez uyarılması üzerine gonodotropinler kadar etkilidir.⁵⁵ Gebelik oluşturulduktan sonra testosteron replasmanına geri dönülebilir. Bazı ilaçlar, hormonlar ve anabolik steroidler sekonder hipogonadotropik hipogonadizme sebep olabilirler.⁵⁵

2.5.1.2. Hipergonadotropik Hipogonadizm

Bilateral testis kanseri gibi hastalıklarda yapılan cerrahiler veya tedaviler sonrası testis kaybı yada testis hasarı genç erkeklerde görülen Hipergonadotropik hipogonadizmin sık görülen sebeplerindendir. Son yıllarda IVF/ICSI için sperm elde

etmek amacı ile yapılan yoğun testis biyopsileri sonrası hipogonadizm gelişebileceği gösterilmiştir[56]. Klinefelter's sendromlu erkekler yaşlanma ile birlikte hipogonadizm riski altındadırlar. Ayrıca bu hastalarda IVF/ICSI amaçlı yapılan yoğun testis biyopsileri de hipogonadizm riskini arttırmıştır.⁵⁷ Hipergonadotropik hipogonadizm yaşlı erektil disfonksiyonlu erkeklerde, ve prostat kanseri sebebi ile cerrahi ya da lutenize edici hormon (LHRH) tedavisi ile kastrasyon yapılan olgularda görülebilir.^{58,59} Klinikte bu durumlar infertil erkekler arasında önemli bir grubu oluşturmaz. Hipogonadizm osteoporozla ile birlikte görülebilir.⁶⁰ Hipergonadotropik hipogonadizmin laboratuvar tanısı düşük serum testosteron ve yüksek LH seviyeleri ile konulur. Ek olarak prolaktin ölçümü ise tavsiye edilir. Testosteron replasmanı sadece, testosteron seviyesi devamlı normalden düşük seyreden erkelerde kullanılmalıdır (testosteron < 12 nmol/l= 300ng/dl). Klinik kullanım için oral, transdermal ve enjekte edilebilir testosteron preparatları mevcuttur.⁵² En iyi preparat serum testosteron düzeylerini fizyolojik düzeylere olabildiğince en yakın düzeyde sabit tutan preparattır.⁶⁰ Primer yada sekonder hipogonadizm olgularının testosteron replasmanı alması konusunda fikir birliği vardır.⁵²

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine, 2015-2019 yılları arasında, erkek faktörlü infertilite nedeniyle başvuran hastalardan, en az oniki aylık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememe öyküsü olan hastalar bir grup olarak değerlendirildi. Diğer grup ise herhangi bir sebepten polikliniğe başvuran spontan gebelik sağlayabilen fertil erkeklerden seçilmiştir. Her iki grubun demografik özellikleri, fizik muayeneleri ile kan, semen parametreleri değerlendirilmiştir.

3.1. Kullanılan Ekipmanlar

Mikrosantrifüj	Beckman
Elektrikli terazi	Mettler P1210 ve Mettler AJ100
pH metre	WTW Sentix 50
Spektrofotometre	UV-260 Shimadzu
3ml, 1ml Kuvars küvet	Hellma
Otomatik pipet	Gilson (p20,p200), Socorex (200-1000)
Derin dondurucu	Uğur, Arçelik
Manyetik karıştırıcı	Nm 110 Nüve
Su banyosu(Ben-mari)	Electro-mag
Gama sayacı	Berthold LB2111
Işık mikroskop	Pleuger XSZ 107
Etüv	Memmert
Santrifüj	Heraus sepatech
Makler sperm sayma kamerası	
Mekanik homojenizatör	Heidolph
Ultrasonik homojenizatör	VIRTIS-Virsonic 300
Ozmometre	Knauer
Buz makinesi	Forma scientific
Buzdolabı	Arçelik
İnkübatör	Shel Lab TC2323

3.2. Semen Numunesi Alınması ve İncelenmesi

Hastane bünyesinde bulunan numune odasında hastalar gelerek video eşliğinde masturbasyon yaparak numune vermektedirler. Numune vermeden önce hastalardan 3-7 günlük cinsel perhiz uygulamaları istenmektedir. Alınan semen numunesi 20 ile 60 dk arası etüvde 37°C’de likefaksiyon süresi tayini için bekletilmektedir. Likefiye olan semen makroskobik, mikroskobik ve morfoloji incelemesine alınır.

Makroskobik incelemede semen’in volümü, pH’ı, vitalitesi yönünden incelenmektedir. Semen volümü plastik ölçülü pipet ve 10 ml’lik enjektör ile yapılmaktadır. pH ölçümü tek kullanımlık ph çubukları ile gerçekleştirilmektedir. Mikroskopik incelemede semen sayısı, motilite (hareket), vitalite (canlılık) ve yuvarlak hücre bakımından değerlendirilmektedir.

Semen numunesinde sperm sayısını belirlerken uygun miktarda fizyolojik ile sulandırarak yapılmaktadır. Sayım yapmak için neubauer sayım kamerası kullanılmaktadır. En az iki kere sperm sayısı alınır ve aradaki farkın kabul edilebilir değerlerde olması gerekmektedir. Fark kabul edilebilir değerlerde değil ise üçünce kez sayım yapılır ve sayımların ortalaması kabul edilir.

Motilite tayini lam ve lamel yardımıyla yapılmaktadır. İleri hareket, yerinde hareket ve hareketsiz olarak 3 bölümde değerlendirilmektedir. Motilite tayininin en az iki defa tekrarlanması gerekmektedir. Vitalite eosin ile boyanan semen örneğinde bakılır. En az 200 hücrede değerlendirilir. Sayımın ayrı hazırlanmış preparatlarda 2 defa yapılması gerekmektedir. Değerlerin birbirine yakın olması gerekmektedir.

Morfoloji değerlendirmesi Kruger kriterlerine göre yapılmıştır. Lam üzerine yayılan semen numunesinin kuruması beklendikten sonra, Diff-quick boyama yöntemiyle kuruyan semen numunesi boyamaya alınır. Boyama işlemi bittikten sonra en az 200 hücrede sayım yapılır.

Yuvarlak hücre tayini yapılırken neubeuer sayım kamerasında ve en az iki kere yapılmıştır.

3.3. Kan Parametrelerinin İncelenmesi

Hastadan alınan kan örnekleri biyokimya laboratuvarına gönderilmiştir. Biyokimya laboratuvarında bulunan tam otomatik biyokimya analizör cihazlarında, laboratuvar çalışanları tarafından kan numuneleri incelenmiştir. Her kan parametresi

için o parametreye uygun kitler kullanılmıştır. ıkan sonuçlar biyokimya laboratuvarı tarafından polikliniğimize gönderilerek kayıt altına alınmıştır.

3.4. Demografik zelliklerin Belirlenmesi

Demografik zellikler polikliniğe gelen hastalar ile soru cevap şeklinde kayıt altına alınmıştır.

3.5. Üremeye Yardımcı Tedavi

Başvuran hastaların yaptırmış oldukları remeye yardımcı tedavi geçmişi, eğer hastanemizde işlem yapılmışsa hastanemiz kayıtlarından, dış merkezlerde işlem yapılmışsa hasta sorgusunda ve hastanın yanında getirdiği işlem ile ilgili belgelerden kayıt altına alınmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student's t-testi kullanıldı. Fertil ve İnfertil gruplarına ait niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ile Fisher's Exact testleri kullanıldı. Çalışmada yer alan hastaların sağ, sol testis ve semen volümleri, sperm konsantrasyonları, toplam sperm sayıları, total motilite (A+B+C), progresif motilite (A+B), hızlı progresyon (A), morfoloji (%), FSH (mIU/ml), LH (mIU/ml), prolaktin (ng/ml), testosteron (ng/ml) ve estradiol (pg/ml) değerleri ile hasta grupları açısından roc analizi uygulandı. Roc analizinde elde edilen veriler ile fertil ve infertil grupta yer alan hastalara ilişkin cut off, spesitive, sensitive, pozitif prediktiv ve negatif prediktiv değerleri saptandı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanıtıcı Özelliklere Ait Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $32,11 \pm 5,96$ olduğu saptandı. Fertil grubun yaş ortalaması $32,60 \pm 5,12$ iken infertil grubun yaş ortalaması $31,95 \pm 6,21$ yıl idi. Bağımsız kategorik değişkenlerin kontrol ve deney gruplarındaki dağılımının homojen olduğu görüldü ($p > 0,05$). Hasta gruplarının flask penis boyu cm ortalamalarının $6,19 \pm 1,96$ olduğu belirlendi. Fertil grupta yer alan hastaların flask penis boylarının, infertil grubunda yer alan hastaların penis boylarından daha yüksek olduğu istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Tablo 2).

Çalışma kapsamında yer alan hastaların % 85,6'sı ($n=357$) herhangi bir işte çalışmakta idi. Her iki grupta da çalışmayanların dağılımı homojenlik gösterdiği tespit edildi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen bireylerin % 82,3'ü ($n=343$) Adana'da ikamet etmekteydi. Fertil ve infertil gruptaki bireylerin yaşadıkları yer açısından dağılımları homojendi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Toplam popülasyonumuzun % 93,8 (391)'sinde ailede infertilite öyküsü tespit edilmedi. Fertil grupta yer alanların aile öyküsü oranlarının, infertil grupta yer alan hastaların ailede infertilite öyküsü oranlarından daha fazla olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Çalışma kapsamında yer alan bireylerin % 91,6'sının ($n=382$) bilinen herhangi bir hastalığı olmadığı gözlemlendi. Fertil ve infertil grubun bilinen hastalıklar açısından dağılımlarının homojenlik gösterdiği tespit edildi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Hastaların % 69,8'inde ($n=291$) operasyon öyküsü yoktu. İnfertil grupta yer alan hastaların varikoselektomi, orşiektomi, inguinal herni onarımı, orşiopeksi ve appendektomi operasyon öyküsü, fertil gruptan daha fazla olup istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Çalışma kapsamındaki başvuranların % 75,8'inin ($n=316$) genital muayeneleri normaldi. Fertil ve infertil grubun genital muayene dağılımlarının homojenlik gösterdiği saptandı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Tanıtıcı özelliklere ilişkin bulgular

Ölçümler		Fertil (n: 102)	İnfertil (n: 315)	Tüm hasta grubu (n: 417)	χ^2 / F	p
		n(%)	n(%)	n(%)		
Yaş (ort±ss)(min-maks)		32,60±5,12 (22-50)	31,95±6,21 (6-60)	32,11±5,96 (6-60)	F 0,902	0,343
Flaşk penis boyu cm (ort±ss)(min-maks)		5,61±1,63 (3-10)	6,38±2,03 (2-12)	6,19±1,96 (2-12)	F 12,102	0,001
Meslek	Çalışan	97(95,1)	260(82,5)	357(85,6)	χ^2	0,001
	Çalışmayan	5(4,9)	55(17,5)	60(14,4)	9,865	
Yaşadığı yer	Adana	81(79,4)	262(83,2)	343(82,3)	χ^2	0,235
	Adana dışı	21(20,6)	53(16,8)	74(17,7)	0,747	
Aile öyküsü	Yok	82(80,4)	309(98,1)	391(93,8)	χ^2	0,000
	İnfertilite	20(19,6)	6(1,9)	26(6,2)	41,304	
Bilinen hastalıklar	Yok	96(94,1)	286(90,8)	382(91,6)	χ^2 7,041	0,532
	Diabet	3(2,9)	7(2,2)	10(2,4)		
	Hipertansiyon	1(1,0)	9(2,9)	10(2,4)		
	Hepatit	1(1,0)	7(2,2)	8(1,9)		
	Hiperkolesterolemi	1(1,0)	0(0,0)	1(0,2)		
	Testis CA	0(0,0)	1(0,3)	1(0,2)		
	Diabet + hipertansiyon	0(0,0)	2(0,6)	2(0,5)		
	FMF + amiloidoz	0(0,0)	1(0,3)	1(0,2)		
	Ülseratif kolit	0(0,0)	2(0,6)	2(0,5)		
Operasyon öyküsü	Yok	88(86,3)	203(64,4)	291(69,8)	χ^2 30,838	0,001
	Varikoselektomi	3(2,9)	51(16,2)	54(12,9)		
	Orşiektomi	0(0,0)	9(2,9)	9(2,2)		
	İnguinal herni onarımı	3(2,9)	28(8,9)	31(7,4)		
	Orşiopeksi	0(0,0)	7(2,2)	7(1,7)		
	Appendektomi	7(6,9)	12(3,8)	19(4,6)		
	Diz protezi	1(1,0)	0(0,0)	1(0,2)		
	Tonsillektomi	0(0,0)	1(0,3)	1(0,2)		
	Tüp mide	0(0,0)	2(0,6)	2(0,5)		
	Appendektomi	0(0,0)	1(0,3)	1(0,2)		
	Kolesistektomi	0(0,0)	1(0,3)	1(0,2)		
Genital muayene	Normal	100(98,0)	216(68,6)	316(75,8)	χ^2 0,747	0,235
	Sol varikosel	2(2,0)	38(12,1)	40(9,6)		
	Anormal	0(0,0)	60(19,0)	60(14,4)		
	İnguinal herni	0(0,0)	1(0,3)	1(0,2)		

4.2. Fertil ve İnfertil Gruplarının Ölçümlerinden Elde Edilen Karşılaştırmalara İlişkin Analiz Bulguları

Fertil grubun sağ testis volüm ortalamalarının (18,04±2,64), infertil grupta yer alanların ortalamalarından (14,55±4,19) daha yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi (p<0,05) (Tablo 3).

Sol testis volüm ortalamaları incelendiğinde; fertil grubun ($18,53 \pm 2,86$), infertil grupta yer alan hastaların ortalamalarından ($13,44 \pm 4,19$) daha yüksek oldukları ve aralarında farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Fertil grubun semen volümleri ($2,61 \pm 1,37$), infertil gruptan daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Fertil grupta olanların sperm konsantrasyonu ($10^6/\text{ml}$) ($38,71 \pm 21,49$), infertil grupta yer alan oranlarından ($7,49 \pm 6,01$) yüksek aritmetik ortalama sahip oldukları ve aralarındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).

Toplam sperm sayısı açısından fertil grubun ($94,74 \pm 63,82$) infertil grupta yer alan hastaların ($15,39 \pm 15,13$) toplam sperm sayısından daha yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Total motilite (A+B+C) değerleri açısından bakıldığında fertil grubun ($69,22 \pm 10,4$), infertil grupta yer alanlardan ($46,89 \pm 25,93$) daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Progresif motilite (A+B) değerlerine bakıldığında fertil grupta yer alanların ortalamalarının ($64,75 \pm 13,24$), infertil grupta yer alan hastaların ($43,80 \pm 26,10$) ortalamalarından daha fazla olması istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Fertil grupta yer alanların hızlı progresyon (A) ($18,43 \pm 8,78$) ortalamaları, infertil grupta yer alan hastaların ortalamalarından ($9,91 \pm 7,58$) daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Morfoloji (%) bulguları incelendiğinde; fertil grupta yer alanların ortalamaları ($5,83 \pm 3,52$), infertil grupta yer alan hastaların ($1,73 \pm 1,73$) ortalamalarından daha yüksek idi ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Hastaların FSH değerlerinde fertil grupta yer alanların ortalamalarının ($4,84 \pm 2,37$), infertil grupta yer alan hastaların ortalamalarından daha düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 3).

LH değerlerinde fertil ve infertil grupları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Prolaktin değer ortalamaları, fertil grupta yer alanlarda ($6,53 \pm 3,13$), infertil grupta yer alan hastalara ($7,93 \pm 3,74$) göre düşük olup, istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Fertil grupta yer alanların testosteron değeri ortalaması (3,92±1,33), infertil grupta yer alan hastaların ortalamasına (3,14±1,21) göre yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 3).

Estradiol değerlerinde fertil ve infertil grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplararası ölçümlerin karşılaştırmasına ilişkin bulgular

Ölçümler	Fertil (n: 102)	İnfertil (n: 315)	Tüm hasta grubu (n: 417)	F	p
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)		
Sağ testis volüm (ml)	18,04±2,64 (15-25)	14,55±4,19 (0-20)	15,40±4,19 (0-25)	62,577	0,000
Sol testis volüm (ml)	18,53±2,86 (15-25)	13,44±5,43 (0-25)	14,69±5,39 (0-25)	81,933	0,000
Semen volümü	2,61±1,37 (0,5-10)	2,04±0,91 (0-10)	2,18±1,07 (0-10)	23,142	0,000
Sperm konsantrasyonu(10 ⁶ /ml)	38,71±21,49 (12-130)	7,49±6,01 (0-45)	15,13±17,86 (0-130)	536,994	0,000
Toplam sperm sayısı	94,74±63,82 (32-480)	15,39±15,13 (0-180)	34,80±48,25 (0-480)	416,444	0,000
Total motilite (A+B+C)	69,22±10,04 (10-90)	46,89±25,93 (0-80)	52,35±24,98 (0-90)	72,018	0,000
Progresif Motilite (A+B)	64,75±13,24 (10-95)	43,80±26,10 (0-90)	48,93±25,26 (0-95)	60,584	0,000
Hızlı progresyon (A)	18,43±8,78 (5-75)	9,91±7,58 (0-30)	12,0±8,69 (0-75)	89,760	0,000
Morfoloji (%)	5,83±3,52 (1-25)	1,73±1,73 (0-15)	2,74±2,89 (0-25)	245,123	0,000
FSH	4,84±2,37 (1,3-9,8)	8,40±9,32 (1,35-86,37)	7,13±7,78 (1,3-86,37)	14,319	0,000
LH	4,57±2,03 (1,08-9,66)	5,32±4,12 (1,41-43,46)	5,05±3,53 (1,08-43,46)	2,917	0,089
Prolaktin	6,53±3,13 (1,74-14,68)	7,93±3,74 (3,39-36,47)	7,43±3,59 (1,74-36,47)	10,298	0,001
Testosteron	3,92±1,33 (1,72-8,1)	3,14±1,21 (0,97-9,44)	3,41±1,31 (0,97-9,44)	25,310	0,000
Estradiol	28,03±13,51 (1-68)	28,39±14,21 (0-64)	28,26±13,94 (0-68)	0,045	0,833

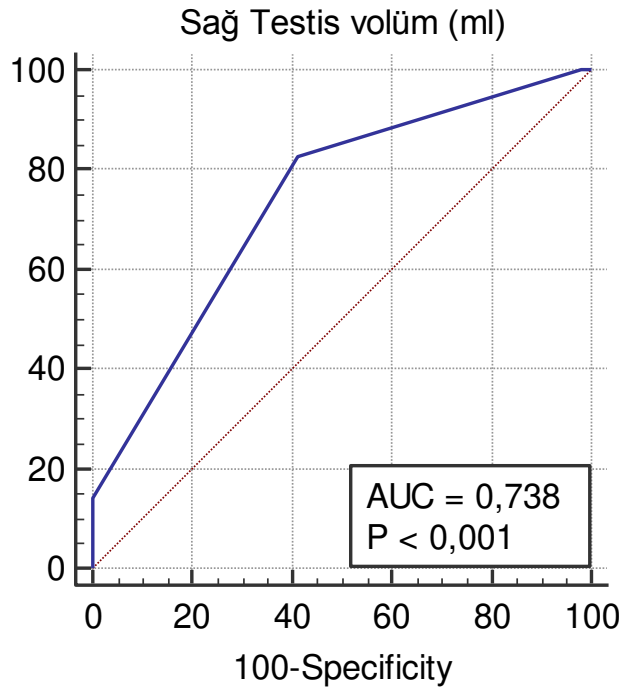
4.3. Fertil ve İnfertil Gruplara Uygulanan ROC Analizine İlişkin Bulgular

4.3.1. Fertil ve İnfertil Grupların Sağ ve Sol Testis Volümleri Açısından İncelenmesi

Sağ testis değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 6). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 73,8 olarak hesaplandı. Yani elde edilen cut off değeri % 73,8 oranında doğru cevap vermekte olduğu gözlemlendi. Elde edilen cut off değerine göre sağ testis volümü 15 ve altında ise % 82,54 sensitive ve % 58,82 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Sağ testis volümü açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI %)	Sensitive (95%-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	P
Sağ testis volümü	0,738	≤ 15	58,82 (48,6-68,5)	82,54 (77,9-86,6)	86,1 / 52,2	2,0 - 0,30	0,001



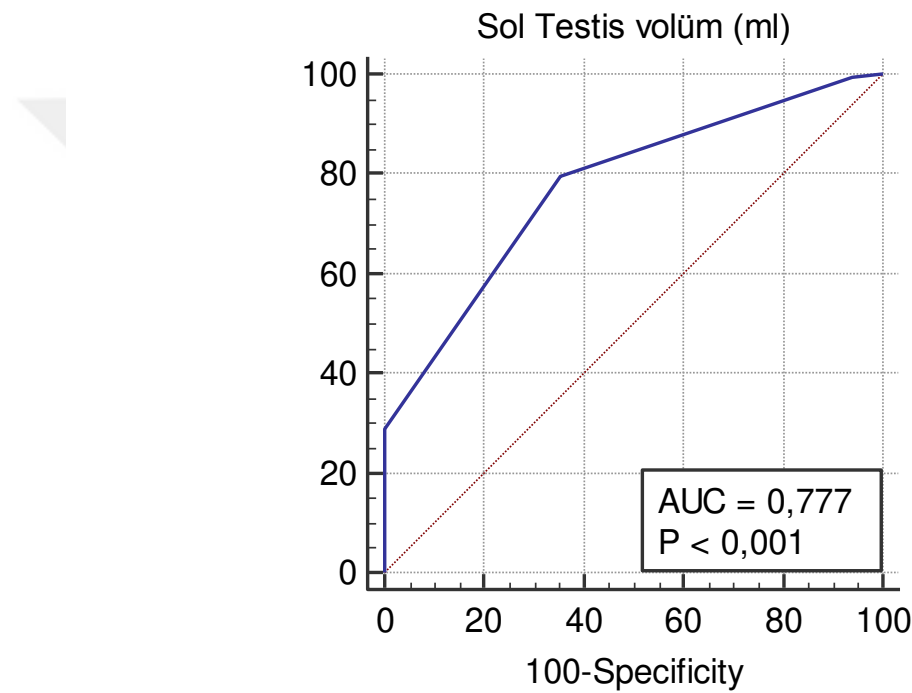
Şekil 6. Fertil ve infertil grupların sağ testis volüm açısından incelenmesi

Sol testis değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 7). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 77,7

olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre sol testis volümü 15 ve altında ise % 79,68 sensitive ve % 64,71 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Sol testis volümü açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI %)	Sensitive (95%-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	P
Sol testis volümü	0,777	≤ 15	64,71 (54,6-73,9)	79,68 (74,8-84,0)	87,5 / 50,8	2,26 - 0,31	0,001



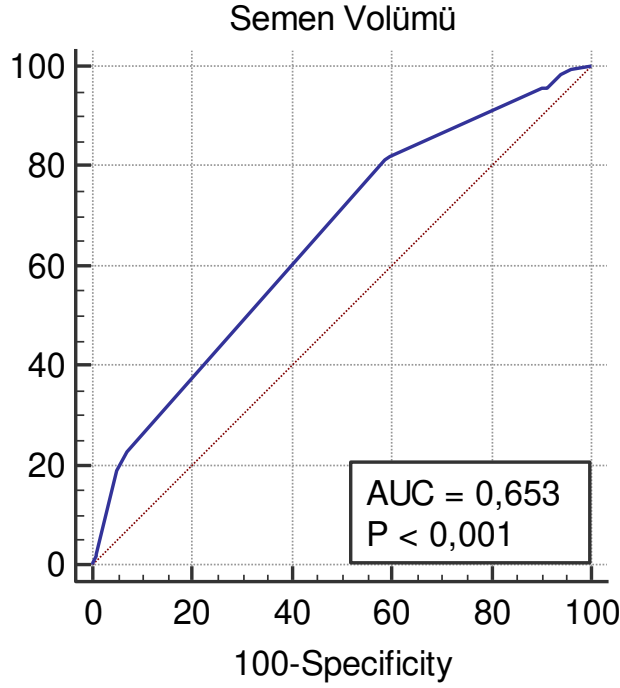
Şekil 7. Fertil ve infertil grupların sol testis volüm açısından incelenmesi

4.3.2. Fertil ve İnfertil Grupların Semen Volümleri Açısından İncelenmesi

Hastaların semen volümü değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 8). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 65,3 olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre semen volümü 2 ve altında ise % 81,27 sensitive ve % 41,18 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Semen volümü açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95 %-CI %)	Sensitive (95 %-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	p
Semen volümü	0,653	≤2	41,18 (31,5-51,4)	81,27 (76,5-85,4)	81,0 / 41,6	1,38-0,45	0,001

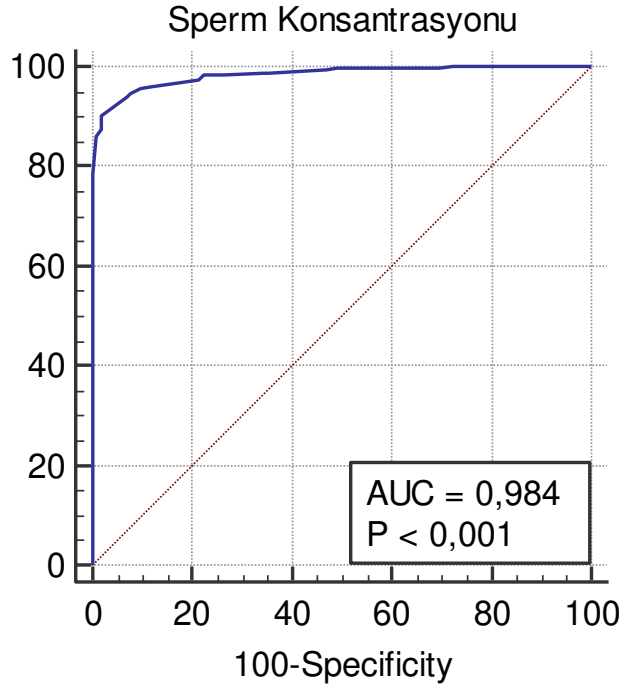
**Şekil 8. Fertil ve infertil grupların semen volümü açısından incelenmesi**

4.3.3. Fertil ve İnfertil Grupların Sperm Konsantrasyonu Değeri Açısından İncelenmesi

Sperm konsantrasyonu değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 9). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 98,4 olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre sperm konsantrasyonu değeri 14 ve altında ise % 90,16 sensitive ve % 98,04 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Sperm konsantrasyonu değeri açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95 %-CI %)	Sensitive (95 %-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	p
Sperm konsantrasyonu(10^6 /ml)	0,984	≤14	98,04 (93,1-99,8)	90,16 (86,3-93,2)	99,3 / 76,3	45,98- 0,10	0,001



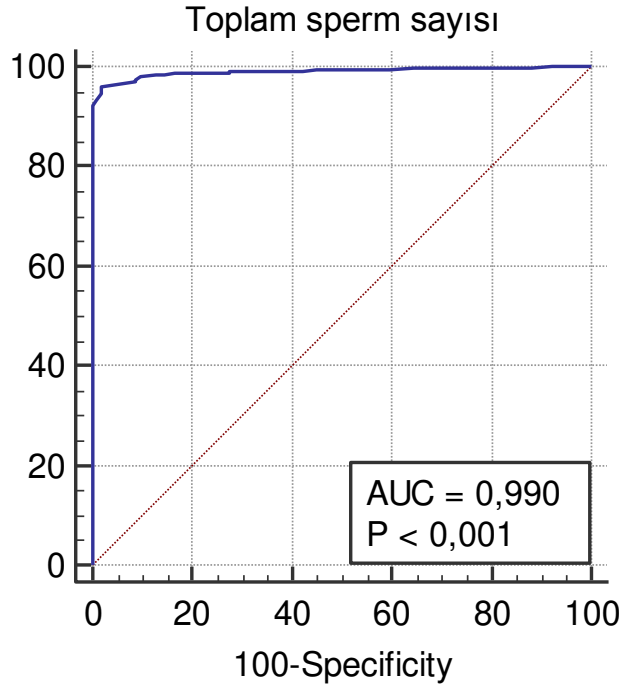
Şekil 9. Fertil ve infertil grupların sperm konsantrasyonu değeri açısından incelenmesi

4.3.4. Fertil ve İnfertil Grupların Toplam Sperm Sayısı Açısından İncelenmesi

Hastaların toplam sperm sayısı değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 10). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 99,0 olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre toplam sperm sayısı 36 ve altında ise % 96,19 sensitive ve % 98,04 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Toplam sperm sayısı açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI %)	Sensitive (95%-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	P
Toplam sperm sayısı	0,990	≤ 36	98,04 (93,1-99,8)	96,19 (93,4-98,0)	99,3 / 89,3	49,06- 0,039	0,001



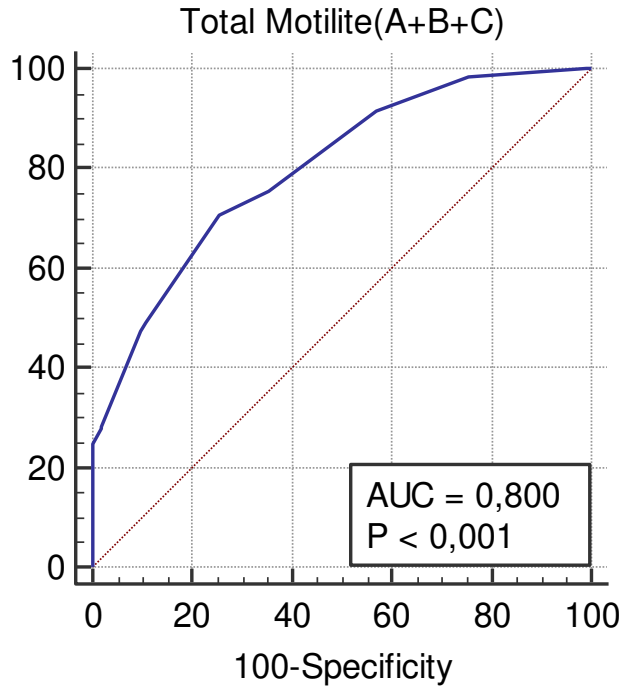
Şekil 10. Fertil ve infertil grupların toplam sperm sayısı açısından incelenmesi

4.3.5. Fertil ve İnfertil Grupların Total Motilite (A+B+C) Açısından İncelenmesi

Total motilite (A+B+C) değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 11). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 80,0 olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre total motilite (A+B+C) 60 ve altında ise % 70,79 sensitive ve % 74,51 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Total motilite (A+B+C) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI %)	Sensitive (95%-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	P
Total motilite (A+B+C)	0,800	≤ 60	74,51 (64,9-82,6)	70,79 (65,4-75,8)	89,6 / 45,2	2,78-0,39	0,001



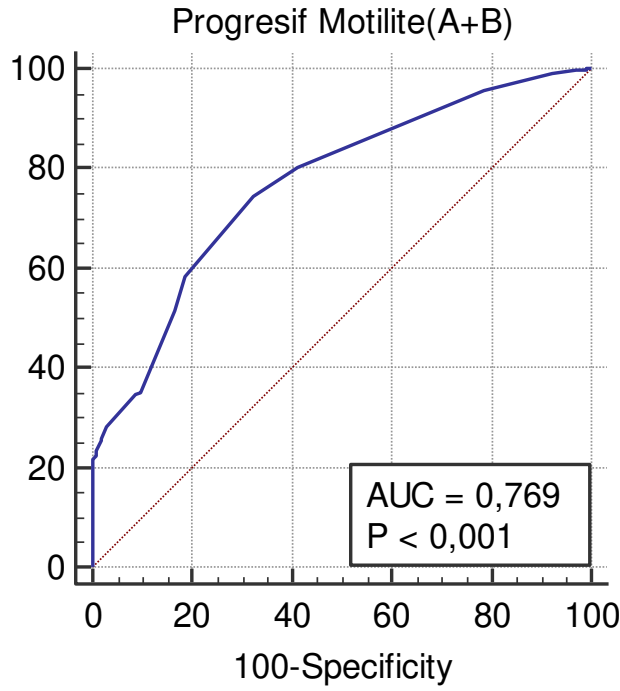
Şekil 11. Fertil ve infertil grupların total motilite (A+B+C) açısından incelenmesi

4.3.6. Fertil ve İnfertil Grupların Progresif Motilite (A+B) Sayısı Açısından İncelenmesi

Hastaların progresif motilite (A+B) değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 12). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 76,9 olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre progresif motilite (A+B) 60 ve altında ise % 74,60 sensitive ve % 67,65 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Progresif motilite (A+B) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI %)	Sensitive (95%-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	P
Progresif (A+B)	0,769	≤ 60	67,65 (57,7-76,6)	74,60 (69,4-79,3)	87,7 / 46,3	2,31-0,38	0,001



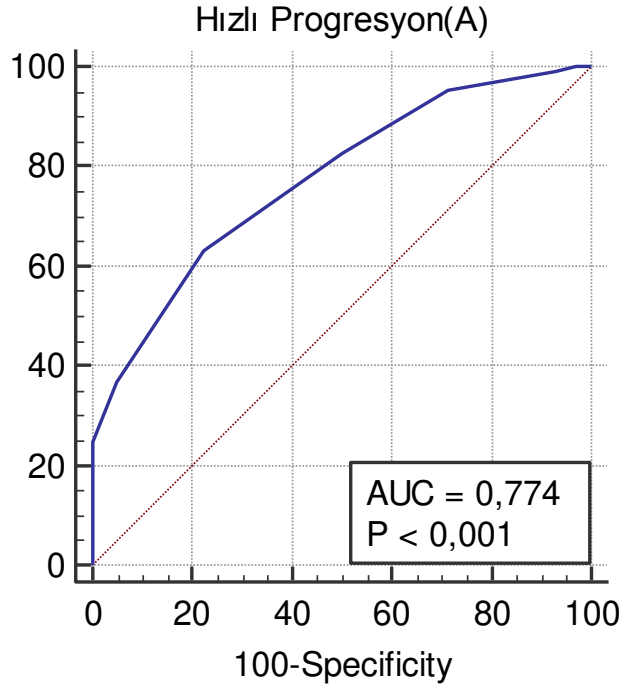
Şekil 12. Fertil ve infertil grupların progresif motilite (A+B) açısından incelenmesi

4.3.7. Fertil ve İnfertil Grupların Hızlı Progresyon (A) Açısından İncelenmesi

Hızlı progresyon (A) değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 13). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 77,4 olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre hızlı progresyon (A) 10 ve altında ise % 63,17 sensitive ve % 77,45 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hızlı progresyon (A) açısından fertil ve infertil gruplarının ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI %)	Sensitive (95%-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	P
Hızlı Progresyon (A)	0,774	≤ 10	77,45 (68,1-85,1)	63,17 (57,6-68,5)	89,6 / 40,5	2,80-0,48	0,001



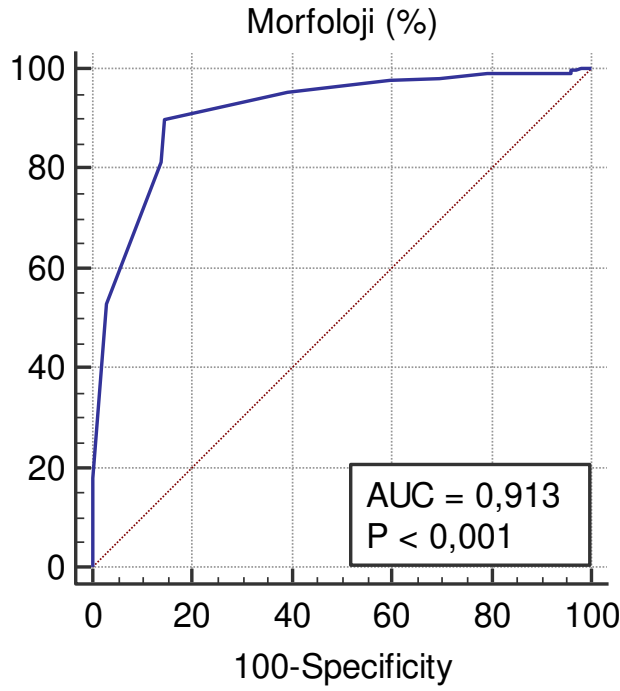
Şekil 13. Fertil ve infertil grupların hızlı progresyon (A) açısından incelenmesi

4.3.8. Fertil ve İnfertil Grupların Morfoloji (%) Açısından İncelenmesi

Hastaların morfoloji (%) değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 14). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 91,3 olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre morfoloji (%) 3 ve altında ise % 89,81 sensitive ve % 85,29 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Morfoloji (%) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95 %-CI %)	Sensitive (95 %-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	p
Morfoloji (%)	0,913	≤ 3	85,29 (76,9-91,5)	89,81 (85,9-92,9)	94,9 / 73,1	6,11-0,12	0,001



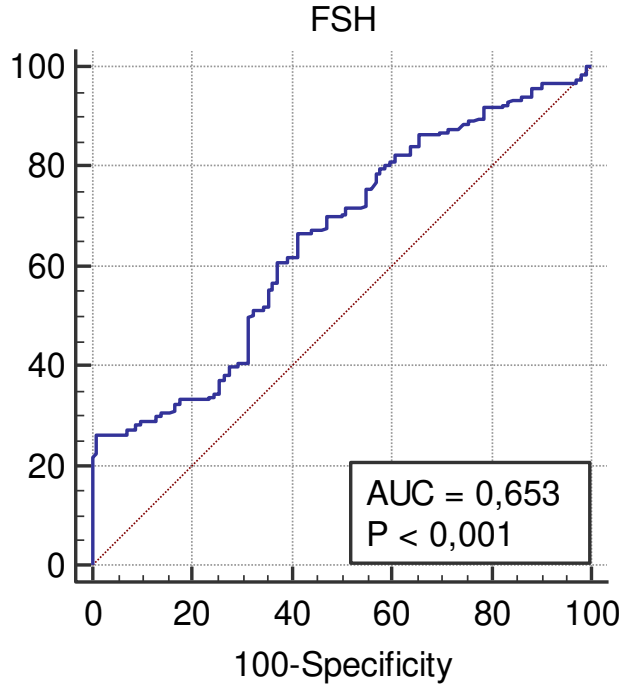
Şekil 14. Fertil ve infertil grupların morfoloji (%) açısından incelenmesi

4.3.9. Fertil ve İnfertil Grupların FSH (mIU/ml) Açısından İncelenmesi

FSH (mIU/ml) değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 15). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 65,3 olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre hızlı FSH (mIU/ml) 4,73 ve altında ise % 66,67 sensitive ve % 58,82 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. FSH (mIU/ml) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI %)	Sensitive (95%-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	p
FSH (mIU/ml)	0,653	$\leq 4,73$	58,82 (48,6-68,5)	66,67 (59,3-73,4)	74,4 / 49,6	1,62-0,57	0,001



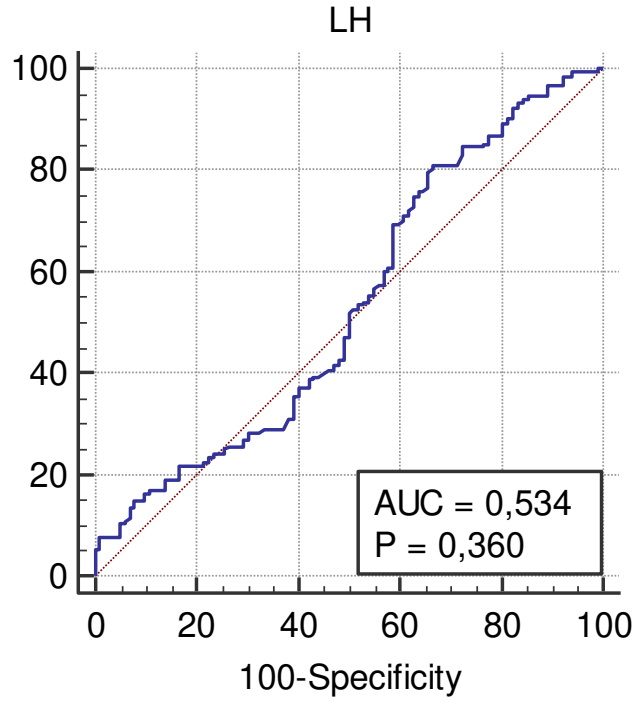
Şekil 15. Fertil ve infertil grupların FSH (mIU/ml) açısından incelenmesi

4.3.10. Fertil ve İnfertil Grupların LH (mIU/ml) Açısından İncelenmesi

Hastaların LH (mIU/ml) değeri için bir eşik değer (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 16). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 53,4 olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre hızlı LH (mIU/ml) 2,92 ve altında ise % 80,87 sensitive ve % 33,33 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. LH (mIU/ml) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI %)	Sensitive (95%-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	p
LH (mIU/ml)	0,534	$\leq 2,92$	33,33 (24,3-43,4)	80,87 (74,4-86,3)	68,5 / 49,3	1,21-0,57	0,001



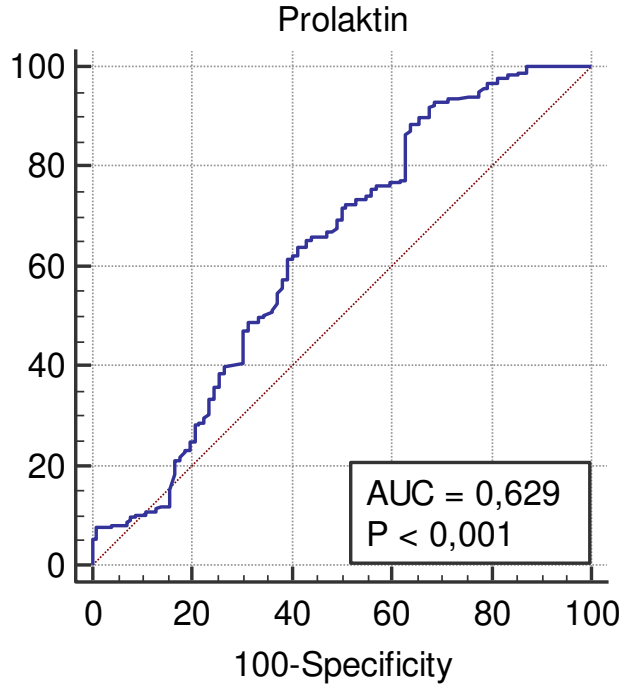
Şekil 16. Fertil ve infertil grupların LH (mIU/ml) açısından incelenmesi

4.3.11. Fertil ve İnfertil Grupların Prolaktin (ng/ml) Açısından İncelenmesi

Prolaktin (ng/ml) değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 17). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 62,9 olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre hızlı prolaktin (ng/ml) 4,7 üzerinde ise % 88,65 sensitive ve % 36,27 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Prolaktin (ng/ml) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI %)	Sensitive (95%-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	p
Prolaktin (ng/ml)	0,629	>4,7	36,27 (27,0-46,4)	88,65 (83,2-92,8)	71,6 / 63,8	1,39-0,31	0,001



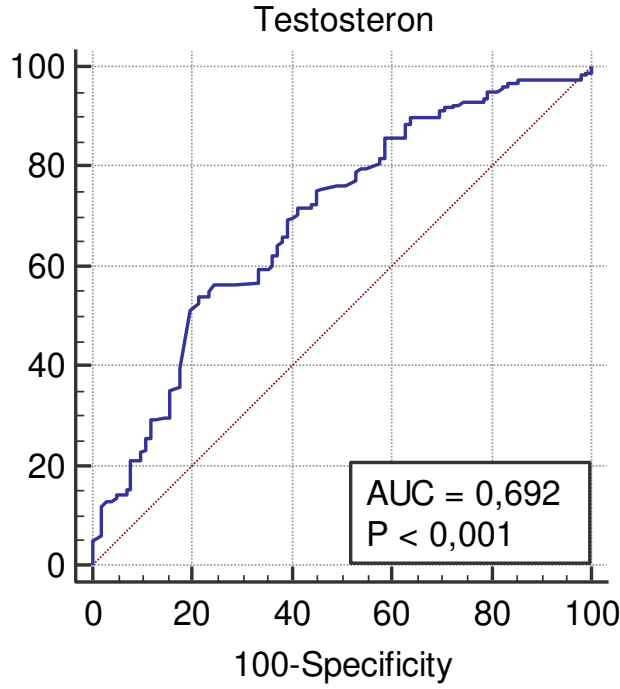
Şekil 17. Fertil ve infertil grupların Prolaktin (ng/ml) açısından incelenmesi

4.3.12. Fertil ve İnfertil Grupların Testosteron (ng/ml) Açısından İncelenmesi

Hastaların testosteron (ng/ml) değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 18). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 69,2 olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre testosteron (ng/ml) 2,91 altında ise % 54,05 sensitive ve % 78,43 spesitive ile kişinin infertil olduğu var sayılmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Testosteron (ng/ml) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI %)	Sensitive (95%-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	p
Testosteron (ng/ml)	0,692	$\leq 2,91$	78,43 (69,2-86,0)	54,05 (46,6-61,4)	82,0 / 48,5	2,51-0,59	0,001



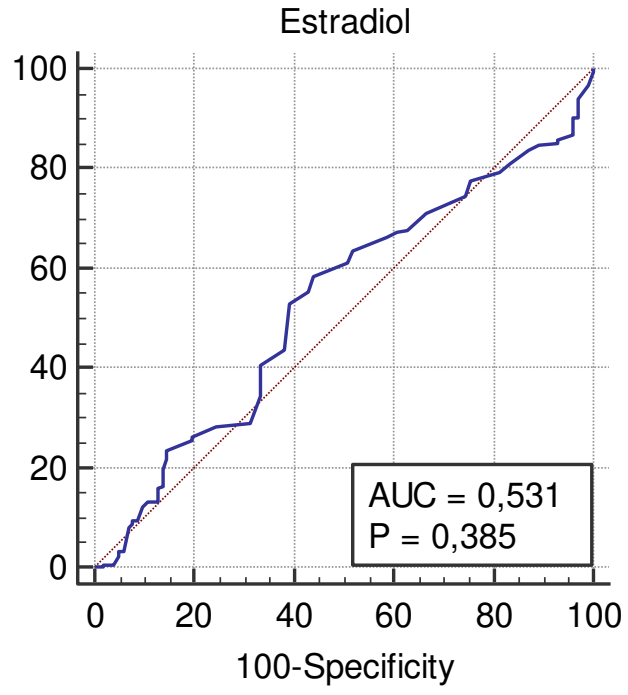
Şekil 18. Fertil ve infertil grupların testosteron (ng/ml) açısından incelenmesi

4.3.13. Fertil ve İnfertil Grupların Estradiol (pg/ml) Açısından İncelenmesi

Hastaların estradiol (pg/ml) değeri için bir eşik değeri (cut off) oluşturabilmek için roc analizi ve roc eğrisi oluşturuldu (Şekil 19). ROC analizi sonucunda roc eğrisi altında kalan alan % 53,1 olarak hesaplandı. Elde edilen cut off değerine göre estradiol (ng/ml) 26 üzerinde ise % 58,47 sensitive ve % 55,88 spesitive ile kişinin infertil olabileceği var sayılmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Estradiol (pg/ml) açısından fertil ve infertil grupların ROC analizine ait bulguları

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI %)	Sensitive (95%-CI %)	PPV / NPV	+LR / - LR	p
Estradiol (pg/ml)	0,531	>26	55,88 (45,7-65,7)	58,47 (51,0-65,7)	70,4 / 42,9	1,33 - 0,74	0,385



Şekil 19. Fertil ve infertil grupların estradiol (pg/ml) açısından incelenmesi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda fertil ve infertil grupların kan, semen parametreleri açısından farklılıklarını değerlendireceğiz.

İnfertilite etyolojisinde inmemiş testisin önemli rolü mevcuttur. İnmemiş testis öyküsü olanlarda düşük sperm sayısı, sperm kalitesi, bozulmuş spermatogenez nedeniyle subinfertilite/infertilite ile sonuçlanmaktadır.⁶¹ Bizim çalışmamızda da inmemiş testis öyküsü olan hasta grubunda infertilite daha yüksek oranda görülmektedir ($p<0,05$) (Tablo 2).

Obstruktif tip olmayan azospermide fizik muayenede öncelikle testis volümlerine bakılmalıdır. Kesin olmamakla birlikte her bir testis için 15-18 ml testis volümü fertilitate lehinedir.⁶² Çalışmamızda da sonuçların literatürle uyumlu olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4, 5).

DSÖ 2010 verilerine göre fertil bireylerin semen volümünün 1.5 ml' den yüksek olması gerekmektedir.^{63,64} Çalışmamızda semen volümünün 2 ml'den yüksek olması fertilitate ile uyumlu iken daha yüksek volümlü çalışmalarda cut-off değerinin daha düşük olması beklenmektedir ($p<0,05$) (Tablo 6).

Sperm konsantrasyonunun 15 milyon/ml' den yüksek olması DSÖ 2010 verilerine göre fertilitate lehine değerlendirilmektedir.^{64,65} Çalışmamızda belirlenen cut-off değerinin literatürle benzer olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 7).

DSÖ 2010 verilerine göre, toplam sperm sayısı için 39 milyon/ejekülat olarak belirlenmiştir.^{64,66} Yine çalışmamızda literatürü destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 8).

Çalışmamızda iki grup arasında sperm morfoloji yüzdelerini kıyasladığımızda yine literatürle uyumlu olduğu görülmektedir (Tablo 12).^{64,67}

Çalışmamızda total motilite, progresif motilite açısından her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcut olup ($p<0,05$), belirlediğimiz cut-off değer literatür verilerinden yüksek bulunmuştur (Tablo 9).⁶⁴ Semen örneği sayısının artması halinde literatüre benzer sonuçlar alınabileceği öngörülmektedir.

Genellikle FSH düzeyleri, spermatogonia sayısı ile koreledir. Bu hücrelerin olmadığı ya da belirgin olarak azaldığı durumlarda, FSH düzeyleri genellikle

yükselir.^{68,69} Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak infertil grubun daha yüksek FSH düzeyleri ile ilişkili olduğu izlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 13).

LH düzeyi tek başına değerlendirildiğinde anlamlı sonuçlar elde edilememektedir. Hipogonadotropik hipogonadizmde total testosteron, FSH ve LH düşükken, hipergonadotropik hipogonadizmde testosteron düşük, FSH ve LH normal ve yüksek seyredebilir.⁶⁹ Çalışmamızda belirlenen cut-off değerinin altındaki LH düzeylerinin infertilite ile ilişkili olması hipogonadotropik hipogonadizmli hastalardan kaynaklı olduğunu düşündürmektedir ($p<0,05$) (Tablo 14).

Total testosteron düzeyi, infertilite etyolojisinden tedavisine kadar bütün süreç boyunca ürologların yol göstericisi olan en önemli parametrelerden biridir. Testosteron düzeyi FSH ve LH ile birlikte değerlendirilerek sınıflama yapılmakta ve ayırıcı tanıyı oluşturmada önemli bir nokta olarak görülmektedir.⁷⁰ Çalışmamızda infertil grup, anlamlı olarak düşük testosteron düzeyiyle ilişkilidir ($p<0,05$) (Tablo 16).

Çalışmamızda infertil grubun fertil gruba göre yüksek prolaktin düzeyleri ile ilişkili olduğu bu durumun da literatür verileriyle uyduğu izlenmiştir ($p<0,05$, Tablo 15, 17).⁵²

6. SONUÇ

İnfertilite nedeniyle başvuran hastaların anamnez ve fizik muayene incelemesinden sonra, semen analizi değerlendirmesi yapılması rutindir. Semen analizi değerlendirmesinde kullanılan parametrelerin zaman geçtikçe güncellenme ihtiyacı doğmuştur. 2010 yılında DSÖ tarafından güncelleme yapılmış olup kliniğimizde de hasta takibinde bu veriler kullanılmaktadır.

Bizim çalışmamızda infertilite, inmemiş testis öyküsü olan hastalarda istatistiksel olarak daha fazla izlenmiştir.

Semen volümü, sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, sperm morfolojisi gibi parametrelerin DSÖ 2010 verileriyle uyumlu olduğu izlendi.

İnfertil grupta fertil gruba göre, FSH düzeyleri daha yüksek, LH düzeyleri daha düşük, total testosteron düzeyleri daha düşük ve prolaktin düzeyleri daha yüksek izlenmiştir.

Çalışmamızın sonunda, kan ve semen parametrelerinin referans aralıklarının literatürle uyumlu olduğu bizim hasta popülasyonumuzda DSÖ 2010 verilerinin güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Cloonan YK, Holt VL, Goldberg J. Male Factor Infertility: A twin study. *Perinatal Epidemiology*, 2007; 21(3):229-234.
2. Taşçı E, Boysol N, Kavlak O, Yücesoy F. İnfertil Kadınlarda Evlilik Uyumu. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 2008; 5(2):105-10.
3. Demirci H. *İnfertilitenin çiftler üzerindeki psikososyal ve psikoseksüel etkileri*. Nezihe Kızılkaya Beji (Ed). *İnfertilite Sorunu, Yardımcı Üreme Teknikleri ve Hemşirelik Yaklaşımı*. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Yayını, Emek Matbaacılık, İstanbul, 2001:103-117.
4. Hızlı F. Likopen ve Erkek İnfertilitesi. *Erkek Üreme Sağlığı*, 2015; 125-127.
5. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and Infertility in the United States: incidence Tra lai em niem vui khi duoc gan ben em, tra lai em loi yeu thuong em dem, tra lai em niem tin thang nam qua ta dap xay. Gio day chi la nhung ky niem buon... <http://nhattruongquang.0catch.com>.
6. Macleod J. Human semen. *Fertil Steril*, 1956; 7(4): 368-86.
7. Delilbası L. In Vitro Fertilizasyon (IVF) Laboratuvar Yöntemleri. Günes Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, Ankara, 2008:1-31.
8. Güz H, Özkan A, Sarısoy G, Yanık F, Yanık A. Psychiatric Symptoms in Turkish Infertile Women. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*; 2003; 24:267-271.
9. Ak G. İnfertil Çiftlere Başa Çıkma Önerileri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 2002; 11(7):260-260.
10. Pedro J, Canavarro MC, Boivin J, Gameiro S. Positive Experinces of Patient-Centred Care are Associated with Intentions to Comply With Fertility Treatmen: Finding from the Validation of the Portuguese Version of the PCQ-Infertility Tool. *Human Reproduction*, 2013; 28(9):2462-2472.
11. Karaca A, Ünsal G. İnfertilitenin Kadın Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri ve Psikiyatri Hemşiresinin Rolü. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 2012; 3(2):80-85.
12. Çayan S, Ayyıldız A. *Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları* (Birinci Baskı). Türk Androloji Derneği Süreli Yayını, Ankara, 2010:1-50.
13. Alp T, Vatandaşlar F. Anatomi In Tellaloğlu S, Kadioğlu A (eds): *Erkek seksüel disfonksiyonu*. Nobel Kitabevi, İstanbul, 2000:31-38.
14. Brooks JD. *Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia*. In Walsh PC, Retik BA, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, WB Saunders, Philadelphia, 1998:89-130.

15. **Sancak B, Cumhuri M.** *Fonksiyonel Anatomi* (İkinci Baskı). ODTÜ Yayıncılık, Ankara, **1999**:317-328.
16. **Ozan H.** *Erkek genital sistemi anatomisi*. Ozan Anatomi (2. Baskı). Klinisyen Tıp Kitapevleri, Ankara, **2005**:305-312.
17. **Junqueira LC, Carneiro J.** *Temel Histoloji*, (Onbirinci Baskı. Çev. S. Solakoğlu, Y. Aytekin), Nobel kitabevi; İstanbul, **2006**:431-446.
18. <https://anatomytopics.wordpress.com/2009/01/04/the-anatomy-histology-and-development-of-the-testis-epididymis-and-ductus-deferens/>.
19. **Hall JE.** *Guyton Tıbbi Fizyoloji*, Çev.: Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z., 10. baskı. İstanbul, Nobel. **2001**.
20. **Ross MH.** *Histology a text and atlas with cell and molecular biology*. 6 Baskı. LWW, **2010**:974.
21. **Krstic RV.** *Human Microscopic Anatomy: An Atlas for Students of Medicine and Biology*. Baskı. Springer, **2010**:616.
22. **Özgül Abuç Ö.** Nanopartiküllerin Fare Testis Dokusunda Endoplazmik Retikulum Stresi Üzerine Olan Etkileri. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, **2015**.
23. **Aşçı R, Çayan S, Erdemir F, Orhan İ, Yaman Ö, Usta MF, et al.** Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi (Birinci Baskı). Androloji Derneği, İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul, **2013**:21-323.
24. **Berman DM, Rodriguez R, Veltri RW.** *Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate*, Campbell-Walsh Urology, Tenth Edition, Wein, A.J., Elsevier Saunders, Philadelphia, **2012**:2533-2569.
25. **Theophilou G, Lima KM, Briggs M.** A biospectroscopic analysis of human prostate tissue obtained from different time periods points to a trans-generational alteration in spectral phenotype, *Scientific Reports*, **2015**; 5:134-65.
26. **McNeal JE.** The zonal anatomy of the prostate, *Prostate*, **1981**; 2(1):35-49.
27. **Benjamin I.** Chung, Graham Sommer, James D. Brooks, *Anatomy of Male Genital System*, Campbell-Walsh Urology, 10th Edition **2010**:33-34.
28. **Gonzales GF.** Function of seminal vesicles and their role on male fertility. *Asian J Androl.* **2001**; 3:251-258.

29. **Eşrefoğlu M.** *Genel ve Özel Histoloji*, 1. Baskı. Pelikan yayıncılık, Malatya, **2004**:305-315.
30. **Noyan A.** *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji* (Birinci Baskı). Meteksan Yayınları, Ankara, **1993**:1106-1158.
31. **Rossato M, Balercia G, Lucarelli G, Foresta C, Mantero F.** Role of seminal osmolarity in the regulation of human sperm motility. *International Journal of Andrology*, **2002**; 25(4):230-235.
32. **Rozanski TA, Bloom DA.** The undescended testis. Theory and management. *Urol Clin North Am* **1995**; 22(1):107-8.
33. **Ross MH, Pawlina W.** Histology: a Text and Atlas(6th edt), Lippincott Williams-Wilkins, Philedelphia, **2014**:784-815.
34. **Neto FT, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M.** Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Semin Cell Dev Biol.* **2016**; 1084(16):30104-5.
35. **Tekeli AG.** Anormal Semen Parametreleri Olan Erkeklerde Semen Analizi ve Semende Mast Hücreleri ile Lökositin Sperm Hareketliliği ve Morfolojisi Üzerine Etkileri. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak, **2011**.
36. **Hall JE, Guyton A.** *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji* (12. Baskı. Çev. İ. Alican, Z. Solakoğlu & B. Ç. Yeğen). Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, **2013**: 973-986.
37. **Kuyucu F.** Oligoastenospermik İnfertil Hastalarda Varikozel Saptanan ve Varikozel Saptanmayan Grupların Mitokondrial DNA Delesyonlarının Araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Elazığ, **2006**:21.
38. **Iwamoto T, Nozawa S, Yoshiike M, Hoshino T, Baba K, Matsushita T, et al.** Semen quality of 324 fertile Japanese men. *Hum Reprod*, **2006**; 21:760-5.
39. **Günalp S, Aktan E, Yücel A.** WHO Laboratuvar El Kitabı: İnsan Semeni ve Sperm Servikal Mukus Etkileşimi Değerlendirilmesi. Tıp Teknik Yayınevi, Ankara, **2002**:60-61.
40. **Makler A.** The improved ten-micrometer chamber for rapid sperm count and motility evaluation. *Fertility and Sterility*, **1980**; 33(3):337-338.
41. **Kayıkçı MA, Çam HK, Akman Y, Erol A.** Erkek İnfertilitesini Değerlendirmede Semen Analizinin Özellikleri ve Rolü. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Düzce, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, **2002**; 4(3):35-38.
42. **Wagenknecht LV, Lotzin CF, Sommer HJ, Schirren C.** Vas deferens aplasia: clinical and anatomical features of 90 cases. *Andrologia*, **1983**; 15(1):605-613.

43. **Overstreet JW, Brasil C.** *Semen analysis*. In Lipshultz L.I., Howards S.S. (Ed.) *Infertility in the male* (Third Edition). Mosby Year Book, Missouri, USA, **1997**:487-493.
44. **Dunphy BC, Kay R, Barrat CLR.** Quality during the conventional analysis of semen, an assential exercises, *Journal of Andrology*, **1998**; 10:378-85.
45. **Rogers B, Bentwood BJ, Campen H, Helmbrecht G, Soderdahl D, Hale RW.** Sperm morphology assessment as an indicator of human fertilizing capacity. *Journal of Andrology*, **1983**; 4(2):119-125.
46. WHO Laboratory Manuel for the Examination on Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. Fourth edition. Cambridge: Cambridge University Press; **1999**:33-4.
47. **Enginsu ME, Günalp S, Orhon E.** *Sperm Morfoloji Atlası*; Türkiye İnfertilite Vakfı Yayınları; 13. baskı, **1995**:17-29.
48. **Can C, Turgut M.** *İnfertilite açısından erkeğin genel olarak değerlendirilmesi*, ed. Hassa H. nfertil Olgulara Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuar Uygulamaları, birinci baskı. Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi Basımevi, **2003**:141-145.
49. **Vicdan K, Isık AZ.** *In Vitro Fertilizasyon ve Mikromanipülasyon Uygulamalarında Laboratuar*. Birinci baskı. Ankara: Çağdas Medikal Kitabevi; **1999**:82-99.
50. **Speroff L, Glass RH, Kase NK.** *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, çev. ed. Erk A. Besinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; **1996**:884-885.
51. **Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN.** Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol*. **2001**; 165:837-41.
52. **Nieschlag E, Behre HM.** *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd edn. Berlin: Springer-Verlag, **1998**.
53. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, **2000**.
54. **Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ.** Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab*, **1988**; 66:1144-1151.
55. **Schopohl J, Mehlretter G, von Zumbusch R, Eversmann T, von Werder K.** Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril*, **1991**; 56:1143-1150.

56. **Manning M, Junemann KP, Alken P.** Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet*, **1998**; 352:37.
57. **Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, Van Steirteghem A.** Testicular sperm recovery in nine 47, XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod*, **1996**; 11:1644-1649.
58. **Gray A, Jackson DN, McKinlay JB.** The relation between dominance, anger, and hormones in normally aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med*, **1991**; 53:375-385.
59. **Daniell HW.** Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol*, **1997**; 157:439-444.
60. World Health Organization (Nieschlag E, Wang C, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Wu F, Einer-Jensen N, Waites G.) Guidelines for the use of androgens. Geneva, WHO:1992, **2004**:35
61. **Leissner J, Filipas D, Wolf HK, Fisch M.** The undescended testis: considerations and impact on fertility. *BJU International*, **1999**; 83:885-892.
62. **Meschede D, Behre HM, Nieschlag E.** Endocrine and spermatological characteristics of 135 patients with bilateral megalotestis. *Andrologia*, **1995**; 27(4):207-12.
63. **Haugen TB, Egeland T, Magnus O.** Semen parameters in Norwegian fertile men. *J Androl*, **2006**; 27:66-71.
64. **Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al.** World health organization reference values for human semen characteristics. *Human Reproductive Update*, **2010**; 16(3):231-245.
65. **Menkveld R, Wong WY, Lombard CJ, Wetzels AM, Thomas CM, Merkus HM, et al.** Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Hum Reprod*, **2001**; 16:1165-1171.
66. **Castilla JA, Alvarez C, Aguilar J, González-Varea C, Gonzalvo MC, Martínez L.** Influence of analytical and biological variation on the clinical interpretation of seminal parameters. *Hum Reprod*, **2006**; 21:847-51.
67. **Coetzee K, Kruger TF, Lombard CJ.** Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reprod Update*, **1998**; 4:73-82.
68. **Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser DM.** Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril*, **1995**; 63:631-636.

69. **Martin-du Pan RC, Bischof P.** Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod*, **1995**; 10:1940-1945.
70. **Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ.** Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab*, **1988**; 66:1144-1151.



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Bahattin KIZILGÖK
Doğum Tarihi ve Yeri : 30.08.1989 KIRIKKALE
Medeni Durumu : Evli
Adres : 100. Yıl mahallesi 85010 sokak Apt No:24 B blok
Kat 5 Daire: 9 Çukurova/Adana
Telefon : 0 (506) 029 94 89
Faks : -
E- posta : bahattinkizilgok@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi (2006-2013)
Görev Yerleri : 2013-2014 İmamoğlu Devlet Hastanesi
İmamoğlu/Adana
2014-2019 Çukurova Üniversitesi Üroloji ABD
Alınan burslar : -
Yabancı Dil : İngilizce
Dernek Üyelikleri : Ürolojik Cerrahi Derneği (ÜCD)
Avrupa Üroloji Derneği (EAU)
Diğer Hususlar : -

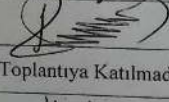
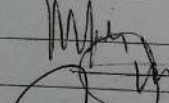
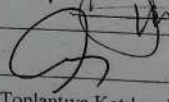
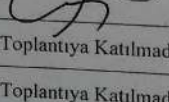
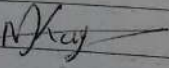
9. EKLER

9.1. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
57	7 Ekim 2016

KARAR NO 39- Üroloji Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Şaban Doran yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Bahattin Kızılgök tarafından yürütülmesi öngörülen, "Polikliniğimize Başvuran Erişkin Erkeklerde Klinik ve Laboratuvar İncelemelerle Fertilite Oranının Saptanması" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22