

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**NORMOZOOSPERMİ PARAMETRELERİNİN  
1999 ve 2010 WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION)  
KRİTERLERİNE GÖRE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Nihal CANBULAT**

Danışman

Prof. Dr. Aydan ÖZGÖRGÜLÜ

**Konya-2021**

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**NORMOZOOSPERMİ PARAMETRELERİNİN  
1999 ve 2010 WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION)  
KRİTERLERİNE GÖRE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Nihal CANBULAT**

Danışman

Prof. Dr. Aydan ÖZGÖRGÜLÜ

**Konya-2021**

## TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **Nihal CANBULAT**'ın “**Normozoospermi Parametrelerinin 1999 ve 2010 WHO (World Health Organization) Kriterlerine Göre Retrospektif Değerlendirmesi** ” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA/19.01.2021

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Aydan ÖZGÖRGÜLÜ N.E.Ü/ Meram Tıp Fakültesi/Histoloji ve Embriyoloji ABD	imza
Üye	Prof. Dr. Selçuk DUMAN N.E.Ü/ Meram Tıp Fakültesi/Histoloji ve Embriyoloji ABD	imza
Üye	Doktor Öğretim Üyesi Mehmet Enes SÖZEN ALKÜ Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD	imza

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim

Kurulunun .../.../20.. tarih ve .../..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

İmza

## **BEYANAT**

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

19.01.2021

Nihal CANBULAT

## BENZERLİK RAPORU

**Tezin Tam Adı:** Normozoospermi Parametrelerinin 1999 ve 2010 WHO (World Health Organization) Kriterlerine Göre Retrospektif Değerlendirilmesi  
**Öğrencinin Adı Soyadı:** Nihal CANBULAT  
**Dosyanın Toplam Sayfa Sayısı:** 71

### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>11</b>	% <b>10</b>	% <b>1</b>	% <b>3</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	% <b>3</b>
<b>2</b>	<b>docplayer.biz.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>3</b>	<b>saglikbilimleri.biruni.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>acikerisim.aku.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>acikerisim.baskent.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>acikerisim.deu.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>Submitted to Selçuk Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>file.uroturk.org.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>

Danışman Öğretim Üyesi Adı Soyadı: Prof. Dr. Aydan ÖZGÖRGÜLÜ  
İmza :

## **ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR**

Tüm yüksek lisans eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. S.Serpil Kalkan'a, danışman hocam Prof. Dr. Aydan Özgörgülü'ye, çalışmama büyük katkı sağlayan hocam Prof. Dr. Selçuk Duman'a, Öğretim Üyesi hocalarım Prof. Dr.T.Murad Aktan, Doç. Dr. Gökhan Cüce ve Öğretim Görevlisi Burcu Gültekin'e; yine yüksek lisans eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Öğrenim ve çalışma hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen kıymetlim annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Nihal CANBULAT



# İÇİNDEKİLER

Tez Kapağı ve İç Kapak.....	i
Tez Onay Sayfası .....	ii
Beyanat.....	iii
Benzerlik Raporu .....	iv
Önsöz ve Teşekkür.....	v
Kısaltmalar ve Simgeler.....	ix
Resimler Listesi.....	x
Tablolar Listesi.....	xi
Grafikler Listesi .....	xii
<b>ÖZET</b> .....	xiii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiv
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2.1. Erkek Üreme Sistemi .....	2
2.1.1. Testis Embriyolojisi .....	2
2.1.2. Testis Anatomisi ve Histolojisi .....	4
2.1.3. Testisi Saran Yapılar .....	4
2.1.4. Seminifer Tübüller .....	6
2.1.5. Sertoli Hücreleri: .....	7
2.1.6. Leydig Hücreleri: .....	8
2.1.7. Spermatogenik Hücreler: .....	9
2.1.8. Akrozom Yapısı ve Gelişimi.....	11
2.1.8.1. Golgi evresi: .....	12
2.1.8.2. Kep evresi: .....	12
2.1.8.3. Akrozomal evre:.....	12
2.1.8.4. Matürasyon (olgunlaşma) evresi: .....	13
2.1.8.5. Flagellum (kamçı) gelişimi: .....	14
2.1.8.6. Nükleer yoğunlaşma: .....	14
2.2. Boşaltıcı Kanallar.....	15
2.2.1. Tubuli Rekti .....	15
2.2.2. Rete Testis.....	15
2.2.3. Duktuli Efferentes .....	15

2.2.4. Duktus Epididimis.....	16
2.2.5. Duktus Deferens.....	16
2.2.6. Ampulla Duktus Deferens.....	16
2.2.7. Duktus Ejakulatoryus .....	16
2.3. Aksesuar Bezler .....	16
2.3.1. Seminal veziküller.....	16
2.3.2. Prostat.....	17
2.3.3. Bulboüretal bezler (Cowper Bezi) .....	17
2.4. Semen ve Semen Analizi .....	17
2.4.1. Makroskobik Analiz.....	19
2.4.1.1. Renk ve Koku: .....	19
2.4.1.2. Likefaksiyon:.....	19
2.4.1.3. Hacim: .....	19
2.4.1.4. Viskosite: .....	19
2.4.1.5. pH:.....	20
2.4.2. Mikroskobik Analiz .....	20
2.4.2.1. Sperm Konsantrasyonu: .....	20
2.4.2.2. Motilite Tayini .....	21
2.4.2.3. Vitalite.....	21
2.5. WHO'nun Semen Parametrelerine Bakış.....	22
2.6. Sperm Kalitesini Etkileyen Faktörler.....	24
2.6.1. Çevresel Faktörler: .....	24
2.6.2. Sigara, Alkol Kullanımı ve Sperm Kalitesi.....	25
2.6.3. Östrojen ve Benzeri Kimyasallar ve Sperm Kalitesi.....	26
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>27</b>
3.1. Numunelerin Hazırlanması .....	27
3.2. Değerlendirilen Sperm Parametrelerinin Rutin Prosedürü .....	28
3.2.1. Motilite:.....	28
3.2.2. Vitalite:.....	28
3.2.3. Hacim: .....	28
3.2.4. Konsantrasyon:.....	29
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>38</b>



5.1. Farklı Ülkelere ve Zaman Dilimlerine Ait Değişen Semen Parametrelerine Bakış .....	38
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	48
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	49
<b>8.ÖZGEÇMİŞ</b> .....	55
<b>9. EKLER</b> .....	56
Ek1 Etik kurul kararı.....	56



## **KISALTMALAR VE SİMGELER**

**AMH:** Antimüllerian hormon

**Ca:** Kalsiyum

**Cu:** Bakır

**DDT:** Dikloro difenil trikloroetan

**DES:** Dietilstilbester

**DNA:** Deoksiribonükleik asit

**FSH:** Folikül stimulan hormon

**H1:** Histon proteini

**H2A:** Histon 2A proteini

**H2B:** Histon 2B proteini

**H4:** Histon 4 proteini

**hCG:** İnsan koryonik gonadotropin hormonu

**ICSH:** İntertisyel hücreleri stimüle eden hormon

**ICSI:** İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

**LH:** Luteinizan hormon

**Mg:** Magnezyum

**MIS:** Müllerian inhibitör madde

**ml:** mililitre

**°C :** Santigrat derece

**PAS:** Periyodik-asit Schiff

**pH:** Power of Hydrogen

**TBF:** Testis Belirleyici Faktör

**WHO:** World Health Organization

**Zn:** Çinko

**µm:** Mikrometre

## RESİMLER LİSTESİ

<b>Resim 1:</b> Testisinin şematik gösterim.....	5
<b>Resim 2:</b> Testisin Histolojik Görüntüsü H*E,x1000.....	6
<b>Resim 3:</b> Seminifer tübüllerdeki spermin gelişimi.....	7
<b>Resim 4:</b> Leydig hücrelerinin mikroskopik görüntüsü H*E, x400.....	9
<b>Resim 5:</b> Spermatogenezis: (a) Birinci mayotik bölünme, ( b) İkinci mayotik bölünme.....	11
<b>Resim 6:</b> Spermatid'ten, spermatozoa oluşumu Spermiyogenez evresi .....	13
<b>Resim 7:</b> Makler kamerasında sperm sayımı.....	28



## **TABLolar LİSTESİ**

<b>Tablo 1:</b> Yıllara göre WHO kriterleri.....	22
<b>Tablo 2:</b> Tablo 2: Yıllara göre WHO'da yayınlanmış motilite, hacim, vitalite parametreleri.....	29
<b>Tablo 3:</b> WHO 1999 ve WHO 2010 sperm parametre değerleri.....	30
<b>Tablo 4:</b> Grup 1 2001-2005 yılları sperm motilite, hacim ,vitalite ve konsantrasyon ortalamaları.....	30
<b>Tablo 5:</b> Grup 2 2014-2018 yılları sperm motilite, hacim , vitalite ve konsantrasyon ortalamaları.....	31
<b>Tablo 6:</b> WHO 1999 ve WHO 2010 alt referans sınırındaki değişimler.....	44

## **GRAFİKLER LİSTESİ**

<b>Grafik 1:</b> 2001-2005 yıllarına ait 1000 numunenin motilite analizi .....	32
<b>Grafik 2:</b> 2001-2005 yıllarına ait 1000 numunenin hacim analizi .....	32
<b>Grafik 3:</b> 2001-2005 yıllarına ait 1000 numunenin vitalite analizi .....	33
<b>Grafik 4:</b> 2001-2005 yıllarına ait 1000 numunenin konsantrasyon analizi .....	33
<b>Grafik 5:</b> 2014-2018 yıllarına ait 1000 numunenin motilite analizi .....	34
<b>Grafik 6:</b> 2014-2018 yıllarına ait 1000 numunenin hacim analizi .....	34
<b>Grafik 7:</b> 2014-2018 yıllarına ait 1000 numunenin vitalite analizi .....	35
<b>Grafik 8:</b> 2014-2018 yıllarına ait 1000 numunenin konsantrasyon analizi .....	35
<b>Grafik 9:</b> 1999-2010 WHO'ya göre Grup 1 ve Grup 2'nin karşılaştırmalı motilite analizi.....	36
<b>Grafik 10:</b> 1999-2010 WHO'ya göre Grup 1 ve Grup 2'nin karşılaştırmalı hacim analizi.....	36
<b>Grafik 11:</b> 1999-2010 WHO'ya göre Grup 1 ve Grup 2'nin karşılaştırmalı vitalite analizi.....	37
<b>Grafik 12:</b> 1999-2010 WHO'ya göre Grup 1 ve Grup 2'nin karşılaştırmalı konsantrasyon analizi .....	37

# ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## Normozoospermi Parametrelerinin 1999 ve 2010 WHO (World Health Organization) Kriterlerine Göre Retrospektif Değerlendirilmesi

Nihal CANBULAT

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi / Konya-2021

Erkek infertilitesinin klinikte değerlendirilmesinin ilk basamağı rutin spermiyogram testidir. Mikroskopik ve makroskopik analizlerin birlikte yapıldığı spermiyogram androloji laboratuvarlarında belirli aralıklarla 2 veya 3 kez tekrarlanarak tüm parametreler değerlendirilir ve veriler elde edilir.

Çalışmamız 1999 ve 2010 World Health Organization (WHO) semen referans değerleri esas alınarak yapılmıştır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Teknikleri Tüp Bebek Ünitesi'nde spermiyogram testleri çalışılmış 2000 numunenin motilite, hacim, vitalite ve konsantrasyon parametreleri yıllara uyumlu WHO kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

2001-2005 yıllarındaki 1000 numune ( Grup 1) 1999 WHO kriterlerine göre, 2014-2018 yıllarındaki 1000 numune (Grup 2) ise 2010 WHO kriterleri esas alınarak çalışılmıştır.

Buna göre Grup 1'e ait sperm parametrelerinin 2001-2005 yılları arasında dalgalı bir seyir izlediği; Grup 2'ye ait sperm parametrelerinin 2014-2018 'de ilerleyen yıllar içerisinde düşme eğiliminde olduğu gözlenmiştir.

Yukarıdaki grupların kendi içindeki değerlendirmesinin dışında; Grup 1 ve Grup 2 parametre değerleri ortalamasını birbirleri ile karşılaştırdığımızda da; Grup2 motilite ortalaması Grup1 motilite ortalamasına göre %1,2 azalmış; Grup 2 vitalite ortalaması Grup 1 vitalite ortalamasına göre %5 artmış; Grup 2 konsantrasyon ortalaması Grup 1 konsantrasyon ortalamasına göre %12,1 artmış ve Grup 2'nin hacim ortalamasında Grup 1 hacim ortalamasına göre %2,3 arttığı tespit edildi.

**Anahtar kelimeler:** Hacim, konsantrasyon, motilite, sperm

## ABSTRACT

REPUBLIC OF TURKEY  
NECMETTIN ERBAKAN UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### Retrospective Evaluation of Normozoospermia Parameters According to 1999 and 2010 WHO (World Health Organization) Criteria

Nihal CANBULAT

Department of Histology and Embryology

Master Thesis / KONYA-2021

The first step in the clinical evaluation of male infertility is a routine spermiogram test. In the andrology laboratories where microscopic and macroscopic analyzes are performed together, the spermiogram is repeated 2 or 3 times at regular intervals, and all parameters are evaluated and data are obtained.

This study was based on 1999 WHO and 2010 WHO semen reference values. Spermiogram tests were studied in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Assisted Reproductive Techniques IVF Unit and the motility, volume, vitality and concentration parameters of 2000 samples were evaluated according to the WHO criteria consistent with the years.

1000 samples from 2001-2005 (Group 1) were studied according to 1999 WHO criteria, and 1000 samples (Group 2) from 2014-2018 were studied based on 2010 WHO criteria.

According to this, the sperm parameters of Group 1 followed a fluctuating course between 2001-2005; It was observed that the sperm parameters belonging to Group 2 tended to decrease in the following years in 2014-2018.

Apart from the evaluation of the above groups within themselves; When we compare the average of Group 1 and Group 2 parameter values with each other; Grup2 average motility decreased 1.2% compared to Grup1 average motility; Group 2 vitality average increased 5% compared to Group 1 average vitality; Group 2 concentration mean increased 12.1% compared to Group 1 concentration average and it was determined that the volume average of Group 2 increased by 2.3% compared to the average volume of Group 1.

**Keywords:** Volume, concentration, motility, sperm.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erkek infertilitesi günümüzde infertil çiftlerin ortalama %40'ında etkin olmaktadır. Klinik anlamda erkek infertilitesinin değerlendirilmesinin ilk basamağı rutin spermiyogram yapmaktır. Makroskobik ve mikroskobik analizlerin birlikte yapıldığı spermiyogram, androloji laboratuvarında belirli aralıklarla 2 veya 3 kez tekrarlanılarak ilgili tüm parametreler değerlendirilir.

Bu analiz tüm dünyada World Health Organization tarafından belirlenen ve zaman zaman değiştirilen parametre değerlerine göre dizayn edilir. WHO'nun belirlediği sperm parametre değerlerinin coğrafi ve ırksal farklılıklar gözetmeden yapıldığına dair tartışmalar olmasına rağmen araştırmalarda WHO sperm standartları halen kullanılmaktadır.

Bu çalışmadaki amaç; 1999 WHO ve 2010 WHO parametre değerlerinin alt referans sınırları kriter alınarak 2 grup halinde toplam 2000 normospermili numunenin motilite, hacim, vitalite ve konsantrasyon değerleri önce kendi grupları içerisinde, sonra da çapraz karşılaştırma şeklinde değerlendirmesini yapmak, aynı zamanda bu verilerin 1999 ve 2010 WHO referans değerlerinden ne ölçüde etkilendiğini tespit etmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Erkek Üreme Sistemi

Erkek üreme sistemi 4 ana bölümden oluşmaktadır (Aşçı ve ark. 2013);

1. Spermatogenez (sperm üretimi), depolanması ve steroidogenezi (seks hormonları olan androjenlerin sentezlenmesi)sağlayan testislerden, ( Kadioğlu ve ark. 2004; Abraham 2006),
2. Spermatozoanın dışarıya taşınmasından sorumlu olan dış genital boşaltım kanalları; epididimis, vazdeferens, ejakülatuar kanal ve üretradan (Abraham2006),
3. Salgıları sayesinde semen kitlesini oluşturan ve spermatozoaya besin sağlayacak sıvıların aksesuar cinsiyet bezleri olan seminal vezikül, prostat, bulboüretal bezlerden (Abraham 2006),
4. Penis' ten oluşmaktadır (Abraham 2006).

#### 2.1.1. Testis Embriyolojisi

Testislerin gelişimi; Endokrin, parakrin, büyüme ve mekanik faktörlerin yer aldığı kompleks bir etkileşim sayesinde sağlanmaktadır (Tuncel 2013). Fertilizasyon ile oluşan genetik cinsiyet döllenme sonrasında XX veya XY kromozomlarına sahip olup yedinci haftaya kadar birbirine benzeyen farklanmamış gonadlar olarak gözlemlenir (Satı 2005; Budak 2014). Yedinci haftayla beraber gonad, testis ya da overe farklanmaya başlar (Birdal 2010; Tuncel 2013).

Y kromozomunun kısa kolu üzerindeki cinsiyet belirleyen bölgede yer alan gen tarafından kodlanan testis belirleyici faktör (TBF), testiküler farklılaşmayı sağlayarak testis gelişimini başlatır. TBF'nin etkisiyle primer cinsiyet kordonları uyarılarak farklanmamış gonadın medulla içerisine kadar iner ve kordonların dallanarak anastomozlaşan bir yapı haline gelmesiyle rete testis oluşur (Tuncel 2013; Budak 2014).

Fetüste testiküler gelişim için oldukça karakteristik olan tunika albugineanın gelişimiyle cinsiyet kordonlarının (seminifer=testiküler kordonların) yüzey epiteli ile olan bağlantıları sonlanır. Testis genişlemesini sürdürerek mezonefrozdandırılır ve

mezorşiyum ile asılı hale geçer. Seminifer kordonlar seminifer tübüllere farklılaşır, rete testis ve tubuli rekti ile bağlantı yapar (Şahin 2010; Budak 2014).

Seminifer tübüller intertisyel dokuda bulunan Leydig hücrelerini oluşturan mezenşimden ayrılır (Şahin 2010; Budak 2014). 8. haftayla birlikte Leydig hücreleri, mezonefrik kanalların ve dış genital yolların erkeklik yönünden farklılaşmasını tetikleyen androjenik hormonlar olan testosteron ve andosteronu salgılamaya başlar (Satı 2005; Şahin 2010; Budak 2014). İnsan koryonik gonadotropin (hCG) hormonu testosteronun üretimini stimüle eder. Hormonun miktarı 8-12 haftalık periyotta en yüksek değerine ulaşır (Satı 2005; Şahin 2010).

Destek hücre rolündeki Sertoli hücreleri antimüllerian hormon (AMH) veya müllerian inhibitör madde (MIS) olarak adlandırılan bir hormon salgırlar. Puberte dönemine kadar salgılanan daha sonrasında ise seviyesi azalan bu hormon, paramezonefrik (Müllerian) kanalların uterovajinal primordiyum şeklinde gelişmesini engel olur (Birdal 2010; Şahin 2010; Budak 2014).

Seminifer tübüller, puberteye kadar olgunlaşmamış halde kalırlar, puberteden itibaren lümenleri meydana gelir. Daha sonraki gelişim esnasında testis yüzey epiteli düzleşerek erişkin testisinin dış yüzeyinde yer alan mezoteli oluşturur. Rete testis, epididimis ile bağlantılı olan mezonefrik kanalcıklardan gelişen efferent kanallarla devam eder. Epididimis distalinde kalın bir düz kas tabakası kazanan mezonefrik kanal deferens kanalını oluşturur. Duktus deferensin ucundan dışa doğru seminal veziküller gelişir ve bunların kanalları ile uretra arasında kalan bölüme ejakülatör kanal denir (Birdal 2010; Şahin 2010; Budak 2014).

Leydig hücreleri tarafından 8. haftada insan koryonik gonodotropin hormonu etkisi ile testosteron üretilir. Bu erkek genital yolları oluşturmak için mezonefrik kanalları stimüle eder. Sertoli hücreleri 6-7 haftada müller baskılayıcı madde yaparlar. Bu paramezonefrik kanal gelişmesini baskırlar. Ancak paramezonefrik kanalın kranial sonu apendiks testis olarak adlandırılır ve testisin superioruna bağlanır. İki mezonefrik kanal son kısmı hariç devamlı kalır. Gerileyen kranial son kısmı epididimis appendiskini meydana getirir. Kraniyalde yerleşmiş mezonefrik tübüller tamamıyla ortadan kaybolur. Mezonefrik kanalın testis karşısında kalan segmenti duktus epididimisi meydana getirir. Bu bölgedeki mezonefrik tübüller, epigenital tübüller adını alır ve duktuli efferentsleri oluşturarak rete testis kordonları

ile temas kurar. Duktus epididimisin kranial son kısmı duktuli efferente bağlanmıştır (Tuncel 2013).

Mezonefrik kanalın testis altında, epididimis distalindeki parçası duktus deferens oluşturur ve mezenşimden oluşan kalın bir kas tabakası ile bir araya gelir, sarılır. Bu bölgedeki mezonefrik tübüller, paragenital tübüller adını alır ve rete testisle bağlantı kurmayan bu tübüller mezonefrik kanal ile de bağlantılarını kaybederek duktuli eferens kaudalinde yer alır. Her iki taraftaki duktus deferens ürogenital sinüs posterior kenarına bağlanırken iki lateral çıkıntı seminal vezikülü ve bununla üretra arasındaki mezonefrik kanal parçası ejakülator kanalı oluşturur. Ejakülator kanallar veru montanum da ürogenital sinüs pasterior duvarına doğru açılır. Veru montanum müller tepesinin kalıntısıdır ve hymene homologtur. Ejakülatör kanalların açılma delikleri arasındaki utrikulus masculina ise vaginanın homologudur (Tuncel 2013).

### **2.1.2. Testis Anatomisi ve Histolojisi**

Testisler karın boşluğunun dışında, skrotum içinde yer alan çift yer alan ve skrotum denilen deri ile örtülü olan fibromüsküler yapıda bir kese içinde funikulus spermatikus (spermatik kordon) ile asılı halde yer alır (**Resim 1**). Bu yerleşimleri testislerin vücut ısısından 2-3°C düşük bir ısıda olmalarını sağlar. Normal spermatogenez için 34°C ile 35°C ısı olmalıdır (Moore 2009).

### **2.1.3. Testisi Saran Yapılar**

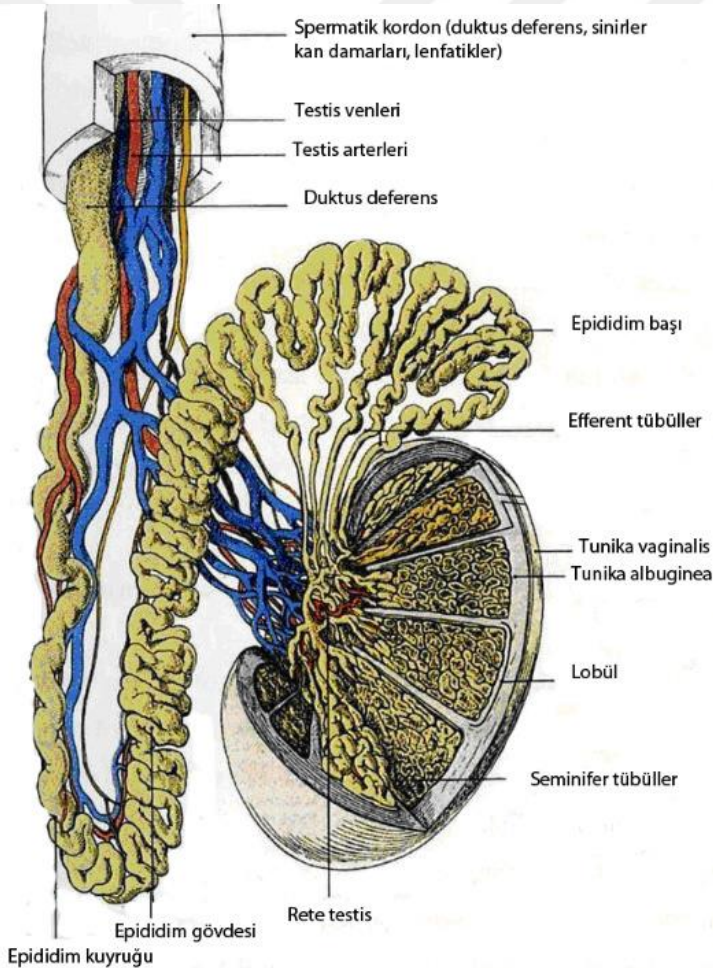
Skrotum, bol melanin pigmenti içerdiğinden kahverengi renkli, çok ince bir deriye sahip bir yapıdır. Yapısında özel bir kokusu olan yağ bezleri ve bol ter bezi bulunur. Sinir sonlanmasından zengin olup deri altında yağ dokusu yer almaz. Dolayısıyla ısı kaybı için uygun bir yapıya sahiptir. Deri ile musculus dartos (ince bir düz kas tabakası) arasında ince bir bağ dokusu (tunica dartos) yer alır (Jungueira ve ark 2009).

**Testiküler Kapsül:** Skrotum ile testis arasında iki tabakalı bir kapsül yer alır. Bu tabakalar ise şöyledir:

**Tunika Vaginalis:** İki yapraklı periton zarıdır. Epiteli tek sıra mezotel hücrelerinden oluşmuştur. Visseral yaprak tunika albuginea'ya bitişik, pariyetal yaprak ise

skrotumun iç yüzüne bağlıdır. Bu iki yaprak arasındaki boşluk pelvis boşluğu ile ilişkidir. Testislerin skrotuma inmesi bu yolla sağlanır. Fakat testislerin inişinden kısa süre sonra bağlantı yeri ortadan kaybolur.

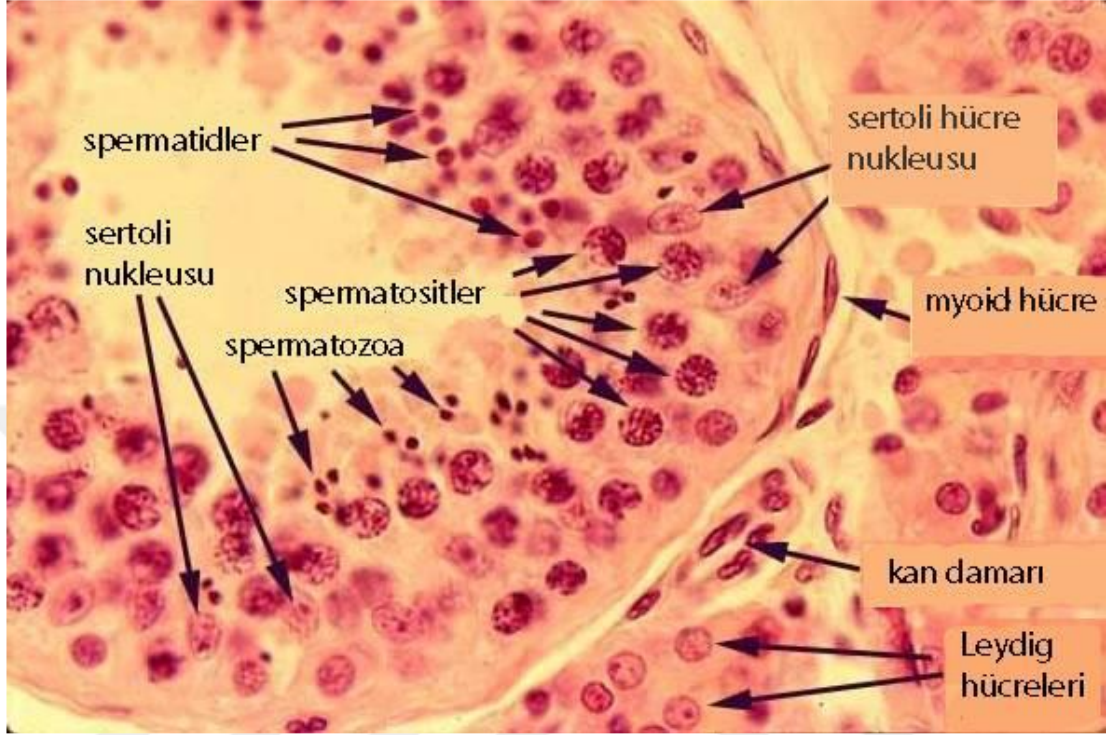
**Tunika Albuginea:** En belirgin tabakadır, kalın fibro-elastik bağ doku arasında düz kas lifleri vardır. Testis içinde tubüllerin arası bununla doludur. Tunika albuginea'nın altında damardan zengin tunika vaskuloza adlı gevşek bağ doku vardır. Tunika vaskuloza, tunika albuginea'nın testis içine olan uzantılarının (septumların) iç yüzünü de örter. Bütün lobu saran paryetal yaprağın dışında çizgili bir kas olan musculus kremaster yer alır. Testiküler kapsül periyodik kasılmalar yapan dinamik bir membrandır. Ayrıca yarı geçirgen olduğundan testis fizyolojisinde önemi büyüktür (Ross 2003).



**Resim 1:** Testisinin şematik gösterimi. (Carola R, Editor. Human Anatomy. New York LUSA: McGrawLHill, inc; 1992. Sayfa: 642)

Testisler histolojik yönden iki kısımda incelenir (**Resim 2**). Bu kısımlar; spermlerin oluşum yerleri olan seminifer tübüller ile intertisyel doku içerisinde kan

ve lenf damarları ile birlikte Leydig hücrelerini bulunduran interstiyumdur (Bilgiç 2015).

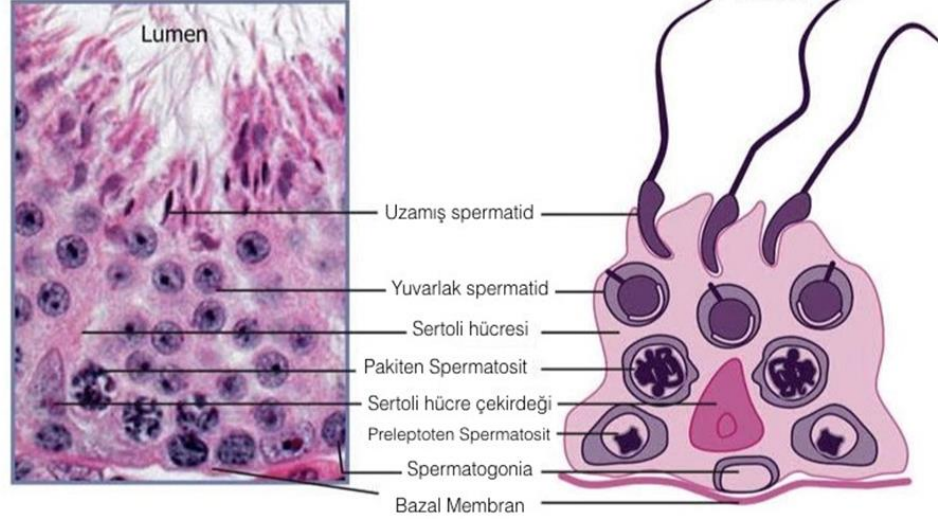


**Resim 2:** Testisin Histolojik Görüntüsü H&E, X100 (Sobotta/Hammersen. Histoloji Renkli Mikroskopik Anatomi Atlası. 4. baskı. Editör: Prof. Dr. Meral Tekelioğlu. Beta yayıncılık. İstanbul, 1994)

#### 2.1.4. Seminifer Tübüller

Seminifer tübüller, testis hacminin %85-90'ını oluşturan, spermatogenezin gerçekleştiği ve testislerin parankimasını oluşturan yapıdır (Satı 2005; Bilgiç 2015). Her iki testiste yaklaşık 1000 civarı bulunan, 150-200 µm çapta ve 20-80 cm uzunluğunda oldukça kıvrıntılı, kanalcıklar yapısıdır. Seminifer tübüllerin, 4-8 tabakalı bir epiteli vardır ve tübül lümeni spermatogenik hücre biçimlerinin farklılığı nedeniyle düzensiz görünümlüdür (Bilgiç 2015; Caner 2015).

Tüm tübül boyunca, döşeli destek hücreleri olan Sertoli hücreleri ve bazal lamina üzerinde yer alan spermatogonyal germ hücreleriyle beraber, gelişimin her evresindeki germ hücrelerini içeren seminifer tübüller; (**Resim 3**) erkek üreme hücreleri olan spermatozoonların üretim yeridir (Satı 2005; Caner 2015; Şahin 2016).



**Resim3:** Seminifer tübüllerdeki spermin gelişimi (<https://www.tibeterdogru.com/testis-nedir-erbezi-nedir> 09.12.2020)

Seminifer epitelde, bazal lamina üzerine oturan iki grup hücre vardır:

- Sertoli hücreleri
- Spermatogenik hücreler

#### 2.1.5. Sertoli Hücreleri:

Bazal membrandan lümeneye kadar uzanan seminifer tübülün tüm tabakalarında yer alan, intra embriyonik sölom epitelinden gelişmiş hücrelerdir. Üreme özelliğinde olmayan, uzun, apikal ve yan yüz farklanmaları bu prizmatik hücreler, tübüller arasındaki boşlukta ve tübül lümeni arasında köprü görevi yaparlar. Seminifer epitel siklusunun koordinasyonunu sağlayan, sertoli hücrelerinin işlevlerini şu şekilde sıralayabiliriz:

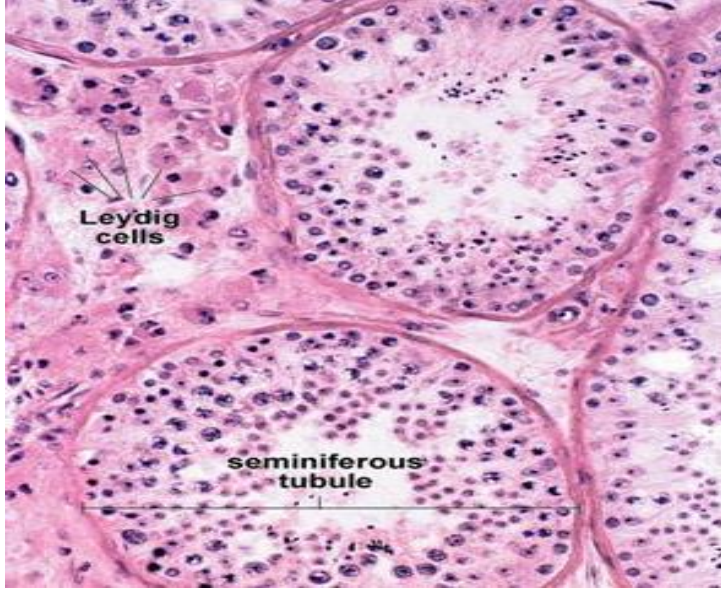
- Spermatogonyal germ hücrelerinden başlayarak spermatozoon oluşumuna kadar gelişen sperm hücrelerinin, korunmasını, desteklenmesini ve beslenmesini sağlamak,
- Birbirleri ile yaptıkları sıkı bağlantı kompleksleri sayesinde, kan-testis bariyerini oluşturarak kişinin kendi spermine karşı, otoimmün cevap veya antikor oluşmasını önlemek,
- Spermatogenez sonunda oluşan sitoplazma artıklarını ve de apoptoza gidecek olan spermatogenik hücrelerin fagosite edilmesini düzenlemek;
- Seminifer tübül lümeninde olgun hale gelen spermin salınmasını sağlamak, protein ve iyonlardan (+) zengin bir sıvıyı salgılamak,

- Spermatogenez için önemli olan , testosteron konsantrasyonunu artırıcı göreve sahip, androjen bağlayıcı proteini üretmek ve salgılamak,
- Folikül stimulan hormonun hipofiz bezinden salınmasını önleyen, inhibin hormonunu salgılamak,
- Üreme organlarının gelişimi sırasında müllerian kanalların gerilemesini sağlayan anti müllerian hormonu üretmek ve aynı zamanda salgılamaktır ( Aydıner 2008; Hatiboğlu 2014; Caner 2015).

### 2.1.6. Leydig Hücreleri:

İnterstisyel alanda düzensiz bir şekilde bol miktardaki kan damarları, lenf damarları ve sinirler arasında konumlanırlar. Yuvarlak ya da köşeli şekilli, testise özgü 15-20 µm çapında hücrelerdir. Steroidogenezin ve testis homeostasisının düzenlenmesinde önemli rol oynayan bu hücreler; aynı zamanda erkek steroid hormonu olan testosteronun üretim ve salgılanmasında da görevi olan hücrelerdir (Tuncel 2013; Hatiboğlu 2014; Üstüner 2014).

Vücutta bulunan testosteron hormonunun %95'i leydig hücreleri içerisinde kolesterolden sentezlenir. Kalan %5'lik kısım ise adrenal korteks tarafından üretilir. Testosteron üretimi; seksüel olgunlaşma, embriyonik gelişim ve üreme fonksiyonları için gerekli bir faktördür. Testosteronla birlikte, östrojen gibi etkisi bulunan östradiyolda Leydig hücrelerinden salgılanmaktadır. Hipofiz ön lobunun hormonu Folikül stimulan hormonun (FSH) ve interstisyel hücreleri stimüle eden hormon (ICSH) tarafından Leydig hücrelerinin (**Resim 4**) denetlenmesi gerçekleşir. Puberte döneminde; gonadotropik stimülasyona uğrayarak yaşam boyu aktif kalacak şekilde yeniden androjen salgılayan hücrelere dönerler (Birdal 2010; Oğuz 2013; Bilgiç 2015).



**Resim 4:** Leydig hücrelerinin mikroskopik görüntüsü H&E, X400  
(<https://www.slideserve.com/johnson/erkek-genital-sistem-histolojisi> 09.12.2020)

### 2.1.7. Spermatogenik Hücreler:

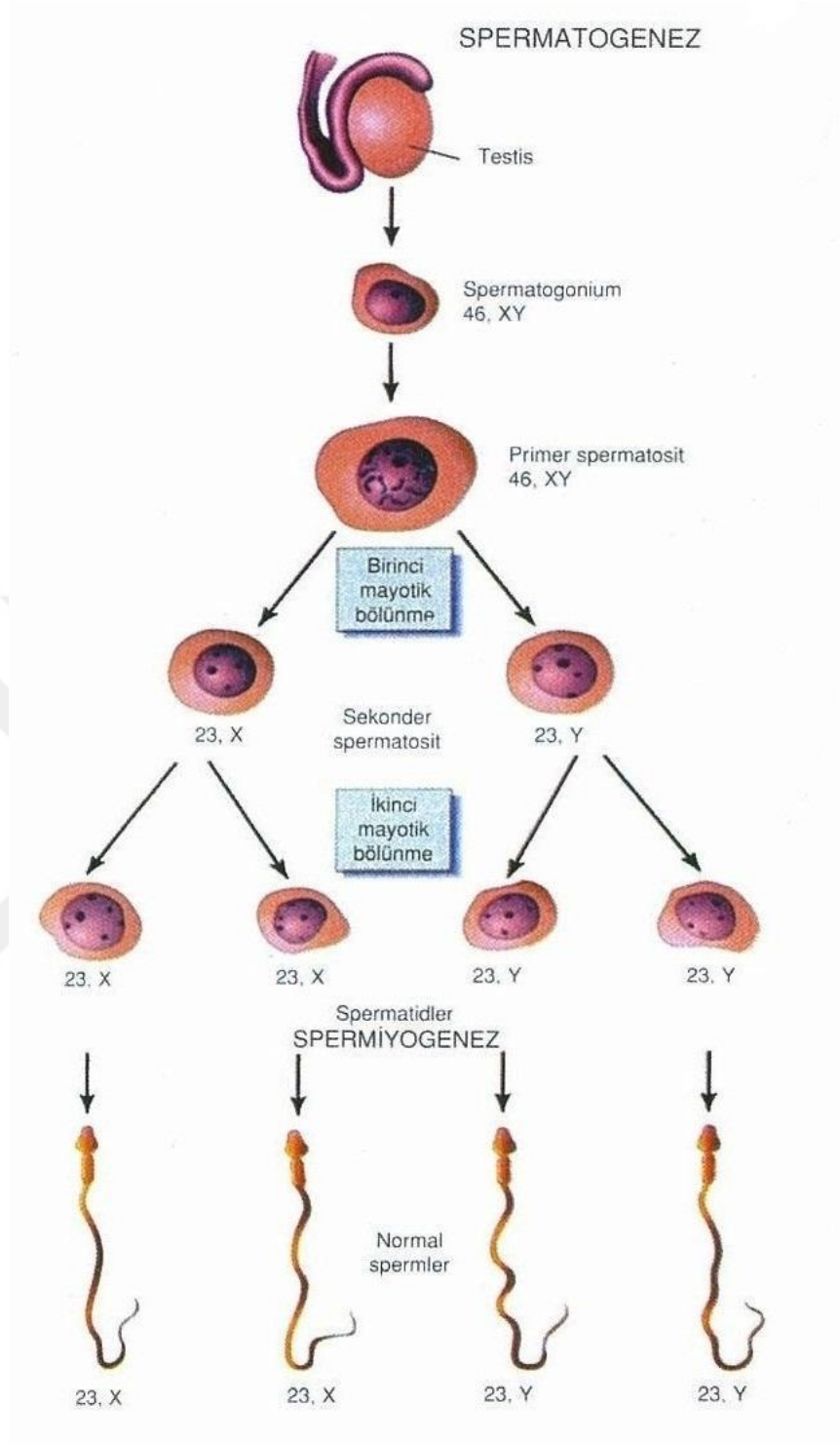
Spermatogenik hücreler; seminifer tübül epitelinin çoğunluğunda bazal lamina ve tübül lümeni arasını dolduracak şekilde 4-8 tabakalı halde bulunur ve düzenli bir şekilde bölünerek olgun spermelere farklılaşırlar. Olgunlaşmanın ve farklılaşmanın değişik evrelerindeki hücre tipleri; bazalden lümene doğru sırasıyla spermatogonyumlar, primer spermatositler, sekonder spermatositler, spermatidler ve spermiyumlar olarak dizilmişlerdir (Mutlu 2013; Osalou 2013; Üstüner 2014).

Seminifer tübüllerin bazal membranı üzerinde kan-testis bariyerinin dışında yer alan, yaklaşık 12 µm çapındaki spermatogonial kök hücreler aynı zamanda küçük diploid germ hücreleri olup puberteye kadar bölünmeye uğramazlar. Doğumdan önceki dönemde ortaya çıkan farklılaşmamış germ hücreleri çekirdekleri koyu ve açık olarak boyanan olmak üzere iki farklı popülasyondan oluşur. Çekirdekleri koyu boyanan tip A (Ad), bazal membranı üzerinde kök hücreler olarak bölünmeyi sürdürürken boyanmaları açık olan tip A (Ap) mitoz bölünme geçirip farklılaşarak primer spermatositlere süreklilik sağlayan ve öncül hücreler olan tip B spermatogonyumları oluşturur. (Spermatogenik serinin en büyük hücreleri primer spermatositlerdir) Spermatogonyumlar; fetal hayatta inaktif durumda olup mitotik hücre bölünme sürecine puberte döneminde başlarlar (Birdal 2010; Tuncel 2013; Önel 2016).



Spermatogenez; erkek üreme organında primitif erkek germ hücrelerinin oluşmasını, sayıların artmasını ve olgun spermelere dönüşmeyi sağlayan; spermatogonyumun birincil spermatosit, ikincil spermatosit ve spermatid evrelerini geçirerek, spermatozoanın meydana getirildiği süreçtir. Karmaşık ve yüksek organizasyonlu bir süreç olup, her biri spesifik germ hücre tipiyle bağlantılı üç aşama içermektedir. Bu aşamaları sıralarsak; spermatogonyumların proliferasyon aşaması olan mitoz, spermatositlerin oluşturulma ve DNA rekombinasyonunun gerçekleştirildiği aşama olan mayoz ve son olarak spermatid farklılaşmasının gerçekleştirildiği spermiyogenez aşamasıdır. Bu üç aşama farklanmamış 46 kromozom içeren spermatogonyumların 23 kromozom içeren yüksek özellikteki sperm hücrelerine dönüşmesiyle sonuçlanır (Çankaya 2006; Oğuz 2013; Hatiboğlu 2014; Önel 2016).

Seminifer tübüller içerisindeki kök hücre rezervini oluşturan spermatogonyumlar düzensiz aralıklarla mitoz bölünme geçirerek koyu tip A spermatogonyum ve açık tip A spermatogonyumları oluşturur. Açık tip A spermatogonyumlar testosteronla uyarıldıktan sonra proliferasyon aşamasına geçerek tip A ve tip B spermatogonyumların üretilmesini sağlarlar. Seminifer tübül bazalinde en çok bulunan spermatogonyum olan tip B spermatogonyumlar büyür ve aşamalı bir gelişme sonrasında mitoz bölünme geçirerek primer spermatositlere dönüşürler. Mitoz aşamasından sonra her primer spermatosit indirgenme bölünmesi olan mayoz bölünme aşamasına girer. Mayoz bölünme sürecinde spermatositler Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar üzerinde bulunurlar ve mayoz bölünme kan-testis bariyeri içerisinde gerçekleşir. Mayoz bölünmenin ilk fazından sonra diploid yapıdaki 46 kromozumlu primer spermatositler iki adet haploid yapıdaki sekonder spermatositi meydana getirir. Oluşan sekonder spermatositler mayoz bölünmenin ikinci aşamasını tamamlayarak dört adet 23 kromozom sayısına sahip spermatidleri meydana getirir. Sekonder spermatositlerin yarı ebatında olan spermatidler yaklaşık 16-22 gün sürecek olan spermiyogenez aşamasına girerek dört adet olgun sperm oluşumunu sağlarlar ( **Resim 5**). Spermiyogenez, spermatogenezin son aşaması olmakla birlikte akrozom yapısının gelişmesi, flagellum (kamçı) gelişimi ve nükleer yoğunlaşma olmak üzere üç ana olay ile karakterizedir (Çankaya 2006; Doğan 2008; Hatiboğlu 2014; Karamazak 2014).



**Resim 5:** Spermatogenezis: (a) Birinci mayotik bölünme, (b) İkinci mayotik bölünme (Moore KL, Persaud TV . The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 7th ed. PennsylvaniaLUSA: Elsevier Science; 2003. Sayfa: 288)

### 2.1.8. Akrozom Yapısı ve Gelişimi

Akrozom yapısı, döllenme için gerekli son derece önemli hidrolitik enzimlerin depolandığı ve sürekli olarak sentezlerinin gerçekleştirildiği bir kesedir.

Akrozom yapısı gelişimini; Golgi, kep, akrozomal ve olgunlaşma evresi olmak üzere dört evrede tamamlar (Hatiboğlu 2014; Bay 2015; Caner 2015).

#### **2.1.8.1.Golgi evresi:**

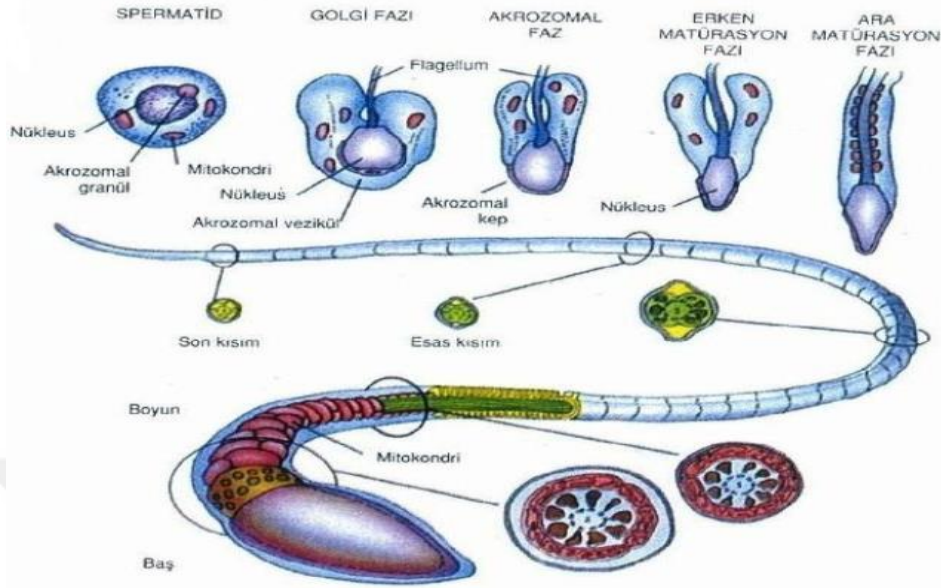
Spermatidlerin sitoplazmalarında nükleusa yaklaşık bir alanda belirgin bir şekilde Golgi kompleksi, mitokondriler, serbest halde ribozomlar, bir çift sentriol ve endoplazmik retikulum yer alır Periyodik-asit schiff (PAS) ile boyanan glikoproteinlerden zengin proakrozomal granüller Golgi kompleksinde birikerek hemen sonrasında membranla sınırlanıp akrozomal vezikül içerisinde tek bir akrozomal granülü oluşturur. Akrozomal granül koyulaşarak büyürken sentriol çiftleri nükleusun karşısında hücre yüzeyine yakın bir yerde konumlanır, sitoplazmada yer alan mitokondriler de hücre çeperine doğru yerleşirler (Hatiboğlu 2014; Bay 2015; Caner 2015).

#### **2.1.8.2.Kep evresi:**

Akrozomal vezikülün akrozomal granülden yoğunlaşmasıyla nükleusun ön kısmını kaplayan akrozom başlığı oluşur. Oluşan akrozomal başlık akrozom içeriğini sararak akrozomun iç ve dış zar yapılarını meydana getirir. Nükleus zarıyla akrozomun iç zarı arasında granüler-filamentöz bir madde oluşur. Akrozom bölgesinde bulunan nükleus zarı porlarını kaybeder ve iç tarafındaki kromatinlerin yoğunlaşması sebebiyle daha yoğun bir görünüme sahip olur (Hatiboğlu 2014; Bay 2015; Caner 2015).

#### **2.1.8.3.Akrozomal evre:**

Spermatid morfolojisinin oldukça çok sayıda değişikliğe uğradığı bir evredir. Hialüronidaz, asit fosfataz, akrozin, nöraminidaz ve tripsin benzeri proteaz yapıdaki hidrolitik enzimleri içeren akrozomun yer aldığı hücrenin ön kutbu seminifer tübül bazaline doğru yönelir bu esnada nükleus daha yoğun hale gelir ve incelişip uzayarak hafifçe düzleşir. Hücre zarının üzerine doğru yaklaşan nükleus tam bir sperm başını oluşturur. Akrozomal evre tamamlandığında Golgi kompleksi nükleusun ön tarafından sitoplazmanın yoğunlaştığı yere doğru ilerler (Hatiboğlu 2014; Bay 2015; Caner 2015).



**Resim 6:** Spermatid'ten, spermatozoa oluşumu (Keith L. Moore. T.V.N. Persaud. İnsan Gelişiminin Başlangıcı. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Ed. Dalçık H. Yıldırım M. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2009).

#### 2.1.8.4. Matürasyon (olgunlaşma) evresi:

Spermatogonyum bölünmeleri sırasında sitoplazmik köprüler ile birbirine bağlı kalan hücreler spermatogenez sürecini tamamladıklarında sitoplazma ve sitoplazmik köprülerini dökmeye başlarlar. Sertoli hücreleri tarafından artık cisimcikler fagosite edilir. Daha sonra geç evredeki spermatidler Sertoli hücrelerince seminifer tübül lümenine doğru bırakılarak serbest hale getirilir. Geç evredeki spermatidler olan spermelerde sperm başı, sentriol ve mitokondrilerden oluşan kuyruk kısımları şekillenir.

Sertoli hücrelerinden ayrılan spermelerin metabolik ihtiyaçları ve beslenmeleri epididimisten salgılanan maddeler ile sağlanır (Hatiboğlu 2014; Bay 2015; Caner 2015).

#### **2.1.8.5. Flagellum (kamçı) gelişimi:**

Keratin içeren yoğun dış lifler ve fibröz kılıf ile sarılıaksonem denilen yapının uzaması ile oluşan flagellum distal sentriyolden çıkan mikrotübüllerden gelişir. Flagellumun proksimal parçası etrafında toplanan mitokondriler matürasyon aşaması esnasında gelişip flagellum gelişimi boyunca dizilimlerini tamamlayarak sarmal bir kılıf halinde orta parça olan kalınlaşmış bölgeyi meydana getirirler. Meydana gelen bu kılıf spermler için gerekli enerjinin sağlanmasında görevlidir (Hatiboğlu 2014; Bay 2015; Caner2015).

#### **2.1.8.6. Nükleer yoğunlaşma:**

Sperm genomik DNA'sının stabilize edilerek korunması için sperm DNA'sında yer alan somatik histonlar (H1, H2A, H2B ve H4) arjinin ve sisteinden zengin bazik proteinler olan protaminlerle yer değiştirir. Bu protamin değişiminden sonra nükleer yoğunlaşmanın başlamasıyla nükleozomların kaybolması, nükleus materyalinin kondenzasyonu için de düz kromatin liflerin yan yana dizilimi gerçekleşir ve transkripsiyon sona erdirilir. Spermatogenez sırasında nükleer yoğunlaşmayla nükleus, somatik hücre yapısında olan nükleozomu spermium yapısındaki nükleoprotamine dönüştürmüş olur (Hatiboğlu 2014; Bay 2015; Caner 2015).

Spermatogenezin gerçekleştirilmesinde FSH, luteinizan hormon (LH), testosteron ve androjen taşıyıcı hormonların büyük rolleri vardır. Sertoli hücrelerinin androjen taşıyıcı proteinleri sentezlemeleri, spermatogonyal hücrelerinin proliferasyonunun uyarılması FSH hormonu ile sağlanırken; Leydig hücrelerinden testosteron salgılanması LH hormonu ile sağlanır. Testosteron ise spermatogenezin sürekliliğini sağlarken buna ilave olarak sekonder seks karakter görünümünü, seksüel olgunlaşmayı, genital duktuslar ve yardımcı bezlerin fonksiyonlarının devamlılığını kontrol eder. Spermijenez süreci de dahil olarak spermatogenez yaklaşık 72 gün sonra spermlerin kaudal epididimise ulaşmalarıyla sona erer. Epididimise ulaşan hücreler morfolojik olarak matür; fakat fonksiyonel olarak incelendiğinde immatür haldedirler. İmmotil ve fertilizasyon kapasitesi düşük olan spermler epididime geldiklerinde gelişimlerini tamamlayarak hareketlilik ve yumurtayı tanıyarak onu fertilize edebilme kabiliyetlerini kazanırlar. 4-10 günlük sperm olgunlaşması olarak tanımlanan bu süreçten sonra spermler, ejakülasyon ile farklı kanallardan geçerken

seminal veziküller ve prostattan salgılanan sıvılarla karışarak vücut dışına bırakılır (Karamazak 2014; Şaylan 2015; Önel 2016).

## **2.2. Boşaltıcı Kanallar**

Testisin Boşaltıcı Duktusları

2.2.1 Tubuli rekti

2.2.2. Rete testis

2.2.3. Duktuli efferentes

2.2.4. Duktus epididimisi

2.2.5. Duktus deferens

2.2.6. Ampulla duktus deferens

2.2.7. Duktus ejakulatoryus

### **2.2.1. Tubuli Rekti**

Her lobülün tepesinde seminifer tubuller düz seyirli tubuli rektillerle devam eder. Tubuli rektiller çok kısa yapıdadır. Epiteli tek katlı kübiktir (Junqueira ve ark 1998, Kalaycı 1986).

### **2.2.2. Rete Testis**

Rete testis mediastinumda kübik epitelle döşeli labirent şekilli kanallar halinde gözlenir. Kübik epitel hücreleri mikrovillus ve tek bir flagellum içerir (Kalaycı 1986).

### **2.2.3. Duktuli Efferentes**

Duktuli efferentes 10-20 adet kısa borucuktur. Rete testisi duktus epididimise bağlar. Henüz hareket yeteneği kazanmamış olan spermatozoonların iletilmesine yardımcı olurlar (Tekelioğlu 2002).

Epitel, epididimis yönüne doğru hareketi sağlayan silyalı hücrelerle değişimli olarak silyasız kübik hücre gruplarından oluşur. Bu epitele tarak şeklindeki

karakteristik görünümünü verir. (Junqueira ve ark 1998). Tüm duktus sisteminde hareketli sil sadece duktuli efferenteslerdedir. (Kalaycı 1986).

#### **2.2.4. Duktus Epididimis**

Duktus epididimis oldukça kıvrıntılı ve uzun bir borudur. Testisin arka kısmında yerleşmiştir. Baş, gövde ve kuyruk bölümü vardır. Duktus deferensle devam eder. Spermatozoonların olgunlaştığı ve depolandığı bölümdür. Testisten gelen sıvının %90'ı duktuli efferentes ve duktus epididimisten geri emilir (Tekelioğlu 2002).

#### **2.2.5. Duktus Deferens**

Epididimisin kuyruk kısmından sonra gelen boşaltım kanalı düz ve kalındır. Bu kısma duktus deferens adı verilir (Kerse 1974). Testisin arka kenarı boyunca aşağıya inen duktus deferens, kanalis inguinalisi katederek pelvisin yan duvarları boyunca üretraya doğru ilerler, üretranın prostatik kısmında sonlanır (Kalaycı 1986).

#### **2.2.6. Ampulla Duktus Deferens**

Duktus deferens prostata girmeden önce ampulla denen kısmı oluşturur. Bu kısmın duktus deferense göre lümeni daha geniş, epitelyumu daha kalın, mukozada kıvrımlar daha fazladır (Junqueira ve ark. 1998).

#### **2.2.7. Duktus Ejakulatoryus**

Ampulladan sonra duktus deferens prostata girer ve prostatik üretraya açılır. Prostata giren kısım duktus ejakulatoryus kısmıdır. (Junqueira ve ark 1998).

### **2.3. Aksesuar Bezler**

#### **2.3.1. Seminal veziküller**

Ampulla duktus deferensin yan tarafında uzanan bir çift bezdir. Ön yüzü fundus vesika ürinerya, arka yüzü ise rektum ile komşudur. 4-5 cm uzunluğunda ve

2-2,5 cm genişliğindedir. Bezin üst kısmı daha geniş olup alt uca doğru daralarak duktus ekskretoryusu oluşturur. (Drake ve ark. 2006).

Seminal veziküllerin salgısı sarı, yapışkan, früktozdan zengin ve hafif alkali pH' a sahiptir. Metabolitler, globulin, askorbik asit ve prostaglandinleri içerir ve spermatozoaların beslenmesi için önemlidir (Kalaycı 1986, Şeftalioğlu 2003).

Seminal veziküllerin salgıladığı fruktoz spermatozoa hücreleri için esas enerji kaynağıdır (Şeftalioğlu 2003).

### **2.3.2. Prostat**

Prostat erkek üreme sisteminin en büyük yardımcı bezidir. 3 cm yüksekliğinde, 4 cm genişliğinde, 2 cm kalınlığında ve yaklaşık 20 gr ağırlığında kestane şeklinde bir organdır (Gökmen 2003).

Prostat sitrik asit, asit fosfataz ve amilazdan zengin, ince su kıvamında, hafif asidik bir sıvı salgılar. Sıvıdaki fibrolizin ejakülasyondan sonra pıhtılaşmaya uğramış semenin sıvılaşmasını sağlar (Eroschenko 2001).

### **2.3.3. Bulboüretal bezler (Cowper Bezi)**

Çapları 3-5 mm olan bezelye büyüklüğünde bir çift birleşik tubuloalveolar bezdir (Junqueira ve ark 1998). Bulboüretal Bezler (Cowper Bezi), berrak yapışkan ve mukus benzeri bir salgı salgırlar. Sialoprotein ve amino şekerlerden zengin olan bu salgı, cinsel stimülasyon sırasında salınarak üretrayı kaygan hale getirir (Kalaycı 1986, Şeftalioğlu 2003).

## **2.4. Semen ve Semen Analizi**

Ejakülasyon ile dışarı atılan; spermatozoalar, seminal vesikül, prostat ve bulboüretal bezlerin salgılarından oluşan grimsi opak bir sıvıdır (vesikula seminalis %60, prostat %30, bulboüretal bez %10). Ayrıca yapısında prostaglandinler, epitel döküntüleri, bağ dokusu gezgin hücreleri, kökeni bilinmeyen yuvarlak hiyalin cisimler, prostat taşları, lipitler, proteinler ve pigment granülleri bulunur. Semen sadece %1'ini spermatozoa oluşturur. Geriye kalanlar erkek genital bezlerinden gelen sıvılardır. Bu sıvılar spermatozoayı beslemek için fruktoz, spermatozoayı



hareketsiz kılan vajina ve üretra ortamındaki asiditeyi nötralize eden alkalın salgı, spermatozoayı hareketli kılan tamponlayıcı tuzlar ve fosfolipitleri içerir. Semen %90'ı sudur. Ancak pek çok madde de içerir. Bunlardan en göze çarpanı enerji kaynağı olan fruktozdur. Ayrıca vitamin C ve inositol gibi vitaminler ile Ca, Zn, Mg, Cu, sülfür gibi iz elementleri de içerir (Çoruh 2010).

Vücutta en yüksek prostaglandin konsantrasyonu semendedir. Ereksiyon sırasında bulboüretal bezlerin salgıları ile üretra kayganlaşır. Ejakülasyon başlangıcında asit fosfataz ve sitrik asitten zengin prostat sıvısı, bunun arkasından duktus deferens ve duktus epididimisin distal kısmındaki kasların kontraksiyon gücü ile spermiumlar salınır. En son olarak, fruktoz ve 13 prostaglandinlerden zengin, koyu kıvamlı seminal vezikül salgısı ejakulata katılır (Çoruh 2010).

Semen analizi yada diğer adıyla spermiyogram, erkek infertilitesi açısından değerli bilgiler sunan bir laboratuvar testidir. Dünya genelinde yapılmış çok merkezli bir çalışmada, infertil bireylerin %30-40 'ında yalnızca erkek faktörü infertilite nedeni olarak görülmüş, bu bilgiler ışığında semen analizi daha bir önem kazanmıştır. Spermiyogram testi yalnızca infertilite tanısında değil, testisi etkileyen varikosel, inmemiş testis, kemoterapi veya radyoterapi gibi testiste sperm üretimini etkileyen durumlar içinde oldukça önem arz eder. İlerleyen zamanla birlikte, infertilitenin tanı ve tedavisi için spermiyogram testinde yer alan parametrik değerlerin pek çoğunda farklı değişimler olmuş, bu değişiklikler ışığında semen analizinin dünya çapında standardizasyonu sağlanmaya çalışılmıştır. WHO son kriter parametreleri değerlerini 2010 yılında yenilemiştir. Elde edilen tüm yeni parametrelere rağmen erkek infertilitesinin anlaşılmasında sadece spermiyogram yeterli değildir. Semen parametreleri anormal olan hastalar dışında, kişinin semen parametreleri normal olsa bile farklı zamanlarda yapılan spermiyogramların sonucunda farklı olduğu gözlemlenmiş böylece; hastaya tanı konulmadan önce farklı zamanlarda yapılmış en az 2 spermiyogram sonucu değerlendirilip karar verilmelidir (Delilbaşı 2008).

Semen analizi için laboratuvara başvuran hasta yetkili kişi tarafından bilgilendirilmelidir. Semen analizi makroskobik ve mikroskobik inceleme olarak iki ayrı aşamada yapılır (Delilbaşı 2008).

## **2.4.1. Makroskobik Analiz**

### **2.4.1.1. Renk ve Koku:**

Semenin kokusu cinsel perhiz süresine hastanın geçirdiği enfeksiyona bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Semen kokusunun atkestanesi çiçeği kokusunda olduğu ve bu kokunun prostat sıvılarından kaynaklı sperm oksidasyonu nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür (Kayıkçı ve ark. 2002).

### **2.4.1.2. Likefaksiyon:**

Ejakülat ilk çıkarıldığında koagüle haldedir. Seminal veziküllerde bulunan semenogelin proteini ile koagüle olan semen, prostat kaynaklı proteolitik enzimlerle sıvılaşır (Pryor ve Howards 1997). Semen sıvılaşmasına likefaksiyon denir (Gökçe 2011).

### **2.4.1.3. Hacim:**

Semen ejakülasyonla atıldıktan sonra yoğun bir yapısı vardır. Semen miktarı yaklaşık olarak 2-6 ml arasında olmaktadır. Semen hacmi (volümü) kişiden kişiye, hatta aynı kişide bile farklılık göstermektedir. 6 ml'den yüksek ise hiperspermik, 1 ml veya daha az ise hipospermik denmektedir. Hiperspermide hastaların cinsel perhiz süresi uzundur veya seminal sıvısı fazladır. Bu durum genel itibariyle subfertilite ile birlikte görülmektedir (Pryor ve ark. 1997; 2010 WHO).

Semenin hacmi 1 ml'den düşük çıktığı zaman semenin doğru bir şekilde alınıp alınmadığına bakmak gerekmektedir. Spermin sayısı; semen örneğinin likefaksiyon durumu, sayım işlemi sırasındaki ışığa maruziyet, homojenizasyonun tam yapılıp yapılmadığı gibi faktörler sperm sayımının doğruluğunu etkilemektedir. Sayım yapılırken işlemin kısa sürede gerçekleştirilmesi, spermlerin mikroskop ışığının olduğu bölgede toplanması yüzünden yanıltıcı sonuç verebileceğinden önemlidir.

### **2.4.1.4. Viskosite:**

Likefaksiyondan sonra geniş ağızlı (yaklaşık 1,5 mm) plastik pipete örneği dikkatlice çekip yerçekiminin etkisiyle damlamasını bekleyip damla ile pipet arasında

oluşan ince ipliğin uzunluğunu gözlemleyerek viskozitesi ölçülür. Normal viskoziteli bir semen likefiye olduktan sonra pipeti damlalar halinde terk eder (Gökçe 2011).

#### **2.4.1.5. pH:**

Semen pH' sı esas olarak alkali özellikteki seminal vezikül sekresyonu ile asidik prostatik sekresyon olmak üzere aksesuar bezlerin sekresyonları arasındaki dengeyi yansıtır (Gökçe 2011). Normal semen pH'sı 7.2-8 arasındadır (Dunphy ve ark 1998).

#### **2.4.2. Mikroskopik Analiz**

Bu incelemede sperm sayısı, hareket özellikleri, morfolojik yapı aglütinasyon olup olmadığı, lökosit ve yuvarlak hücrelerin boyanması ve sayımı, gerekli hallerde vitalite araştırmaları yapılır (Kayıkçı ve ark. 2002)

##### **2.4.2.1. Sperm Konsantrasyonu:**

Sperm hücrelerinin ejakülattaki konsantrasyonunu belirlemek için genellikle Neubauer hemastometre, Makler kamarası ve tek kullanımlık sayım cihazlarından biri (Mikro-Cell) kullanılmaktadır (Kayıkçı ve ark. 2002).

Günümüzde sayım en çok Makler sayım kamarası kullanılarak yapılmaktadır. Bir damla semen derinliği 10µm olan Makler sayım kamarasının ortasına damlatılır. Kamaranın üzerine her biri 0,1×0,1mm'lik boyutlarında 100 kareden oluşan , 1mm' boyutlarında grid camı kapatılır. Böylece cihaz yardımıyla sabit hacimde semenin incelenmesi mümkün olur. Grid üzerinde 2 satır 1 sütun toplam 30 kare sayılır ( 30:3=10 kare bize milyon/ml'yi verir.) ve sonuç milyon cinsinden 1ml'de ki spermatozoa sayısını verir (Erimşah 2006,WHO 2010).

Sperm konsantrasyonu için en düşük referans değeri ml'de 15 milyondur (WHO 2010). Total sperm sayısı ise sperm konsantrasyonunun tüm ejakülat volümüyle çarpılması sonucu hesaplanır (Gökçe 2011).

#### 2.4.2.2. Motilite Tayini

Spermatozoaların servikal mukusu geçerek, fallop kanalında yumurtayı dölleyebilmeleri için aktif hareketli olmaları gerekir. Özellikle motilite değerlendirmelerinin subjektif olarak değerlendirilmesi günümüzde farklı laboratuvar bulgularına yol açar. (Kayıkçı 2002). Semende motil spermatozoa arttıkça gebelik şansı artar. Döllenme için spermatozoanın hareketli olması yeterli değildir, bu hareketin spermatozoayı ileri doğru itecek şekilde olması da zorunludur. Progressif aktivite denen bu ileri hızlı hareket, sadece spermatozoanın dişi genital kanalda ilerlemesi için değil, aynı zamanda oositi örten yapıların delinip döllenmesinin gerçekleşmesi için de gereklidir ( Gökçe 2011).

Ejakülasyondan sonra likefiye olan semenden hazırlanan taze hazırlanmış preperatların stabil hale gelmesi için yaklaşık bir dakika bekletilmeleri gerekir (Gökçe 2011).

#### **Spermatozoaların motilite değerlendirilmesi:**

(+4) ileri hızlı hareket 25µm/s 37 °C'de ya da 20 µm/s 20°C'de 25 µm yaklaşık olarak beş baş uzunluğuna veya yarım bir kuyruk uzunluğuna tekabül eder.

(+3) İleri yavaş hareket (<5µm/s)

(+2) Yerinde hareketli

(+1) Hareketsiz WHO kriterlerine göre, spermatozoaların en az %50 'si nin motil; motil spermatozoalarında en az %25'inin hareketli olması gerekliliği açıklanmıştır(2010 WHO).

Motilite değerlendirilirken konsantrasyon sayımında olduğu gibi X 20 büyütmede ve karelerde yapılır. Motil spermlerin toplam sperm sayısına oranı yüzde olarak motiliteyi verir (Duru 1998, Rrumbullaku 2005).

#### 2.4.2.3. Vitalite

Spermlerin canlılığı spermin hücre membran bütünlüğüyle alakalıdır. Hücre ölümünden sonra, sperm hücre zarının geçirgenliğinin artması boyaların hücre içine geçişine neden olur. Hareketsiz spermler ölü değildirler. Bu hareketsiz ve ölü spermleri ayırmak için özel boyalar kullanılır..

Semen numunesi alındıktan sonra dehidratasyon ve ısı değişikliklerinin sperm vitalitesini olumsuz yönde etkileyeceğinden dolayı likefaksiyon süreci tamamlandıktan hemen sonra maksimum 30 dakika içerisinde spermin vitalite değerlendirilmesi gerekmektedir. Canlı spermatozoa yüzdesi spermin sağlam bir hücre zarı ile tanımlanmasıyla belirlenir. Bu genellikle zarar görmüş plazma membranı nedeniyle ölü bir hücrenin boyayı içine alıp almama yöntemi kullanılarak yapılır. Bu yöntemde canlı hücreler boya almaz, cansız hücreler boyanır.

Hücre membranının bütünlüğüyle belirlenen spermlerin canlılık derecesi rutin olarak numunelerin hepsinde belirlenebilse de ileriye doğru hareketli spermlerin yaklaşık %40'tan az olduğu numunelerde vitalite özellikle önemlidir.

## 2.5. WHO'nun Semen Parametrelerine Bakış

Spermiyogram testinin erkek infertilitesinde ölçü olarak alınması 1930 lara dayanmaktadır. Semen analizi erkek infertilitesinin araştırılmasında önem taşımakta ve seminifer tübüllerin, epididimin, aksesuar bezlerin fonksiyonları hakkında bize bilgi vermektedir. (Esteves ve ark. 2011).

WHO' da semen analizleri için yapılan labaratuvar değerlendirilmeleri için periyodik olarak klavuzlar yayınlanmaktadır. 1980,1987,1992,1999 yıllarında WHO kriterlerinde güncellemeler yapıldı ve sonucunda 2010 yılında yayımlandı (Esteves ve ark. 2011) (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Yıllara göre WHO kriterleri. (ND: tespit edilememiştir)

Semen özellikleri	WHO 1980	WHO 1987	WHO 1992	WHO 1999	WHO 2010
Hacim (mL)	ND	≥ 2	≥ 2	≥ 2	1.5
Sperm sayısı (10 <sup>6</sup> / ml)	20-200	≥ 20	≥ 20	≥ 20	15
Toplam sperm sayısı (10 <sup>6</sup> )	ND	≥ 40	≥ 40	≥ 40	39
Toplam hareketlilik (% hareketli)	60	≥ 50	≥ 50	≥ 50	40
Aşamalı hareketlilik <sup>2</sup>	≥ 2 <sup>3</sup>	≥% 25	≥% 25 (a sınıfı)	≥% 25 (a sınıfı)	% 32 (a +b)
Canlılık (% canlı)	ND	≥ 50	75	75	58

2010 da yayınlanan kılavuzda 7 ülkeden toplanan referans değerleri, toplam 1953 semen numunesinin verilerinden elde edilmiştir. WHO nun klavuzundaki referans limitleri klinisyenlere fertilité değerlendirilmesi tahmininde yardımcı olacak kanıta dayalı eşikler sağlamaktadır. Fertilité ile ilgili semen analizi değerlendirmeleri tüm dünya ülkelerindeki insanları kapsamadığı için bölgesel farklılıkların tam anlamıyla değerlendirilmediğiyle ilgili söylemlerde söz konusudur. 2010 WHO klavuzunda sperm parametreleri son 20 yılla karşılaştırıldığında değerlerdeki düşüş net bir şekilde gözlenmektedir (Esteves ve ark. 2011).

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde son WHO referans değerlerinin uygulanması birçok infertil çiftin yeniden değerlendirilmesine sebep olmuştur. Spesifik olarak daha önce sperm parametreleri yeni referans sınırlarından daha büyük ancak, önceki değerlerden düşük olan erkek faktörlü infertil sınıfa giren çiftler şimdi ise açıklanamayan veya kadın faktörü infertilitesi olarak değerlendirilmektedir. Daha önce anormal sperm analizine sahip olarak kategorize edilen hastaların parametreleri bu değerlendirme sonucunda normal kabul edilmektedir.

Bu yeni sınıflandırma infertil çiftin daha uygun bir ekonomik maliyetle değerlendirilmesi, erkek faktör değerlendirilmesinde bir gecikme, infertilitenin tanı ve yönetiminde de gecikme gibi farklı sorunlarla karşımıza çıkacaktır. 2010 WHO referans değerlerine göre normal değerlere sahip olan kişi 1999 WHO referans değerlerine göre anormal bir analize sahip olarak kategorize edilecektir.

Carlsen ve ark. (1993) , 1938 ila 1990 yılları arasında semen kalitesi üzerinde çalışılan 61 farklı çalışmayı değerlendirdiler ve sonuçta semen konsantrasyonunun 1940-1990 yılları arasında önemli ölçüde azaldığını gösterdiler. 1940'larda 113milyon/ml olan konsantrasyon, 1990'larda 66 milyon/ml'ye düşmüş, Carlsen ve arkadaşları'nın 'Son 50 yılda sperm kalitesinde önemli bir düşüş olmuştur''la ilgili tartışmaları bugünde azalmadan devam etmektedir (Levine ve ark. 2017).

1934 den 1996 ya kadar olan dönemde yapılan 101 çalışma ile genişletilmiş bir meta analizde elde edilen bilgi son 10 yılda sperm konsantrasyonunun %50 oranında azaldığını göstermektedir (Merzenich ve ark. 2010).

Sperm sayısı çeşitli nedenlerle halk sağlığı açısından önemli ve de en başta genel fertilité ve erkek faktörlü infertilitenin belirlenmesinde çok önemli bir

bileşendir. Erkek faktörlü kısırlığın ekonomik ve toplumsal yükü yüksektir ve gittikçe artmaktadır(Wihters ve ark. 2014).

## **2.6. Sperm Kalitesini Etkileyen Faktörler**

### **2.6.1. Çevresel Faktörler:**

Son yıllarda semen kalitesinin azaldığına dair net kanıtların bulunması dolayısıyla bu azalmaya sebebiyet veren faktörler sürekli araştırılmaktadır.

İnsan endokrin sistemini bozan kimyasallar normal büyüme ve gelişmenin düzenlenmesini sağlayan, homeostazın sürdürülmesini sağlayan hormonlara direk etki ederler. Bu kimyasal maddeler ve ya bileşenleri androjenik veya östrojenik reseptörlere bağlanarak artmış veya azalmış gen ifadelerini ortaya çıkarabilir. Bu etkenler; furanlar, kimyasal dezenfektanların üretimi, kimyasal siterilizasyonda kullanılan etilen oksid, inceltici olarak endüstride kullanılan glikol eterleri, içme suyunda direk temas eden aktifenol, kadmiyum, manganez, kurşun gibi pil ve akülerde bulunan metallere, civa, pestisitler, tıbbi cihaz ve kozmetikte kullanılan ftalatlar, benzen, tolüen, ksilen gibi solventler ve sigara kullanımınıdır. Bunların erkek üreme bozuklukları üzerindeki etkisi oldukça yüksektir. Bunlar semen kalitesini düşürmüş, testiküler hacim ve hormonal değişim yaparak puberte zamanını değiştirmiş, sertoli hücrelerini hasarlayarak testiküler gelişimi bozmuş, üreme sisteminin malformasyonu gibi patolojilere sebebiyet vermiştir. Endokrin sistemi bozan böcek ilaçları ve diğer çevresel kirleticilerin sperm kalitesini düşürdüğü genel bir kanaattir. Azalan sperm sayısı, kriptorşidizm, hipospadias, testis kanseri ile olan ilişkileri, endokrin sistem bozan kimyasallar, pestisitler, diyet, stres, sigara gibi etkenlerle ilişkilendirilmektedir(Esteves 2012).

Ftalatların tek başına erkek infertilitesindeki etkilerinin yıllık maliyeti 4,7 milyar EURO olarak tahmin edilmektedir. Danimarkada elde edilen gebeliklerin %8'inde Yardımcı Üreme Tekniklerinde faydalanılmaktadır. Bununla birlikte 4615 kriptorşidizm vakasına 130 milyon EURO, 6830 testis kanseri vakasına yıllık 848 milyon EURO maliyet belirtilmiştir. Son yıllarda semen kalitesinin azaldığına dair net kanıtların bulunması dolayısıyla bu azalmaya sebebiyet veren faktörler sürekli araştırılmaktadır (Perheentupa 2019).

İnsan çalışmalarının bir çoğu çevresel, kimyasal kirletenlere maruz kalma ile erkek infertilitesinin bozunması arasında bir ilişki olduğu öne sürülmektedir. Global eşitlik ve sağlığın sağlanması amacıyla kimyasal kirleticilere maruz kalmanın önlenmesinin öncelik olması netleşmiştir (Esteves 2012).

### **2.6.2. Sigara, Alkol Kullanımı ve Sperm Kalitesi**

Dünya üzerinde sigara içme oranlarına bakıldığında, Her 3 erkekte 1'inin ve her 6 kadından 1'inin sigara içicisi olduğu bilinmektedir. Sigaranın, kardiyovasküler, solunum sistemi, mesane, serviks, böbrek, pankreas ve mide gibi organlarda patolojiye sebebiyet verdiği bilinmekle birlikte sigara içimiyle fertilité arasındaki ilişkide araştırılmıştır. Bu değişik araştırmalar da gösterilmiştir (Ramlau ve Hansen 2010).

1987 ve 2004 yılları arasında 2542 sağlıklı erkek sperm analizi yapıldığında sigara içenlerin seminal sıvı volümlerinde, sperm sayılarında, hareketli sperm yüzdesinde bir azalma olduğunu buldular. Bununla birlikte günde 20 den fazla sigara içen erkeklerin içmeyenlere kıyasla sperm konsantrasyonlarında %19 gibi bir azalmanın olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada 1786 erkek toplam 655 sigara içen, 1131 içmeyen değerlendirildiğinde sperm konsantrasyonunun %15.3, total motil sperm sayısının %16.6 düştüğü gözlenmiştir.

Merino ve ark.(1998), 358 Meksikalı erkekte yapmış olduğu çalışmada sigara içenlerin sperm konsantrasyonu ve anormal morfoloji sperm gözlerken, günlük 10 sigaradan az içenlerde semen analizlerinde düşüş olduğu zayıf içici olarak nitelendirilen bu grubun fertilitéde bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir.

Levine ve ark.(2017), 29000 erkekte yaptığı bir meta analizde tüm sperm parametrelerinin infertil ve fertil erkeklere uyguladığında sigara içiminin semen volümü, semen konsantrasyonu ve progressif motilite üzerine olumsuz etkilerini ifade edilmiştir. Aynı araştırmacılar sperm konsantrasyonunun doğum öncesi alkol maruziyetiyle ilişkisini araştıran bir çalışma yaptılar. Gebelik sırasında haftada 4 ila 5 kez içki içen annelerin erkek çocuklarının sperm konsantrasyonu 40 milyon/ml iken ;haftada 1 veya daha az içki içen annelerin erkek çocuklarının sperm konsantrasyonuna bakıldığında sonucun 59 milyon/ml olduğu ortaya konuldu. Bunun sonucunda semen hacmi ve toplam sperm sayısını alkole maruz kalma ile



ilişkilendirmişlerdir. Bu sonuçlar alkolün doğum öncesi alımını sertoli hücreleri ve dolayısıyla sperm konsantrasyonu üzerinde kalıcı bir etkiye sahip olduğunu destekler.

### **2.6.3. Östrojen ve Benzeri Kimyasallar ve Sperm Kalitesi**

Günlük yaşamda östrojen hareketlerini taklit edebilen birçok kimyasal kokteyle maruz kalınmaktadır. Bunlar doğadan ya da dolaylı yoldan hormonları taklit edebilmektedir. Gıda kutularının plastik kaplamalarında, böcek ilaçlarında, plastiklerde ve boyalarda bulunurlar. Bu ksenaöstrojen olarak tanımlanan maddeler hedef hücrelerde östrojen reseptörlerine bağlanarak hücre içindeki spesifik östrojenlere yanıt veren genleri düzenlerler. Bunlar içerisinde DDT, egzoz dumanları, yine tedavi amaçlı kullanılan DES ilacının kullanımı sonucunda bu kadınların çocuklarında genital anomalilere rastlanmış ve erkek çocuklarında ise azalmış semen hacmi gözlenmiştir (Dindyal 2003).

Bir diğer zayıf östrojen kaynağı fitoöstrojenlerdir. Özellikle soya ürünlerinde çok zengin bulunan bu maddenin diyetlerdeki kullanımı östrojenle karşı karşıya kalmayı önemli ölçüde artırmaktadır (Dindyal 2003).

Bir başka östrojen kaynağı da özellikle hamile ineklerden elde edilen süt, östrojen sülfattan zengin ve hamile olmayan inek sütleriyle birlikte işlemden geçirilirler ve bunların tüketimi insanlarda metabolizmada bir takım değişikliğe yol açabilir. Bununla birlikte artan sıcaklıklar, küresel ısınma, ozon tabakasının incilmesiyle daha fazla radyasyonun insanlara ulaşması, tv, mikrodalga fırın, röntgen gibi ışınlarla maruziyet sperm üretimini azalttığı düşünülmektedir (Dindyal 2003).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma 2001 – 2005 yılları dahil olmak üzere (1. Grup) , 2014 – 2018 yılları dahil olmak üzere (2. Grup) 5'er yıllık periyotlar halinde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesine rutin semen analizi için müracaat eden vakaların 1999 WHO (1. Grup) ve 2010 WHO (2. Grup) kriterlerine göre motilite , hacim, vitalite ve konsantrasyon değerleri normal standartlar içerisinde olan normospermili numunelerin seçilmesiyle yapıldı.

Herbir gruptan her yıl için 200'er toplamda 5yıl için 1000 numune değerlendirildi. Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar etik kurulunun 18 Ekim 2019 tarih, 2019/2138 sayılı izni ile gerçekleştirildi.

#### **3.1. Numunelerin Hazırlanması**

Meram Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesine spermiyogram amaçlı gelen vakaların WHO kriterlerine uyumlu 3-5 günlük cinsel perhiz olmasına dikkat edilerek steril nontoxic kaplara numuneler alındı. Numuneler oda sıcaklığında 20-25 dakika likefiye oluncaya kadar bekletildi.

Rutin spermiyogram testleri yapıldıktan sonra 1.grup için 1999 WHO normospermi kriterlerini sağlayan , 2.grup için ise 2010 WHO normospermi kriterlerini sağlayan numuneler değerlendirmeye alındı.

Buna göre 1999 WHO ve 2010 WHO kriterlerinde yer alan motilite, total hacim , vitalite ve konsantrasyon parametreleri her bir grup için ayrı ayrı değerlendirildi.

## 3.2. Değerlendirilen Sperm Parametrelerinin Rutin Prosedürü

### 3.2.1. Motilite:

Likefiye olan semen pipet yardımıyla iyice homojenize edildikten sonra yaklaşık 10 mikro litrelik örnek makler kamerasına konulup 2 satır ve 1 sütunda toplam 30 kare üzerinden motilite değerlendirilmesi % (a+b) 1999 WHO ; % (a+b+c) 2010 WHO kriterlerine göre tespit edildi (**Resim 7**).

1999 WHO sperm motilite referans değerleri şöyle değerlendirilmiştir: (**Tablo 2-3**)

a→ hızlı, ileri, hareketli: Hızlı doğrusal progressif hareketli.

b→ yavaş ileri hareketli: Yavaş doğrusal progressif hareketli.

c→ yerinde hareketli

d→ hareketsiz

Bu standartlara göre a→ %25 ten fazla, a+b →%50 olmalıdır.

2010 WHO sperm motilite referans değerleri ise şöyledir (**Tablo 2-3**):

a→ ileri hareketli: Hızı ne olursa olsun, spermin aktif olarak dairesel veya lineer hareketli olması

b→yerinde hareketli: İlerlemenin olmadığı motilitenin tüm modelleri.

c→ hareketsiz

Bu standartlara göre a →%32, a+b → % 40 olmalıdır.

### 3.2.2. Vitalite:

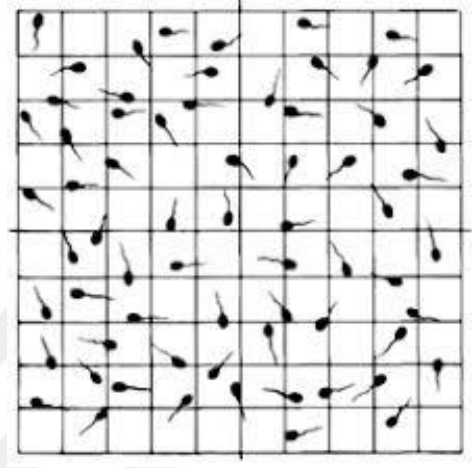
Likefiye ve homojenize edilen semen 1:1 oranda %0,4'lük trypan blue ile karıştırılarak oda sıcaklığında bekletildikten sonra minimum 100 hücre sayılarak boya almamış sperm yüzdesi tespit edildi (**Tablo 4-5**).

### 3.2.3. Hacim:

Likefiye olan semen, ölçülü pipet yardımıyla aspire edildikten sonra pipet dik tutularak semenin sızması beklendi ve hacim miktarı tayin edildi (**Tablo 4-5**).

### 3.2.4. Konsantrasyon:

Likefiye olan semen, makler kamarasına 10µl damlatılarak üzeri grid ile kapatılır. X20 objektif büyüklüğünde her 10 karede sayılan hücrelerin 1 milyona karşılık geldiği düşünülerek toplamda 30 karedeki sperm sayılarak doğru sonuca ulaşıldı. (Tablo 4-5) (Resim 7)



**Resim 7:** Makler kamerasında sperm sayımı (American Proficiency Institute – 2010 Educational commentary current methods to determine sperm counts (09.12.2020))

**Tablo 2:** Yıllara göre WHO'da yayınlanmış motilite, hacim, vitalite, konsantrasyon parametre değerleri

WHO/ Yıllar	WHO 1980	WHO 1987	WHO 1992	WHO 1999	WHO 2010
Motilite %	≥60	≥50	≥50	≥50	40
Hacim ml	Tespit edilememiştir	≥2	≥2	≥2	1,5
Vitalite %	Tespit edilememiştir	≥50	≥75	≥75	58
Konsantrasyon milyon/ml	20-200	≥20	≥20	≥20	15

#### 4. BULGULAR

2001-2005 yılları arası seçilen 1000 normospermili numune (Grup 1) 1999 WHO kriterlerine göre , 2014-2018 yılları arası seçilen 1000 normospermili numune (Grup 2) 2010 WHO kriterlerine göre değerlendirilmek amacıyla çalışmaya alındı. ( **Tablo 3,4,5** )

**Tablo3:** WHO 1999 ve WHO 2010 sperm parametre değerleri

Parametre	WHO 1999	WHO 2010
Semen hacmi (mL)	$\geq 2$	1.5
Toplam sperm (106 /ejakulate)	40	39 (33-46)
Sperm sayısı/ ml (106 / ml)	20	15 (12-16)
Total motilite (a+b ) (%)	$>50$	40 (38-42)
Hızlı ileri hareketli,%	25	32 (31-34)
Vitalite (canlı spermatozoa, %)	75	58 (55-63)
Sperm morfoloji (normal form, %)		4 (3.0-4.0)
pH	$\geq 7.2$	$\geq 7.2$
Peroxidaz-pozitif lökosit (106/ml)	$<1.0$	$<1.0$

Grup 1 ve Grup 2'ye ait sperm motilite, hacim, vitalite ve konsantrasyon parametre değerlerinin ortalaması aşağıda verilmiştir. (**Tablo 4 ve Tablo 5**)

**Tablo 4:** Grup 1 2001-2005 yılları sperm motilite, hacim, vitalite ve konsantrasyon ortalamaları

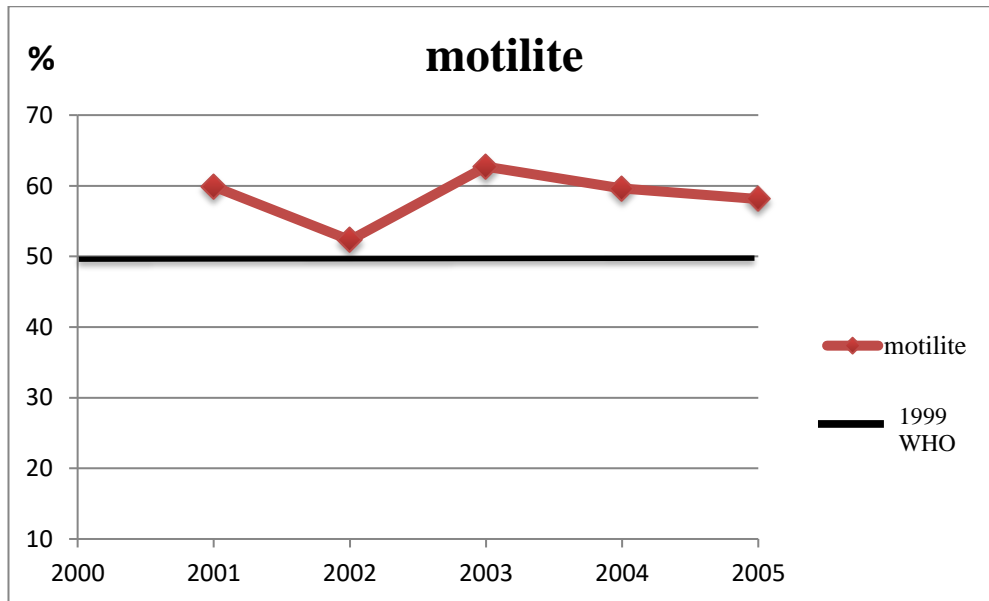
Yıllar	% Motilite (a+b)	Hacim ml	% Vitalite	Milyon/ml Konsantrasyon
2001(n=200)	59,94	3,07	81,71	50,9
2002(n=200)	52,3	3,1	83,08	62,3
2003(n=200)	62,7	2,7	76,9	49,2
2004(n=200)	59,6	2,9	92,1	55,3
2005(n=200)	58,1	3,02	80,4	46,4

**Tablo 5:** Grup 2 2014-2018 yılları sperm motilite, hacim, vitalite ve konsantrasyon ortalamaları

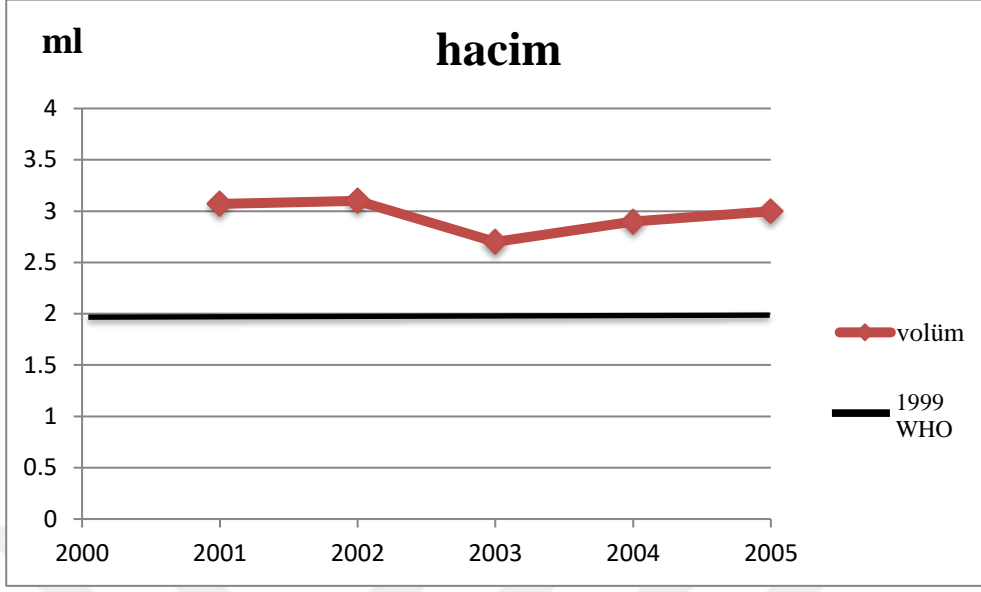
Yıllar	% Motilite (a+b+c)	Hacim ml	% Vitalite	Milyon/ml Konsantrasyon
2014(n=200)	58,3	3,2	89	74
2015(n=200)	57,7	3,2	89	70
2016(n=200)	52,6	3,1	87	59
2017(n=200)	50,8	2,9	84	47
2018(n=200)	51,4	2,7	83	46

Grup 1 için Grafik 1,2,3,4 ( **motilite, hacim,vitalite, konsantrasyon**) ve Grup 2 için Grafik 5,6,7,8 ( **motilite, hacim, vitalite, konsantrasyon**) olarak hazırlanmıştır.

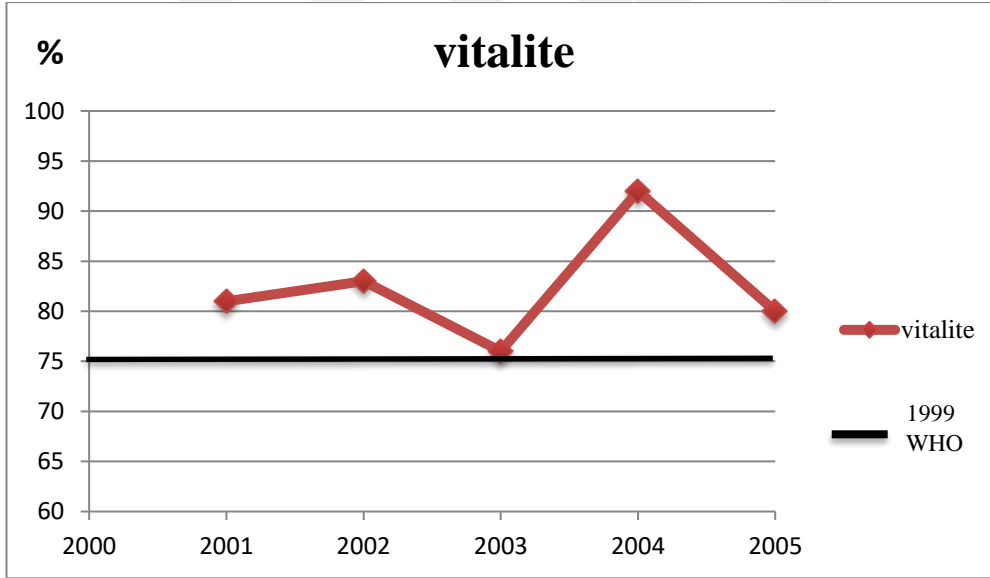
Grup 1 için motilite sonuçları 1999 WHO ‘ ya göre değerlendirildiğinde 2002 yılında alt referans sınırına yaklaştığı diğer yıllarda dalgalı bir seyir izlediği (**Grafik 1**); hacim sonuçlarında 2003 yılında bir düşme eğilimi içinde olduğu (**Grafik 2**); vitalite sonuçlarının analizinde de 2003 yılında alt sınır referans değerine yaklaştığı diğer yıllarda dalgalı bir seyir izlediği (**Grafik 3**); ve konsantrasyon sonuçları değerlendirildiğinde yıllar arasında iniş çıkışlı bir seyir izlediği tespit edildi (**Grafik 4**).



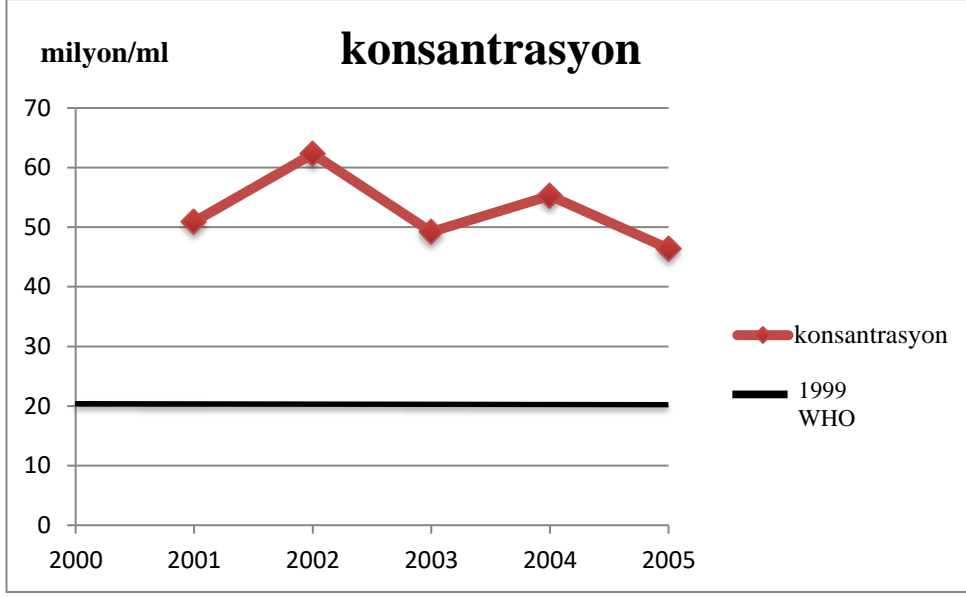
**Grafik 1:** 2001-2005 yıllarına ait 1000 numunenin motilite analizi



**Grafik 2:** 2001-2005 yıllarına ait 1000 numunenin hacim analizi

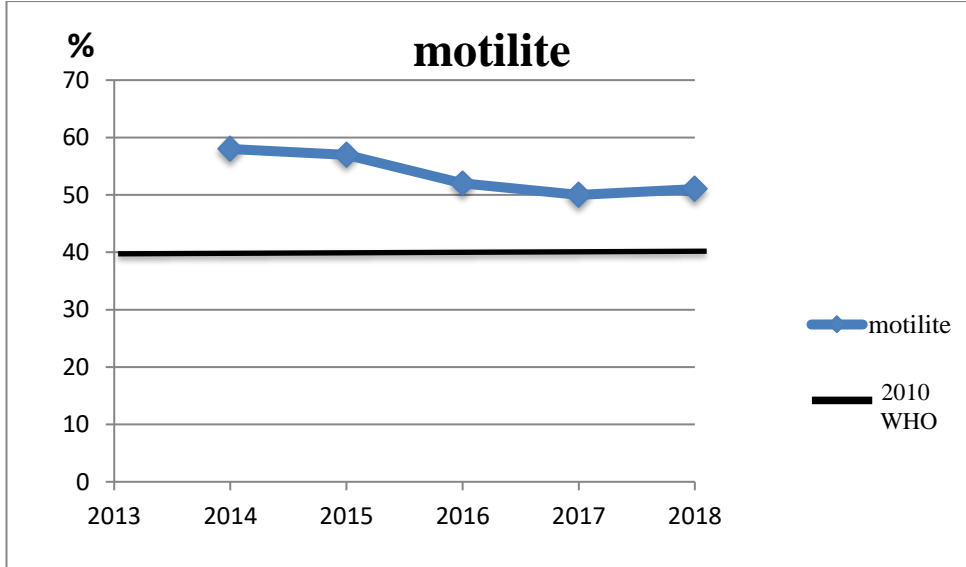


**Grafik 3:** 2001-2005 yıllarına ait 1000 numunenin vitalite analizi



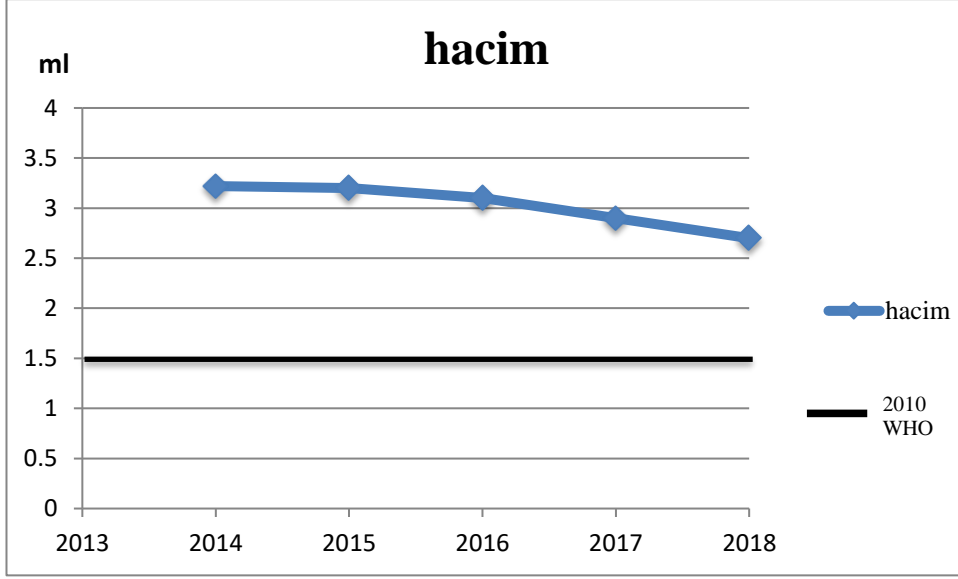
**Grafik 4:** 2001-2005 yıllarına ait 1000 numunenin konsantrasyon analizi

Buna karşın Grup 2 için motilite, hacim, vitalite ve konsantrasyon sonuçları 2010 WHO'ya göre değerlendirildiğinde bütün parametrelerde yıllara göre belirgin bir düşme eğiliminin olduğu tespit edildi (**Grafik 5,6,7,8**).

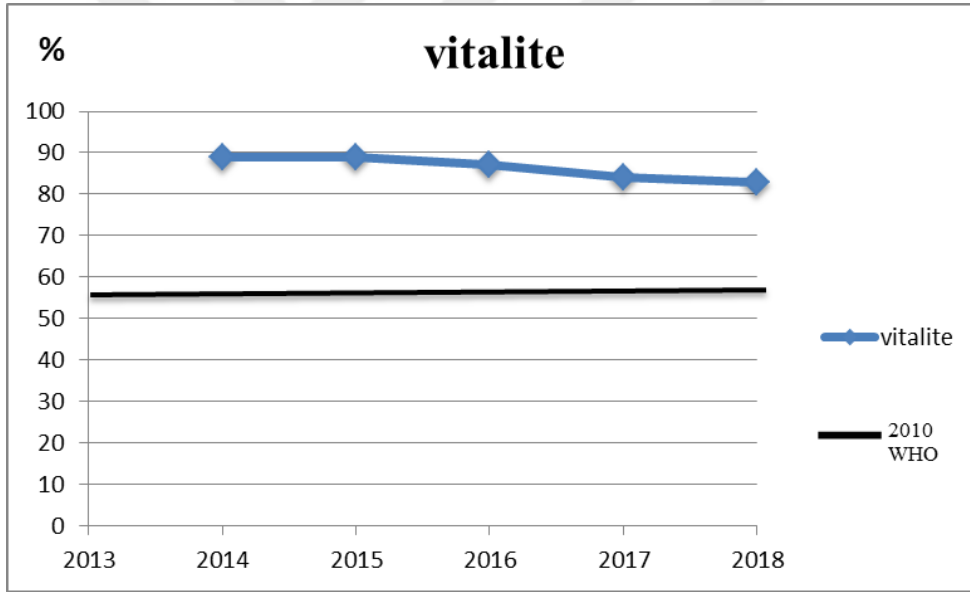


**Grafik 5:** 2014-2018 yıllarına ait 1000 numunenin motilite analizi

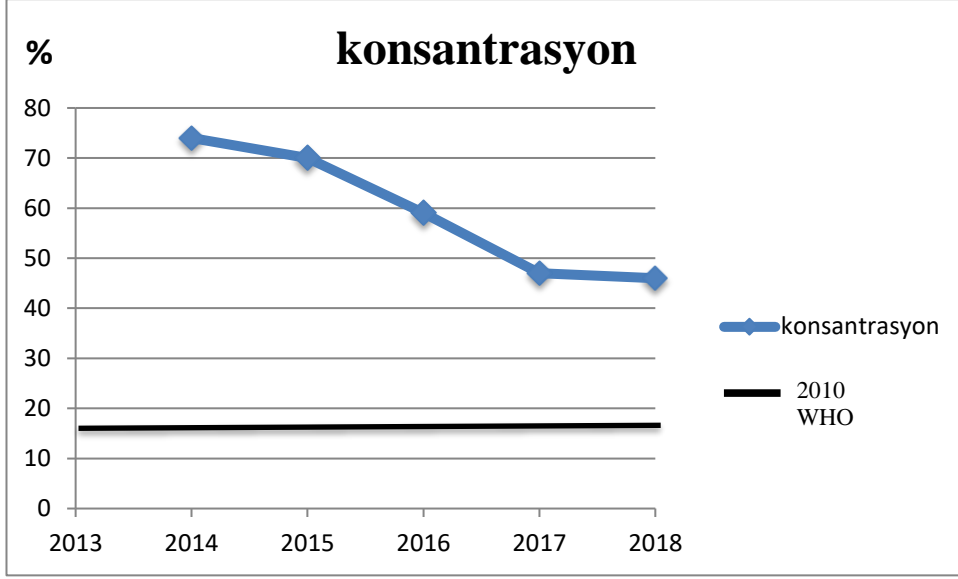




**Grafik 6:** 2014-2018 yıllarına ait 1000 numunenin hacim analizi



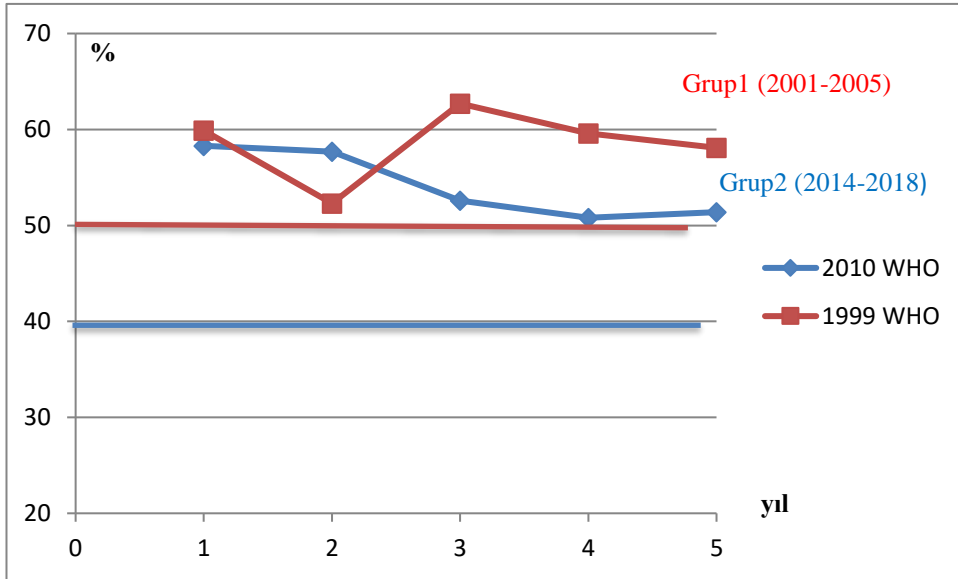
**Grafik 7:** 2014-2018 yıllarına ait 1000 numunenin vitalite analizi



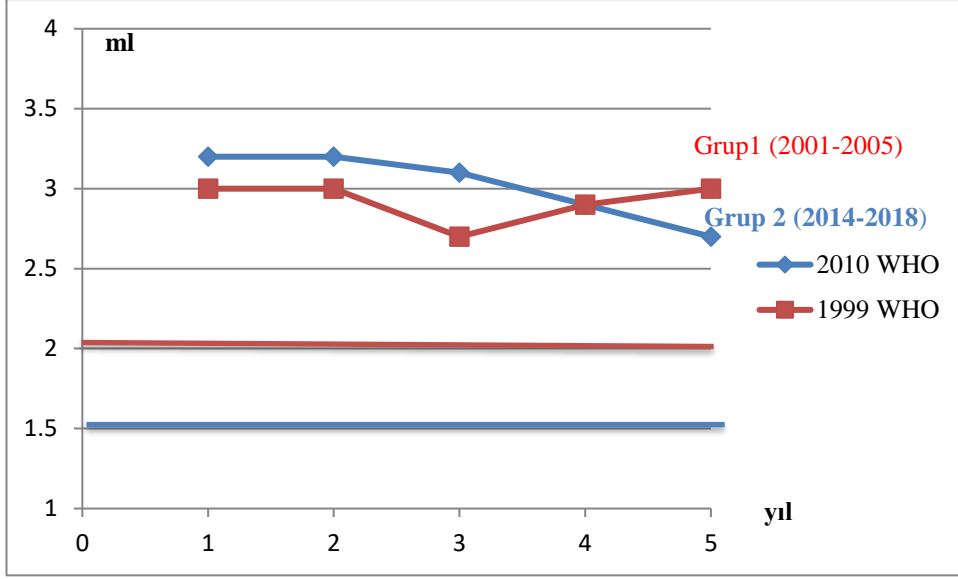
**Grafik 8:** 2014-2018 yıllarına ait 1000 numunenin konsantrasyon analizi

Yaptığımız çalışmada 2010 WHO semen parametre değerleri referans alınarak 2014-2018 yıllarına ait çalışılan sperm değerleri ( Grup 2), 1999 WHO referans değerlerine göre tekrar değerlendirmiş; 1999 WHO semen parametreleri referans alınarak 2001-2005 yıllarına ait çalışılan semen parametre değerleri, 2010 WHO'a göre tekrar değerlendirildiğinde tüm değerlerin alt referans değerlerinin üstünde kaldığı tespit edildi. (Grafik 9,10,11,12)

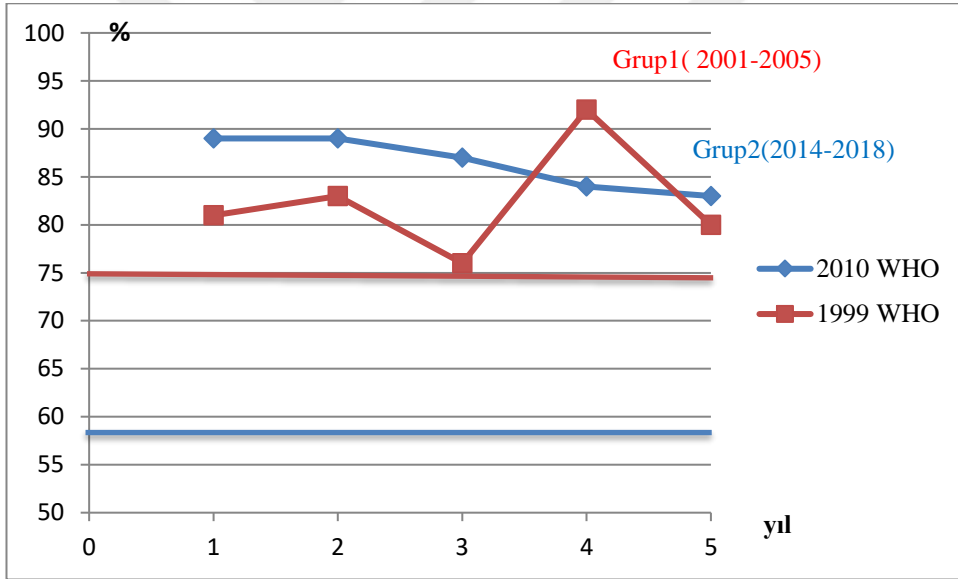
(Grafik 9,10,11 ve 12'de 'yıl' Grup 1 ve Grup 2'ye ait yılları temsil etmektedir.)



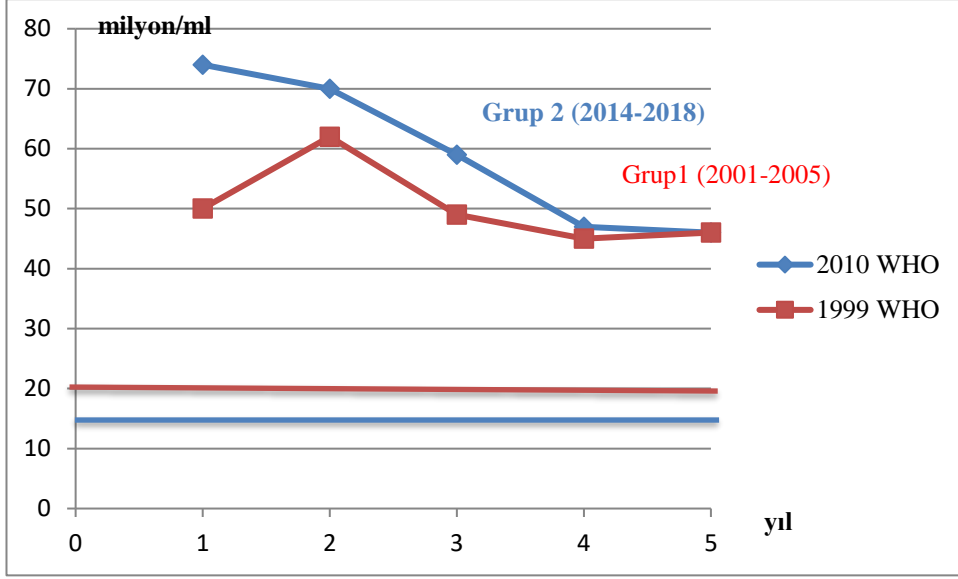
**Grafik 9:** 1999-2010 WHO'ya göre Grup 1 ve Grup 2'nin karşılaştırmalı motilite analizi



**Grafik 10:** 1999-2010 WHO'ya göre Grup 1 ve Grup 2'nin karşılaştırmalı hacim analizi



**Grafik 11:** 1999-2010 WHO'ya göre Grup 1 ve Grup 2'nin karşılaştırmalı vitalite analizi



**Grafik 12:** 1999-2010 WHO'ya göre Grup 1 ve Grup 2'nin karşılaştırmalı konsantrasyon analizi

## 5. TARTIŞMA

Semen analizi, seminifer túbüllerin, epididim ve aksesuar bezlerin fonksiyonel durumu hakkında bize bilgi verdiği için erkek fertilité değerlendirilmesinin temel taşıdır.

Semen analizinin nasıl değerlendirildiğine ilişkin yöntemleri, belirli protokolleri ve referans standartları içeren klavuzları WHO , peryodik olarak yayınlamaktadır. 2010 yılında WHO, 1999 WHO'ya göre daha düşük sperm referans değerlerini yayınladı.

Genellikle WHO parametrelerin minimum eşiklerini klinisyenler değerlendirmekte ve bununla birlikte fiziksel muayene, kapsamlı öykü alma, endokrin ve genetik araştırmalarla semen analizini kombine etmektedirler.

WHO'nun klavuzlarında ortaya konulan parametrelerin alt referans sınırı numunenin geldiği kıta, devlet ve toplam sayı açısından tartışılmaktadır. Bu da bize daha geniş örneklerden standart metodolojik analizlerin belirlendiği çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

### 5.1. Farklı Ülkelere ve Zaman Dilimlerine Ait Değişen Semen Parametrelerine Bakış

Berling ve ark.(1997), tarafından 1985-1995 yılları arasında İsve'te sperm analizi üzerine labaratuvar kayıtları ile yapılan bir çalışmada bu süreler arasında sperm konsantrasyonu ve seminal volümün azaldığı gözlemlenmiştir.

M.Rolland ve ark.(2012), Fransa'da yapmış oldukları bir çalışmada 1988-2007 yılları arasında 10932 infertil çiftin erkek bireylerinin semen analizi yapıldı. Bu popülasyonda yapılan analizler sonucunda sperm konsantrasyonu yılda %1.5, semen hacminde %1.6, toplam hareketlilikte yılda %0.4, normal morfolojide %2.2 azalan eğilimlere rastlanmıştır. Bu popülasyon içerisinden normal sperm sayısına sahip olan bireylerin analizinde de sperm kalitesindeki düşüş zamana bağlı olarak tespit edilmiştir.

Auger ve ark.(1995) Paris'te yapmış oldukları çalışmada 1973 ten 1992'ye kadar 1351 sağlıklı fertil erkeklerde seminal sıvı hacmi, sperm konsantrasyonu ve hareketliliği ölçülmüştür. Hacim değişikliği yıllar arasında değişmezken,1973 te konsantrasyon ml'de 89 milyon iken,1992 yılında 60 milyona düşmüş; (%2,1

azalma ) hareketli spermelerin yüzdeleri ise %0,6 azalmıştır. Geçen 20 yıl içerisinde fertil erkeklerin sperm konsantrasyonunda ve hareketliliğinde bir düşüş olduğu araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir.

Bilotta ve ark.(1999) ; 1981-1995 yıllarını incelemek üzere İtalya'da yapmış olduğu çalışmada sperm konsantrasyonu ve motiliteyi değerlendirmişlerdir. Sperm konsantrasyonunun 1981' de 88 milyon/ml iken,1995'te 61 milyon/ml ye düştüğünü bu düşüşün %30,7'lik bir azalmaya karşılık geldiğini, toplam hareketliliğin ise %74'ten %66 ya düştüğünü tespit etmişlerdir.

Tunus' ta 2009'da; 1996-2007 yıllarını kapsayan bir çalışmada 1835 normal sperm analizi yapılmıştır. 1996'da yapılan çalışmada hacim  $3,5\pm 1,8$ ml, motilite  $\%40,7\pm 13,5$ ; sperm sayısı  $102,9$ milyon $\pm 98$  milyon/ml gözlenirken; 2007' de hacim  $3,1\pm 1,4$ ml , motilite  $\%43\pm 10,3$ ; sperm konsantrasyonu  $92,7\pm 76,2$  milyon/ml olarak gözlemlenmiştir. Aynı zamanda çalışmada 12 yıllık süre içerisinde semendeki lökosit oranının yükseldiği bunun da genital enfeksiyon hastalıklarının bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir (Feki ve ark.2009).

Bir diğer çalışmada Carlsen ve ark.(1993), yine 1930 ve 1991 yılları arasında Index Medicus ve Medline zeminli literatür araştırmalarına göre değerlendirilen 14957 infertilite hikayesi olmayan erkeklerin değerlendirilmesi yapıldığında 1940'lı yıllarda sperm konsantrasyonu 113 milyon/ml iken, 1990'da 66 milyon/ml; semen hacminin ise 3.4ml'den 2.75 ml' ye düştüğü ifade edilmiştir. Artan testis kanseri, kriptorşidizm ve hipospadias gibi hastalıklarla beraber böyle kayda değer bir bozulmanın genital hastalıklarla beraber çevresel faktörlerden de kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

Helsinki Üniversitesi'ndeki bir çalışmada 1981 veya 1991 yıllarında aniden ölen 528 orta yaşlı erkeğin ölümü sonrası testis dokusu incelenir.1981 yılında ölen erkeklerin %56,4'ünün normal ve sağlıklı üretimi varken 1991'de bu rakamın dramatik bir şekilde % 26,9'a düştüğü izlenmiştir. 10 yıl içerisinde testislerin ortalama ağırlığı azalırken fibröz dokunun testisteki oranı artmıştır(Vierula ve ark.1996).

Catanzariti ve ark.(2013), yapmış olduğu çalışmada 1999 WHO kriterlerine göre normal sperm parametrelerine sahip kaç erkeğin, 2010 WHO yıllar içerisinde kriterlerine göre anormal parametreler olarak belirlenmesi için bir çalışma

planlamışlardır. 1999 WHO parametreleri kullanılarak toplanan 427 erkeğin semen parametreleri incelenmiş, bu sonuçların 2010 WHO parametreleri kullanılarak tekrar değerlendirilmesi yapılmıştır. 1999 WHO'ya göre değerlendirilen örneklerin WHO 2010 kriterleri baz alındığında % 37,83'ünün normal ; %46,76'sında her ikisine göre de anormal olduğu gözlenmiştir. 1999 WHO 'ya göre anormal olarak değerlendirilen 82 numunenin 2010 kriterine göre normale döndüğü tespit edilmiştir. Eski kriterlere göre infertil olarak düşünülen hastaların yaklaşık %16'sı yeni sınıflandırmada normal olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar ile her hangi bir infertilite tedavisine ihtiyaç duyulmadığı belirtilmiştir.

Esteves ve ark.(2011), yaptıkları bir çalışmaya göre WHO 'nun 2010 yılında semen parametreleriyle ilgili bir önceki referanslara göre daha düşük değerlerin oluşturulduğunu ifade ederken bir erkekteki fertilitate potansiyeli semen analiziyle sınırlandırılmakta, olgunlaşmamış kromatin veya DNA hasarı gibi sperm fonksiyon bozukluklarının hesaba katılmadığını belirtmişlerdir. 5. Baskı olan 2010 WHO el kitabında referans değerleri 3 kıta 7 ülke toplam 1953 semen analizinden elde edilen verilerden oluşturulmuştur. Burada analiz için standartlaşmış yöntemler kullanılmıştır. 1999 WHO klavuzundaki motilite değerlendirmesinde; hareketli spermin hızlı ve yavaş hareketliliği 'a' ve 'b' olarak ayrı ayrı değerlendirilirken , 2010 WHO'da hızlı ve yavaş motilite ifadesi sadece 'a' da toplanmıştır. Motilite değerlendirmesindeki bu basitleştirme daha objektif bir değerlendirme olarak karşımıza çıkar. Çalışmayı yapan grubun deneyimlerine göre klinisyenler 'a' sınıfı hareketlilik gösteren spermin önemini abartma eğiliminde, hızlı ve yavaş ilerleyen hareketli sperm değerine odaklanmak gerekliliğini 2010 da vurgulamışlardır. Bununla birlikte 2010 WHO semen parametrelerinin belirlenmesinde referans alınan yerler Kuzey Avrupa Ülkeleri ve Amerika'ydı. . Bunun yanı sıra Çin , Hindistan, Afrika, Ortadoğu ve Güney Amerika'da yaşayan milyonlarca fertil erkek bu analize dahil edilmedi. 2010 WHO parametreleri dünyanın en kalabalık 2. Ülkesi olmasına rağmen Hindistan'ı veri bankası içinde kullanmamıştır.

Hintli erkeklerin semen referans değerleri yapılan bir çalışma ile değerlendirildiğinde 2001'den önce 2,74 ml olan semen hacmi 2012-2016 aralığında 2,86 ml olarak ; sperm konsantrasyonu yukarıda bahsedilen 93,39 milyon/ml iken 82,77 milyon/ml'ye düşmüş; toplam hareketlilik %64,20 iken %64,56 olmuştur. Normal morfoloji %70,29'dan %46,49'a; canlılık 73,71'den 71,02'ye düşmüştür. Bu

kayıp oranları bazı verilerde negatif bir eğilim göstermesine rağmen, bazı parametrelerde de ciddi bir düşüşün olmadığı gözlenmiştir (Mishra ve ark. 2013).

Murray ve ark.(2012), yapmış oldukları araştırmada 2010 WHO semen analiz referans değerlerinin 1999 WHO analizleri ile karşılaştırılarak erkek faktör infertilitesi üzerindeki etkileri değerlendirmiş buna göre 2010 referans değerleri semen analizine dayalı bir infertilite değerlendirmesine dayanıyorsa bazı infertil erkeklerin fertil olarak yeniden sınıflandırılmasına neden olduğu bu durumda bu fertilitate değerlendirmesinin tedavi amaçlı daha az erkeğin olduğu anlamına geldiği ifade edilmiştir.

İnfertil çiftlerin değerlendirilmesinde klinisyenler bir yönetim planı belirlemek için semen analiz sonuçlarını önemsemektedirler. Referans limitlerinin dışındaki semen parametreleri sadece erkek kısırlığını tanımlamak için değil değerlendirme ve tedavi önermek içinde dikkate alınmaktadır. Yeni WHO referans değerlerinin aktif olması nedeniyle muhtemelen daha fazla erkek fertil olarak sınıflandırılacaktır. Bu durum erkek fertilitesi için tek başına semen analizine güvenen klinisyenler için önem arz eder. Yapılan bir çalışmada 1999 WHO referans değerlerinin altında olan erkeklerin %15'i 2010 WHO kriterleri standartlarında ve üzerinde olmasıyla normal olarak sınıflandırılmıştır. Tedavi önerileri rutin semen analizi sonuçlarına dayanmaktadır. Mevcut varikozel klavuzları anormal semen analizlerinin varlığında klinik varikozeli olan erkeklerin tedavi olması gerektiğini önermektedir. Yeni WHO referans değerlerinin uygulanması daha önce varikozel onarımı için aday olarak kabul edilen hastaların artık tedaviye uygun görülmemelerine yol açabilmektedir (Esteves 2014).

Yukarıda belirtilen çalışmalarda zamana bağlı olarak değişen semen parametrelerinin tespit edilmesiyle birlikte, bunların aksini söyleyen çalışmalarda vardır:

Axelsson ve ark.(2011), 1940-1990 yılları arasında batı dünyasında sperm sayısında zamana bağlı bir azalma olduğunu ifade etti ve sebep olarakta hipospadias, kriptorşidizm riskleri dahil,erkek üreme işlevinde eş zamanlı bir bozulma, testiküler germ hücre kanserleri, endokrin bozucu kimyasallar ve yaşam tarzıyla ilişkili faktörlerin olabileceği öne sürüldü. Sperm analizleri değerlendirilmesinde laboratuvar analizindeki değişiklikler , irksal farklılıklar gibi faktörler ele alındığında



birçok probleminde beraberinde getirmekte, 2000-2001'de İsveç'te yapılan çalışmada tüm numunelerin aynı laboratuvarında analizi yapılmak üzere 2000-2001 ile 2008-2010 yılları arasındaki fertil erkekler çalışmaya dahil edildi. 2000-2001'de 216 hasta, 2008-2010'da 95 hasta çalışmaya dahil edilmiş ; sigara içenler 1. Grupta %27, 2. Grupta %21 olarak tespit edildi. Ayrıca varikosel (2. Veya 3. Derece )değerleri 1. Grupta (2000-2001) 7,9; 2. Grupta (2008-2010) 6.1 olarak değerlendirildi. Sperm konsantrasyonu 1. Grupta 73 milyon/ml,2. Grupta 71 milyon/ ml, semen hacmi 1. Grupta 3,2 ml,2. Grupta 2,9 ml ; progresif sperm fraksiyonu 1. Grupta % 53, 2. Grupta %53 olarak bulundu.

Genel popülasyondaki erkeklere dayalı sperm parametrelerinde ki bu verilerin son 8-10 yıl boyunca Güney İsveç'te semen parametrelerinde hiç bir bozunma olmadığını göstermektedir. Bu çalışmanın bulguları 1989-1995'e kadar infertil çiftlerin alınan aynı bölge için yapılan araştırmanın bulgularıyla uyumluydu. Sperm konsantrasyonunda ise önemli bir değişiklik görülmedi. İsveç'teki çiftlerde 1983'ten 2002'ye (Scheike ve ark. 2008). 1983'ten 1999'a kadar ki yıllarda doğurganlıkta herhangi bir düşüş olmaması da bu bulguları da desteklemektedir (Akre ve ark.1999).

Bir çok ülkede normal fertil erkeklerdeki semen değerlerinin düştüğü yapılan çalışmalarda rapor edilmektedir. Vierula ve ark.(1996), Finlandiya'lı erkeklerde yapmış olduğu bir çalışmada geçmiş 28 yıl araştırıldı. 238 sağlıklı erkekten ve 5481 bilinmeyen sebepli infertil olgulardan sperm örnekleri çalışıldı. Bu çalışmada hacim, sperm konsantrasyon ve toplam sperm sayısı analiz edildi. Normal erkeklerde hacim 3,3 ml, infertil çiftlerde bilinmeyen sebepli olanlarda hacim 3 ml, sperm konsantrasyonu 133 milyon/ ml; infertil çiftlerin bilinmeyen sebepli olanlarında konsantrasyon 94 milyon/ml, total sperm sayısında 396 milyon/ml'den diğeri ise 309 milyon/ml olarak değerlendirilmiştir. Bazı sperm parametrelerinin 1940'lardaki rapor edilen sonuçlara benzer olduğu tespit edilmiştir. 1940'lardaki sonuçlara göre NewYork'ta 1000 fertil erkekten yapılan çalışmada hacim 3,4; konsantrasyon 107 milyon/ml ; total konsantrasyon ise 390 milyon/ml olarak değerlendirildi (Macloed ve Gold 1951).

Yukarıda bahsedilen farklı ülke ve yıllara ait verilerin bilgisiyle birlikte sperm sayısı fertil erkeklerde 40 milyon/ml düzeyinde olduğunda çocuk sahibi olma şansının yüksek olduğu 40 milyon üzerindeki sperm sayılarında fertilitate açısından ilave bir faydanın olmadığı tespit edilmiştir (Vierula ve ark 1996).

430 çift arasında yapılan ve değerleri 40 milyon/ml olan erkeklerin %65 inin eşlerinin hamile kaldığı; yine değerleri 40 milyon/ml den az olan erkeklerin eşlerinin %51,2'sinin hamile olduğu; değerleri 20 milyon/ml'den az olan bireylerin eşlerindeki hamilelik oranının ise %36.4'e düştüğü gözlenmiştir. Düşük sperm sayısı aynı zamanda az hareketlilik ve anormal şekil ile ilişkilendirilmiştir (Sharpe 2012).

Mishra ve ark.(2018), 1979-2016 yılları arasındaki 37 yıllık süre boyunca semen kalitesiyle ilgili verileri toplamış 6466 fertil 7020 infertil erkeğin semen kalitesini değerlendirmiştir. Her grup içerisinde yapılan istatistiksel analizde, semen parametrelerinde zamana bağlı olarak bir azalma olduğu; bu azalmanın infertil grupta daha hızlı olduğu belirtilmiştir. Semen parametrelerindeki bu düşüşler oldukça kayda değer olsa da bunlar arkasındaki nedenler tam olarak bilinmemektedir. Artan stres seviyeleri, sigara,içki ve uyuşturucu tüketimindeki artışlar, egzersiz eksikliği, sedanter modern yaşam tarzının semen parametrelerindeki azalmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle farklı endüstrilerin hızlı bir şekilde büyümesi bunun sonucunda doğrudan yada dolaylı farklı kimyasalların ortaya çıkması diğer bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu etkenlerin doğum öncesi veya doğum sonrası maruziyetlerindeki sperm parametrelerinin etkilediği öne sürülmektedir . 20 yıla aşkın bir takip çalışmasında hamilelik sırasında alkol alımının erkek çocuklarda daha düşük sperm sayısına sebep olduğu, sigaranın yine aynı sonuçları doğurduğu kanısına varılmıştır. Endokrin bozucu kimyasallar, sigara, alkol ve uyuşturucu maruziyetlerinin özellikle gelişmekte olan ülkelerde yüksek düzeyde çevre kirliliğinin doğurganlık parametrelerindeki düşüşe yüksek miktarda katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışma Meram Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Teknikleri Ünitesi Androloji laboratuvarında daha önce belirtilmiş laboratuvar şartları altında gerçekleştirildi. Çalışmada normospermili numuneler değerlendirilmeye alındı. 2001-2005 yılları ile 2014-2018 yılları için her yıldan 200'er olmak üzere her bir grupta 1000 toplamda 2000 numunenin 1. Grup 1999 WHO kriterlerine, 2. Grupta 2010 WHO kriterlerine göre değerlendirildi. Sonrasında 2. Grup verileri 1. Grup için alınan referans değerlerine göre; 1. Grup verileride 2. Grup için alınan referans değerlerine göre analiz edildi. Bu çalışma retrospektif bir analiz çalışmasıdır.

Yaptığımız çalışmada her 2 grup içinde motilite , volüm, vitalite ve konsantrasyon parametreleri değerlendirildi. Buna göre Grup 1 (2001-2005) sonuçlarında yıllara göre değişkenlik gösteren iniş çıkışların olduğu; Grup 2 (2014-2018) sonuçlarında ise tüm parametre değerlerinde yıllar ilerledikçe düşme eğiliminin olduğu gözlemlendi.

Yukarıdaki verilerle birlikte; gruptaki en yüksek artış ve azalmaları örnekleyecek olursak;

1. Grupta 2003 yılında motilite %62,7 ile, 2004 yılında vitalite %92,1 ile, 2002 'de hacim 3,1 ml ile, 2002'de konsantrasyon 62,3 milyon/ml ile en yüksek değerleri görmüştür.

2. Grupta 2014 yılında motilite %58,3 ile, 2014-2015 yıllarında vitalite %89 ile, 2014-2015 yıllarında hacim 3,2 ml ile, 2014 yılında konsantrasyon 74 milyon/ml ile en yüksek değerleri görmüştür.

2002 yılında motilite değerinde Grup 1'in diğer yıllarına göre bir düşüş gözlenirken , 2003 yılına göre 2004 yılında vitalite değerinde %19,7'lik bir artış gözlemlendi. Yine 2005 yılındaki konsantrasyon miktarına bakıldığında 2002'ye göre %26'luk bir düşüş izlenirken; 2003 yılına göre de 2005'teki hacim oranında %11 lik bir artış izlendi.

Grup 2'nin değerlerine baktığımızda da; 2018 yılındaki motilite değerinin 2014 yılına göre %18 düştüğünü, 2018 yılında vitalite değerinin 2014 yılına göre % 7,7 düştüğünü, 2018 yılında konsantrasyon miktarının 2014'e göre %40 düştüğünü ve yine hacimde de 2018 yılında 2014'e göre %19,2'lik bir düşüklüğün olduğu gözlemlendi.

Grup 1 ve Grup 2 parametre değerleri ortalamasını birbirleri ile karşılaştırdığımızda; Grup2 motilite ortalaması Grup1 motilite ortalamasına göre %1,2 azalmış; Grup 2vitalite ortalaması Grup 1 vitalite ortalamasına göre %5 artmış; Grup 2 konsantrasyon ortalaması Grup 1 konsantrasyon ortalamasına göre %12,1 artmış ve Grup 2'nin hacim ortalamasında Grup 1 hacim ortalamasına göre %2,3 arttığı gözlemlendi.

Yukarıdaki veriler eşliğinde bir değerlendirme yapacak olursak; Grup 1'e ait parametre değerlerinin yıllar arasında iniş çıkışlı bir seyir izlediği, Grup 2'de ise yıllar ilerledikçe çalışılan parametrelerde düzenli bir düşüşün olduğu izlenmiş, bu

düşme eğilimine rağmen Grup2'nin ilgili parametrelerin ortalamaları motilite hariç hacim, vitalite ve konsantrasyon değerlerinin, Grup 1'in ilgili parametrelerinin ortalamalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çok ve ark.(2015), 24693 normospermili Türk erkeklerinin 1995-2011 yılları arasındaki semen kalitesini değerlendirmiş, bizim çalışmamıza denk gelen grup 1 periyodunda; motilite 2001 yılında %59 ile en düşük, 2005 yılında %65,1 ile en yüksek, hacim 2002 yılında 3,39 ml ile en düşük, 2004 yılında 4,24 ml ile en yüksek; sperm konsantrasyon en düşük 2003 yılında 66,8 milyon/ml, en yüksek 2001 yılında 75,7 milyon/ml değerlerini bulmuştur. Seçilen zaman periyodu içerisinde konsantrasyon, motilite ve hacimdeki azalış ve artışlar iniş çıkışlı bir seyir izlemiştir. Çalışmamızda bu parametrelerin 1. Grupta yapılan çalışmaya benzer tarzda iniş çıkışlı bir seyir izlediği tespit edilmiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada Çok ve arkadaşlarının 2015'te yapmış olduğu araştırmalardaki elde edilen verileri göz önüne alındığında 2001-2005 yılları arasında 2002 yılında %52,3 ile en düşük motilite, 2003 yılında 2,7 ile en düşük hacim , 2003 yılında 49,2 milyon/ml ile en düşük konsantrasyon gözlemlendi ve sadece 2003 yılı konsantrasyon değerlerinin her iki çalışmada en düşük değerlere sahip olduğu gözlemlendi.

**Tablo 6:** WHO 1999 ve WHO 2010 alt referans sınırındaki değişimler.

Parametreler	WHO 1999	WHO 2010	Düşüş %
Hacim	2	1,5	25
Konsantrasyon	20	15	25
Hareketlilik	30	40	20
Normal morfoloji	14	4	71

Alshrahni ve ark.(2018), yaptığı çalışmada WHO 1999 klavuz referans değerleri 2010 yılına kadar devam ettiğini, yeni referans değerleri ile birlikte anormal olarak teşhis edilen bir çok erkek normal olarak kabul edildi. Bu çalışma Riyad, Kahire ve Lahar merkezli semen özelliklerinin 2011'den 2014'e kadar retrospektif analizi ile gerçekleştirilmiştir. Toplam 661 erkeğin değerlendirildiği çalışmada WHO 1999 ve WHO 2010 kriterleri kullanıldı. Sonuçlar tüm normal semen parametreleri dikkate alındığında popülasyonun %19'unun sınıflandırmayı anormalden normale değiştirildiğini göstermiştir. Semen parametrelerinin en az bir veya daha fazlası göz önüne alınarak düşünüldüğünde popülasyonun yaklaşık %44'ü,

1999 WHO' dan 2010 WHO kriterlerine geçişle anormalden normale değiştiği gözlemlenmiştir. Yeni eşik değeri kullanıldığında çok daha fazla erkeğin normal kabul edildiğini ancak eski kriter kullanıldığında çok daha fazla erkeğin anormal olabileceği gözlemlenmiştir.

Örnek olarak semen analiz hacminin 1,5 ml; sperm konsantrasyonu 18 milyon/ml; motilite %42 olarak kabul edilen bir örnek 1999 WHO'ya göre alt referans sınırının altındadır. 1999 WHO'ya göre bu sonuçlar anormal olarak kabul edilmesine rağmen 2010 WHO referanslarına göre tüm bu parametreler alt referans sınırı üzerindedir ve sonuç normal olarak kabul edilmektedir. Yine bu örnek 2010 WHO uygulamasından önce analiz edilmiş olsaydı bu erkeklerin testiküler ve sperm fonksiyon testleri dahil olmak üzere erkek genital sistemin klinik ve radyografik muayeneleri sperm DNA fragmentasyonu gibi fertilité değerlendirilmelerine tabi tutulmuş olacaktı veya ekta mali ve psikolojik yüke neden olabilecek Yardımcı Üreme Tekniklerine kişiyi yönlendirmek söz konusu olacaktı.

Çalışmamızda ayrıca 2014-2018 yıllarında 5 yıllık dönem için yapılan 1000 hastaya (Grup 2) ait motilite, hacim, vitalite ve konsantrasyon verileri, bu parametrelerin daha yüksek değerlere sahip olan 1999 WHO sperm alt referans sınırının üzerinde kaldığı tespit edildi.

Son WHO değerlerinin klinik uygulamada kullanılması muhtemelen bir çok infertil çiftin yeniden sınıflandırılmasıyla sonuçlanacaktır. Daha önce erkek faktörü infertiliteye sahip olarak sınıflandırılan çiftler şimdi açıklanamayan veya kadın faktörü kısırlığı infertilitesi olarak teşhis edilecek; 1999 WHO' ya göre anormal sperm analizine sahip olarak kategorize edilenler ise 2010 WHO'ya göre normal olarak kabul edilecektir (Esteves ve ark 2012).

Buna benzer olarak Ashrani ve ark.(2018), infertilite problemleri için kontrol edilen erkeklerin 2010 kriterleri kullanıldığında normal olarak kabul edilebileceğini ancak semen hacmi, sperm konsantrasyonu, motilite veya sperm morfolojisini içeren semen analizinin standart fizyolojik bilgi veremediği, net bir erkek fertilité potansiyelini tahmin etmek için yeterli olmadığını ifade etmişlerdi.

Yine yeni referans değerleriyle ilgili bir çalışmada ideal olarak aynı kişiden daha keskin bir sonucun elde edilmesi için 3 semen analizinin yapılması gerekliliğini bildirmişlerdir (Baker 2015).

2010 referans değerlerinin benimsenmesi coğrafi ve ırksal farklılıklar nedeni ile küresel referans değerlerine ulaşamamasından dolayı tartışılmaktadır. Fertil erkeklerin çeşitli ırksal ve coğrafi özelliklerini değerlendirmek için ileri dönük çalışmalar yapmak bu standartlara uygun laboratuvar dizaynı sağlamaya yardımcı bir strateji ile belirlenmesi daha gerçekçi bir semen analiz parametrelerinin ortaya çıkmasında etkin rol oynayacaktır (Merzenich ve ark. 2010).



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Retrospektif bir analiz olarak gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlarımız şöyledir:

1- Grup 1 motilite sonuçları 1999 WHO'ya göre değerlendirildiğinde 2002 yılında alt referans sınırına yaklaşmış, diğer yıllarda dalgalı bir seyir izlemiştir.

2- Grup 1 Hacim sonuçları 1999 WHO'ya göre değerlendirildiğinde 2003 yılında bir düşme eğilimi olduğu gözlenmiştir.

3- Grup 1 vitalite sonuçları 1999 WHO'ya göre değerlendirildiğinde 2003 yılında alt referans sınırına yaklaştığı diğer yıllarda ise dalgalı bir seyir izlediği gözlenmiştir.

4- Yine Grup1 konsantrasyon sonuçları 1999 WHO'ya göre değerlendirildiğinde yıllar içerisinde dalgalı bir seyir izlediği gözlenmiştir.

5- Grup 2'nin motilite sonuçları 2010 WHO'ya göre değerlendirildiğinde 2018 yılı motilite değerinin 2014 yılına göre %18 düştüğü gözlenmiştir.

6- Grup 2'ye ait vitalite sonuçları 2010 WHO'ya göre değerlendirildiğinde 2018 yılı vitalite değerinin 2014 yılına göre %7,7 düştüğü gözlenmiştir.

7- Grup 2'nin konsantrasyon sonuçları 2010 WHO'ya göre değerlendirildiğinde 2018 yılı konsantrasyon değerinin 2014'e göre %40 düştüğü gözlenmiştir.

8- Grup 2'nin hacim sonuçları 2010 WHO'ya göre değerlendirildiğinde 2018 yılında hacmin 2014'e göre %19,2 düştüğü gözlenmiştir.

9) Grup 1 ve Grup 2 parametre değerleri ortalamasını birbirleri ile karşılaştırdığımızda; Grup2 motilite ortalaması Grup1 motilite ortalamasına göre %1,2 azalmış; Grup 2 vitalite ortalaması Grup 1 vitalite ortalamasına göre %5 artmış; Grup 2 konsantrasyon ortalaması Grup 1 konsantrasyon ortalamasına göre %12,1 artmış ve Grup 2'nin hacim ortalamasında Grup 1 hacim ortalamasına göre %2,3 arttığı gözlenmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

- Abraham L. Kierszenbaum. Çev. Ed. Demir R. Üreme Sistemi. Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş. Ankara, Palme Yayıncılık, 2006; 531-44.
- Akre O, Cnattingius S, Bergstrom R, Kvist U, Trichopoulos D, Ekblom A. Human fertility does not decline: evidence from Sweden. *Fertil Steril* 1999;71:1066 – 069.
- Alshahrani S, Aldossari K, Al-Zahrani J, Gabr AH, Henkel R, Ahmad G. Interpretation of semen analysis using WHO 1999 and WHO 2010 reference values: Abnormal becoming normal. *Andrologia*. 2018 Mar;50(2).
- Aşçı R, Çayan S, Erdemir F, Orhan İ, Yaman Ö, Usta MF, Kendirci M, Ekmekçiöğlü O, Kadioğlu A. Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2013.
- Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*. 1995 Feb 2;332(5):281-85.
- Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A. No secular trend over the last decade in sperm counts among Swedish men from the general population. *Hum Reprod*. 2011 May;26(5):1012-006.
- Aydiner F. Sperm kriyoprezervasyonu sonrasında apoptozun değerlendirilmesi. İzmir. Dokuz Eylül Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. 2008;5-61.
- B.Martin and M.Day, - This week- fresh alarm over threatened sperm, *New scientist* ,Jan 97- 5.
- Baker, K., Li, J., & Sabanegh, E. Jr (2015). Analysis of semen parameters in male referrals: Impact of reference limits, stratification by fertility categories, predictors of change, and comparison of normal semen parameters in subfertile couples. *Fertility and Sterility*, 103, 59–5.
- Barratt CL, Mansell S, Beaton C, Tardif S, Oxenham SK: Diagnostic tools in male infertility-the question of sperm dysfunction. *Asian J Androl*. 2011; 13: 53-8.
- Bay F. Sigara kullanan ve sigara kullanmayan infertil erkeklerde sperm DNA hasarı ve apoptozis. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Konya, 2015 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ender Erdoğan).
- Berling S, Wölner-Hanssen P. No evidence of deteriorating semen quality among men in infertile relationships during the last decade: a study of males from Southern Sweden. *Hum Reprod*. 1997 May;12(5):1002-005.
- Bilgiç E. Erişkin erkek sıçanlarda benzenin testis dokusu üzerine etkilerinin histolojik incelenmesi. Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Elazığ, 2015 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Leyla Canpolat Koyutürk).
- Bilotta P, Guglielmo R, Steffè M. Analisi del declino qualitativo del liquido seminale in Italia negli ultimi 15 anni Analysis of decline in seminal fluid in the Italian population during the past 15 years. *Minerva Ginecol*. 1999 Jun;51(6):223-31.
- Birdal S. C Poli (ADP- Riboz) polimerazın infertil insan ejakülat sperminde incelenmesi: sperm anomalileri ile olan ilişkisi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, 2010 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Faruk Alkan).
- Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB, Scheike T, Giwercman A, Olsen J, Skakkebaek NE Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet*. 1998 Oct 10; 352(9135):1177.
- Bonde JP, Giwercman A, Ernst E: Identifying environmental risk to male reproductive function by occupational sperm studies: logistics and design options. *Occup Environ Med*. 1996, 53: 511-19.



- Budak Ö. Sperm parametreleri ile sperm DNA fragmantasyonu ve kromozom anomalilerinin karşılaştırılması. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Kocaeli, 2014 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Melda Yardımoğlu Yılmaz).
- Caner B.C. Farklı hasta gruplarında sperm morfolojisi ve DNA hasarı arasındaki ilişkinin belirlenmesi. Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 2015 (Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Arzu Hanım Yay).
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992 Sep 12;305(6854):609-13.
- Carlsen E, Giwercman AJ, Keiding N, Skakkebaek NE. Faldende saedkvalitet fra 1930 til 1991 Decline in semen quality from 1930 to 1991. *Ugeskr Laeger*. 1993 Aug 16;155(33):2530-535.
- Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility: a systematic review. *Environ Health*. 2017;16:82.
- Catanzariti F, Cantoro U, Lacetera V, Muzzonigro G, Polito M. Comparison between WHO (World Health Organization) 2010 and WHO 1999 parameters for semen analysis - interpretation of 529 consecutive samples. *Arch Ital Urol Androl*. 2013 Sep 26;85(3):125-9.
- Centola GM, Blanchard A, Demick J, Li S, Eisenberg ML. Decline in sperm count and motility in young adult males from 2003 to 2013: observations from a US sperm bank. *Andrology*. 2016; 4: 270-76.
- Çankaya T. Gelişimi durmuş embriyolarda sık görülen anöplidilerin araştırılması, sperm DNA fregmantasyonu ve sperm fish bulguları ile ilişkisi. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir, 2006 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cihangir Özknay).
- Çoruh D. Cep Telefonu Kullanımının İn Vitro Düzeyde Bazı Semen Parametrelerine Etkileri. Konya. Selçuk Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. 2010;1-24.
- Delilbaşı L. İn Vitro Fertilizasyon Laboratuvar Yöntemleri. Birinci baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri. 2008; 229-55
- Delilbaşı L. İn Vitro Fertilizasyon(IVF) Laboratuvar Yöntemleri, Ankara, Güneş TıpKitapevleri,2008.
- Doğan Ş. Seminal plazma reaktif oksijen türlerinin (ROS) sperm DNA fragmantasyonu ve apoptozu sürecinde infertiliteye olan etkisinin değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, 2008 (Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Çetin Pekçetin).
- Drake LR, Vogl W, Mitchell AW. Pelvis vePerineum. In Yıldırım M. editor. Gray's Anatomi Tıp Öğrencileri için. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2006 .p. 401-64.
- Dunphy BC, Kay R, Barrat CLR. Quality during the conventional analysis of semen, an assential exercises. *Journal of Andrology*. 1998;10:378-85.
- Duru NK. Subfertil ve İnfertil Sperm Parametreleri. GATA Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Notları. Ankara. 1998.
- Duty SM, Singh NP, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Herrick RF, Christiani DC, Hauser R. The relationship between environmental exposures to pthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environ Health Perspect*. 2003 Jul;111(9):1164-169.
- Eisenberg ML, Li S, Cullen MR, Baker LC. Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: analysis of United States claims data. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):629-36.

- Erimşah S. Sperm morfolojisi ve kromatin kondensasyon defektleri arasındaki korelasyon. İstanbul.İstanbul Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. 2006; 5-40.
- Eroschenko VP. Erkek üreme sistemi. In: Demir R. editor. Histoloji atlası. 9.baskı. Ankara: Palme yayıncılık; 2001 .p. 285-99.
- Eröz R, Karataş A, Alkoç OA, Baltacı D, Oktay M, Çolakoğlu S. Apoptozis Hakkında Bilinenler. Düzce Tıp Dergisi. 2012; 14(2): 87-1.
- Esteves SC, Zini A, Aziz N, Alvarez JG, Sabanegh ES Jr, Agarwal A. Critical appraisal of World Health Organization's new reference values for human semen characteristics and effect on diagnosis and treatment of subfertile men. Urology. 2012 Jan;79(1):16-2.
- Esteves SC. Clinical relevance of routine semen analysis and controversies surrounding the 2010 World Health Organization criteria for semen examination. Int Braz J Urol. 2014 Jul-Aug;40(4):443-53.
- Eşrefoğlu M. Özel Histoloji. 1. Baskı. Malatya. Medipres yayıncılık. 2009; 260-61
- Feki NC, Abid N, Rebai A, Sellami A, Ayed BB, Guermazi M, Bahloul A, Rebai T, Ammar LK. Semen quality decline among men in infertile relationships: experience over 12 years in the South of Tunisia. J Androl. 2009 Sep-Oct;30(5):541-47.
- Fisch H. Declining worldwide sperm counts: disproving a myth. Urol Clin North Am. 2008 May;35(2):137-46.
- Geoffroy-Siraudin C, Loundou AD, Romain F, Achard V, Courbière B, Perrard MH, Durand P, Guichaoua MR. Decline of semen quality among 10 932 males consulting for couple infertility over a 20-year period in Marseille, France. Asian J Androl. 2012 Jul;14(4):584-90.
- Gökçe A. Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine Göre Standart Semen Analizi. Turk Urol Sem. 2011; 2: 1-7.
- Gökmen FG. Sistemik Anatomi. Birinci baskı. İzmir. Güven Kitabevi, 2003; 549-60.
- Hatiboğlu Y. Toluidin mavisi, anilin mavisi ve sperm kromatin dispersiyon testleri ile sperm DNA hasar oranlarının kıyaslanması. İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2014 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Vildan Karpuz).
- Hiltrud Merzenich, Hajo Zeeb and Maria BlettnerMerzenich et al: Decreasing sperm quality: a global problem? BMC Public Health 2010, 10:24
- I. Cok and Gamze Karababa and M. H. Şatiroğlu and Ayça Çakmak Pehlivanli and Gulşen Guney and U. Çiftçi, Semen quality in 24693 Turkish men over a 16 year period (1995-2011)}, 2015 İ. Çok et al. / Hacettepe J. Biol. & Chem., 2015, 43 (1), 33–1
- Ishikawa H, Tomomasa H, Yoshii S. Correlation between the sperm motility and the adenylate cyclase activity in infertile man. Andrologia.1989;21(5):437-40
- Jørgensen N, Joensen UN, Jensen TK, et alHuman semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 menBMJ Open 2012;2:e000990.
- Junqueira JC, Carneiro J, Kelley R. Erkek üreme sistemi. In: AYTEKİN Y, SOLAKOĞLU S, AHİŞHALI B, editors. Temel Histoloji. 8.Baskı. İstanbul. Barış Kitabevi, 1998; 407-22.
- Kadioğlu A, Kendirci M, Aktan G, Yaman Ö, Çayan S. İnsan semeninin incelenmesi ve işlemlerden geçirilmesi. WHO Laboratuvar El Kitabı. Türk Üroloji Derneği. ISBN: 978-975-00112, 2011; 4-5.
- Kalaycı Ş. Histoloji. Bursa. Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1986; 374-77.

- Karamazak S. Vücut kitle indeksinin non-obstrüktif azospermi nedeniyle mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu uygulanan hastalarda sperm bulunması üzerine etkisinin araştırılması. Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, 2014 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Bülent Semerci).
- Kayıkcı MA, Çam KH, Akman Y, Erol A. Erkek infertilitesini değerlendirmede semen analizinin özellikleri ve rolü. Düzce tıp fakültesi dergisi. 2002;4(3):35-8.
- Keith L. Moore. T.V.N. Persaud. İnsan Gelişiminin Başlangıcı. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Ed. Dalçık H. Yıldırım M. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2009
- Kierszenbaum AL. Spermatogenez. In: Demir R. editor. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006 .p. 531-50.
- Leeson RC, Leeson ST, Paparo AA. Textbook of Histology. 5th edition. London. WB Saunders Company. 1985, 486-89.
- Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. Hum Reprod Update. 2017 Nov 1;23(6):646-59.
- Lutz W, O'Neill BC, Scherbov S. Europe's population is at a crossroads. Science. 2003; 299: 1991-992.
- Macleod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. II. Spermatozoon counts 1000 men of known fertility and 1000 cases of infertility. J Urol. 1951; 66: 436--49
- Makler A: The improved ten-micrometer chamber for rapid sperm count and motility evaluation. Fertil Steril. 1980, 33: 337-38.
- Merino G, Lira SC, Martínez-Chéquer JC. Effects of cigarette smoking on semen characteristics of a population in Mexico. Arch Androl. 1998 Jul-Aug;41(1):11-5.
- Minerva Ginecol. 1999 Jun;51(6):223-31. P Bilotta 1, R Guglielmo, M Steffè ,S Dindyal The Internet Journal of Urology. 2003 Volume 2 Number 1.
- Moore KL, Agus AM. Pelvis ve Perineum. In: Elhan A. editor. Temel Klinik Anatomi. İkinci baskı. Ankara. Güneş Kitabevi; 2006; 210-76.
- Mortimer D, Barratt CLR, Björndahl L, et al. What should it take to describe a substance or product as "sperm-safe". Hum Repro Update 2013;19(suppl 1):i1-i48.
- Murray KS, James A, McGeady JB, Reed ML, Kuang WW, Nangia AK. The effect of the new 2010 World Health Organization criteria for semen analyses on male infertility. Fertil Steril. 2012 Dec;98(6):1428-31.
- Nargund G. Declining birth rate in developed countries: a radical policy needs rethinking. Facts Opinions Vision Obygn. 2009; 1: 191--93.
- Nelson CM, Bunge RG. Semen analysis is evidence of varying parameters of male fertility potential. Fertile Sterile. 1974; 25: 503--07.
- Oğuz Y. Sperm hazırlama yöntemi olarak "swim-up ve gradient" tekniklerinin DNA fragmentasyonuna etkilerinin karşılaştırılması prospektif çalışma. Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Erdem).
- Olsen GW, Bodner KM, Ramlow JM, Ross CE, Lipshultz LI. Have sperm counts been reduced 50 percent in 50 years? A statistical model revisited. Fertil Steril. 1995 Apr;63(4):887-93.

- Önel T. İnsan Sperm kriyoprezervasyonunun sperm motilitesi ve deoksiribonükleik asit (DNA) fragmantasyonuna etkisinin leptin molekülü ile ilişkisi. İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2016 (Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Şule Ayla).
- Perheentupa, Antti MD, PhD,a,b, Male infertility and environmental factors, *Global Reproductive Health: Summer 2019 - Volume 4 - Issue 2 - p e28*
- Priyanka Mishra, Mahendra Pal Singh Negi, Mukesh Srivastava, Kiran Singh & Singh Rajender *Reproductive Biology and Endocrinology* volume 16, Article number: 103 (2018) N. Chakro N. Abid A. Rebai A. Sellami B. Ben Ayed M. Guermazi A. Bahloul T. Rebai L. Keskes Ammar First published: 02 January 2013
- Pryor JL, Howards SS. Varicocele. *Urol Clin North Am.* 1997,14;3:499-51
- Rahban R, Nef S. Regional difference in semen quality of young men: a review on the implication of environmental and lifestyle factors during fetal life and adulthood. *Basic Clin Androl.* 2020 Oct 15;30:16.
- Ramlau-Hansen CH, Toft G, Jensen MS, Strandberg-Larsen K, Hansen ML, Olsen J. Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up. *Hum Reprod.* 2010 Sep;25(9):2340-345.
- Role of semen analysis in subfertile couples. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, F Habbema JD, Hompes PG, Kremer JA, van der Leeuw-Harmsen L, Bossuyt PM, Repping S, Silber SJ, Mol BW, van der Veen F; Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine Study Group. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1;95(3):1013-019
- Rolland M, Le Moal J, Wagner V, Royère D, De Mouzon J. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod.* 2013 Feb;28(2):462-70.
- Ross. M. H. *Histology a Text and Atlas with Cell and Molecular Biology*, Fourth Edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2003.
- Crumbullaku L. Semen Analysis. Erişim: <http://Semen Analysis.htm> Erişim tarihi: 12.11.2020 Tekelioğlu M. Özel Histoloji. 1. Baskı. Ankara. Ankara üniversitesi tıp fakültesi yayınları. 2002;231- 44.
- S Dindyal. The sperm count has been decreasing steadily for many years in Western industrialised countries: Is there an endocrine basis for this decrease. *The Internet Journal of Urology.* 2003 Volume 2 Number 1.
- Sansone A, Di Dato C, de Angelis C, Menafra D, Pozza C, Pivonello R, Isidori A, Gianfrilli D. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Jan 15;16(1):3.
- Satı G.L. İnsan sperminde kromozomal yapı anomalileri ile hücrel olgunlaşmanın ilişkisi. Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Antalya, 2005 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramazan Demir).
- Scheike TH, Rylander L, Carstensen L, Keiding N, Jensen TK, Stromberg U, Joffe M, Akre O. Time trends in human fecundability in Sweden. *Epidemiology* 2008;19:191– 96.
- Setti AS, Figueira Rde C, Braga DP, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. *Fertil Steril.* Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection benefits for patients with oligoasthenozoospermia according to the 2010 World Health Organization reference values. 2011 Jun 30;95(8):2711-714.

- Shanna H Swan, Robin L Kruse, Fan Liu, Dana B Barr, Erma Z Drobnis, J Bruce Redmon, Christina Wang, Charlene Brazil, James W Overstreet, and Study for Future Families Research Group, Environ Health Perspect. 2003 Sep; 111(12): 1478–84.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? Lancet 1993;341:1392-395
- Sharpe RM. Sperm counts and fertility in men: a rocky road ahead. Science & Society Series on Sex and Science. EMBO Rep. 2012 May 1;13(5):398-03.
- Storgaard L, Bonde JP, Ernst E, Spanô M, Andersen CY, Frydenberg M, et al. Does smoking during pregnancy affect sons' sperm counts? Epidemiology. 2003;14:278–86.
- Şahin E. Varikosel olgularında sperm dondurma-çözme işleminin (kriyoprezervasyon) zamana bağlı olarak sperm parametreleri, ince yapısı ve hücre ölümü üzerine etkileri. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2010 (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şule Çetinel).
- Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 4. Baskı. Ankara. Alp Ofset Matbaacılık.
- Tanyolaç A. Özel Histoloji, 3. Baskı. Ankara. Yorum basın yayın. 1999;132-43.
- Tuncel T. Normospermili kişilerde sperm kriyoprezervasyonu öncesi ve sonrası spermatozoada annexin V testi ile apoptozisin değerlendirilmesi. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji (Tıp) Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Konya, 2013 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Selçuk Duman).
- Üstüner M. Nonobstruktif azospermik ve klinik varikoseli olan hastalarda varikosektominin motil sperm eldesi ve spermatogenez üzerine etkileri. Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kocaeli, 2014 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Gökalg).
- Vierula M, Niemi M, Keiski A, Saaranen M, Saarikoski S, Suominen J. High and unchanged sperm counts of Finnish men. Int J Androl. 1996 Feb;19(1):11-7.
- WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Laboratuvar El Kitabı: İnsan Semeni ve Sperm-Servikal Mukus Etkileşimi Değerlendirilmesi. Çeviri Editörü: Günalp S. Ankara, Tıp Teknik Kitapevi, 2002.
- Woodruff TJ, Carlson A, Schwartz JM, et al. Proceedings of the summit on environmental challenges to reproductive health and fertility: executive summary. Fertil Steril 2008;89:281–00.
- Yıldırım M. İnsan Embriyolojisi. Birinci baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2002;323-44.

## 8.ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>		<b>Soyadı</b>	
<b>Doğum Yeri</b>		<b>Doğum Tarihi</b>	
<b>E-mail</b>		<b>Uyruğu</b>	

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Lisans</b>	S.Ü/Fen Fak.Biyoloji Bölümü/2. Öğretim	2009
<b>Yüksek Lisans</b>	N.E.Ü/ Meram Tıp Fak.Histoloji ve Embriyoloji Bölümü	2021
<b>Doktora</b>		

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl- Yıl)</b>
Biyolog	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji öğrenci laboratuvarı	2009-2021

<b>Yabancı Dil</b>	<b>İngilizce</b>
--------------------	------------------

### Sertifikaları

Deney hayvanları sertifikası

### Özel ilgi alanları

Spor, müzik, kitap okuma

## 9. EKLER

### Ek1 Etik kurul kararı

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

**Toplantı Sayısı:96**

**Toplantı Tarihi: 18 Ekim 2019**

**Karar Sayısı:2019/2138:**Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Aydan ÖZGÖRGÜLÜ' nün "Normozoospermi parametrelerinin 1999 ve 2010 WHO (World Health Organization) kriterlerine göre retrospektif değerlendirilmesi" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 16.10.2019 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Biyolog Nihal CANBULAT' ın retrospektif yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Aydan ÖZGÖRGÜLÜ' nün sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Aydan ÖZGÖRGÜLÜ

Yardımcı Araştırmacı: Biyolog Nihal CANBULAT